Artikel online veröffentlicht: 16.12.2022

Was haben wir aus der deutschen COPD-Kohorte COSYCONET gelernt und wie geht es weiter?

What have we learned from the German COPD cohort COSYCONET and where do we go from here?

Authors

Kathrin Kahnert[1], Carolina Fischer[2], Peter Alter[3], Franziska Trudzinski[4], Tobias Welte[5], Jürgen Behr[1], Felix Herth[4], Hans-Ulrich Kauczor[6], Robert Bals[7,8], Henrik Watz[9], Klaus Rabe[9,10], Sandra Söhler[3], Inge Kokot[3], Claus Vogelmeier[3], Rudolf Jörres[2]

Institute

1 Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Universitat München LMU, Comprehensive Pneumology Center, Member of the German Center for Lung Research (DZL), München, Deutschland
2 Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland
3 Klinik für Pneumologie, Philipps-Universitat Marburg, Member of the German Center for Lung Research (DZL), Marburg, Deutschland
4 Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH, Translational Lung Research Centre Heidelberg (TLRC), Member of the German Center for Lung Research, Heidelberg, Deutschland
5 Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover, Member of the German Center of Lung Research (DZL), Hannover, Deutschland
6 Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Translational Lung Research Centre Heidelberg (TLRC), Member of the German Center for Lung Research, Heidelberg, Deutschland
7 Innere Medizin V – Pulmonologie, Allergologie, Beatmungs-und Umweltmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Associated member of the Germen Center of Lung Research (DZL), Homburg, Deutschland
8 Helmholtz Institute for Pharmaceutical Research Saarland (HIPS), Helmholtz Centre for Infection Research (HZI), Saarland University Campus, Saarbrücken, Deutschland
9 Pulmonary Research Institute, LungenClinic Grosshansdorf, Airway Research Center North (ARCN), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Grosshansdorf, Deutschland
10 Medizinische Fakultät, Christian-Albrechts Universität zu Kiel, Kiel, Deutschland

Schlüsselwörter
COPD, Komorbiditäten, Lungenfunktion, COPD-Therapie

Keywords
COPD, comorbidities, lung function, copd treatment

eingereicht 9.8.2022
akzeptiert nach Revision 5.9.2022
online publiziert 16.12.2022

Bibliografie
Pneumologie 2023; 77: 81–93
DOI 10.1055/a-1966-0848
ISSN 0934-8387
© 2022. The Author(s).
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse
PD Dr. med. Kathrin Kahnert, Klinikum der Universität München LMU, Medizinische Klinik V, Ziemssenstr. 1, 80336 München, Deutschland
kathrin.kahnert@med.uni-muenchen.de

ZUSAMMENFASSUNG

COSYCONET 1 ist die derzeit einzige international konkurrenzfähige deutsche COPD-Kohorte. Die Rekrutierung begann Ende 2010 und endete im Dezember 2013. Sie resultierte in 2741 Patienten mit der Diagnose einer COPD, die in der Folge in regelmäßigen Visiten nachuntersucht wurden. Diese Visiten umfassten eine umfangreiche funktionelle und klinische Charakterisierung. Auf der Basis dieses hochwertigen Datensatzes war es möglich, eine Vielzahl klinischer Fragen zu beantworten. Diese reichten vom Verschreibungsverhalten über die genaue Analyse verschiedener Komorbiditäten, v. a. kardiovaskulärer Art, bis zu Bio-

markern, radiologischen und gesundheitsökonomischen Analysen. Inzwischen wurden mehr als 60 Publikationen zu COSYCONET international veröffentlicht. Die nachstehende Arbeit liefert eine Übersicht über alle bislang erhaltenen Ergebnisse, mit einem besonderen Fokus darauf, deren wechselseitigen Zusammenhang sowie die möglichen praktischen Konsequenzen herauszuarbeiten. Ferner werden einige Informationen über die Folgestudie COSYCONET 2 gegeben.

ABSTRACT

COSYCONET 1 is the only German COPD cohort which is large enough to be internationally comparable. The recruitment, which started in 2010 and ended in December 2013, comprised 2741 patients with the diagnosis of COPD who were subsequently investigated in regular follow-up visits. All visits included a comprehensive functional and clinical characterisation. On the basis of this detailed data set, it was possible to address a large number of clinical questions. These questions ranged from the prescription of medication, the detailed analysis of comorbidities, in particular cardiovascular disease, and biomarker assessment to radiological and health-economic aspects. Currently, more than 60 publications of COSYCONET data are internationally available. The present overview provides a description of all the results that were obtained, focussing on the relationship between different clinical and functional aspects as well as their potential practical consequences. In addition, information on the follow-up study COSYCONET 2 is given.

Hintergrund der Studie

Auf Basis einer Ausschreibung des BMBF im Rahmen der Kompetenznetzwerke Innere Medizin wurde der Forschungsverbund COSYCONET (COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network) konzipiert und initial von 2008–2017 gefördert [1]. Als Kern seiner Aktivitäten hatte er die Aufgabe, eine große, longitudinale COPD-Kohorte in Deutschland aufzubauen. Inhaltlich bestand das Ziel darin, die Wechselwirkungen zwischen Lungenerkrankung, Komorbiditäten und systemischer Entzündung aus einer Vielzahl von Perspektiven zu beleuchten und dabei neue wissenschaftliche Erkenntnisse, aber auch möglichst praktisch anwendbare Ergebnisse zu generieren. Die Rekrutierung der Kohorte begann im Herbst 2010 und endete im Dezember 2013 bei einem Stand von 2741 eingeschlossenen Patienten mit der Diagnose einer COPD. Beteiligt waren 31 Studienzentren in Deutschland, die durch ihre pneumologische Expertise ausgewiesen waren und die zusätzlichen Ressourcen schaffen konnten, welche zur Durchführung der Studie erfordert waren (▶ **Abb. 1**). Dank der Unterstützung durch Pneumologen und der unermüdlichen Anstrengungen der Zentren war es möglich, die genannte, für klinisch-epidemiologische Analysen international konkurrenzfähige Zahl von Teilnehmern zu rekrutieren. Hierbei taten sich die Leiter der beteiligten Studienzentren, v. a. aber die Studienärzte und die Study Nurses durch ihr Engagement und ihre Kompetenz hervor; ohne diesen Einsatz wäre mit den relativ geringen zur Verfügung stehenden Mitteln COSYCONET nicht realisierbar gewesen. In regelmäßigen Studientreffen wurden alle Mitarbeiter über den Fortschritt der Studie auf dem Laufenden gehalten und erwarben zusätzliche methodologische Kenntnisse. Eine Liste der Studienärzte und Study Nurses ist dieser Arbeit angefügt. Das wissenschaftliche Potenzial von COSYCONET äußert sich auch in der steten Förderung durch die pharmazeutische Industrie, die in Form von „unrestricted grants“ die Funktionsfähigkeit der Kohorte gewährleistet hat. Darüber hinaus wurde COSYCONET im Jahre 2016 als assoziierter Partner Teil des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), das mit einer jährlichen finanziellen Unterstützung den Weiterbetrieb gewährleistet.

▶ **Abb. 1** Übersicht über die an COSYCONET beteiligten Studienzentren. In Heidelberg sowie in München waren zwei Studienzentren beteiligt.

Protokoll der Studie

Bei der Konzeption von COSYCONET wurde Wert darauf gelegt, Verfahren zu implementieren, die einerseits möglichst aussagekräftig, andererseits nicht so ungewöhnlich oder teuer waren, dass sie für die klinische Praxis niemals in Frage kommen würden. Nach der Einschlussvisite (V1) wurden die Patienten in Folgevisiten untersucht, zunächst nach 6 Monaten (V2), dann

12 Monate später (V3). Ab der zweiten Förderphase erfolgten weitere Visiten im Abstand von 18 Monaten; inzwischen (Juli 2022) findet Visite V8 statt. Das Untersuchungsprogramm war bei allen Visiten im Wesentlichen gleich. Es umfasste eine ausführliche Anamnese einschließlich der systematischen Erhebung ärztlich diagnostizierter Komorbiditäten und der gesamten Medikation. Wie in praktisch allen großen Studien konnten die meisten der angegebenen Komorbiditäten nicht mittels unabhängiger Verfahren überprüft werden. Daher wurde bereits in einer frühen Phase ein innovatives Verfahren entwickelt, um anhand krankheitsspezifischer Medikation die Komorbidität zu überprüfen, soweit dies möglich ist [2]. Der klinische Zustand der Patienten wurde anhand von Fragebögen quantifiziert. Zu diesen gehörten der COPD Assessment Test (CAT), der Dyspnoe-Fragebogen des britischen Medical Research Council (mMRC), der St.-George-Respiratory-Fragebogen (SGRQ) zur krankheitsspezifischen Lebensqualität, ein gut eingeführter Fragebogen zur allgemeinen Lebensqualität (EQ-5 D), ein Fragebogen zur Depression (PHQ-9) und ein Fragebogen zur körperlichen Aktivität (IPAQ). Mögliche berufliche Belastungen, familiäre Dispositionen sowie der Berufs- und Sozialstatus wurden in weiteren Fragen ermittelt. Die Lungenfunktion wurde nach vorhergehender Inhalation von Bronchodilatatoren bestimmt; sie beinhaltete Spirometrie, Ganzkörperplethysmografie und Diffusionskapazität für eingeatmetes Kohlenmonoxid. Darüber hinaus wurden die Blutgase, die 6-Minuten-Gehstrecke, der Knöchel-Arm-Index sowie anthropometrische Daten einschließlich Hüft- und Bauchumfang erhoben. Die Körperzusammensetzung wurde mittels Bioimpedanzanalyse bestimmt. Darüber hinaus wurde ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet, ferner wurden wesentliche Parameter der Funktion und Morphologie des linken und rechten Herzens mittels Echokardiografie erfasst. Alle Daten wurden seitens der Studienzentren über ein gesichertes Internet-Portal der zentralen Datenbank an der MH Hannover übermittelt.

Zusätzlich wurden Blutproben entnommen, die an die Biobank an der Universität Homburg/Saar gesandt und dort asserviert wurden. Vorhandene CT-Bilder aus den letzten 4 Jahren vor Einschluss wurden an die Bilddatenbank an der Universität Heidelberg übermittelt, um dort mittels standardisierter Verfahren ausgewertet zu werden. CT-Untersuchungen gehören zunehmend zur diagnostischen Abklärung von Patienten mit COPD. In der zweiten Förderphase erfolgte in 16 Studienzentren eine prospektive Substudie, in welche final n = 601 Patienten eingeschlossen wurden, in der thorakale CT-Aufnahmen in Ein- und Ausatmung erstellt wurden, ferner MRT-Aufnahmen nach einem speziell für COSYCONET entwickelten Protokoll.

Das Ergebnis war ein umfangreicher, sorgfältig auf seine Qualität kontrollierter Datensatz, mit dem sich sowohl im Querschnitt als auch im Längsschnitt eine Vielzahl wissenschaftlicher Fragen beantworten ließ [3]. Im Folgenden finden sich Arbeiten, die auf der Basis von COSYCONET entstanden sind, mit Schwerpunkt auf Fragestellungen, die für Anwendungen, sei es in der klinischen Praxis oder der Wissenschaft, lehrreich sein könnten. Eine Liste aller auf COSYCONET-Daten beruhenden Veröffentlichungen (August 2022) ist als Literaturverzeichnis gegeben.

Ergebnisse

Multiple Wirkungen der Medikation bei Patienten mit COPD

Es ist unvermeidlich, dass bei der Rekrutierung für eine anspruchsvolle Studie eine Selektion von Patienten stattfindet. Gleichwohl kann eine Beschreibung der Teilnehmer aufgrund der Vielfalt der erhobenen Daten sehr informativ sein. Dies gilt u. a. für die immer wieder diskutierte Frage der respiratorischen Medikation und ihrer Beziehung zu nationalen und internationalen Empfehlungen. Besonders hervorzuheben ist hierbei, dass COSYCONET als reine Beobachtungsstudie ohne geplante Interventionen gut geeignet ist, neben Fragestellungen zu Komorbiditäten, Risikofaktoren usw. zu eruieren, ob sich in randomisiert-kontrollierten Studien aufgezeigte Effekte der Medikation auch unter reinen Beobachtungsbedingungen aufzeigen lassen. Wie anhand der folgenden Daten zu sehen, ist dies eine besondere Stärke von COSYCONET.

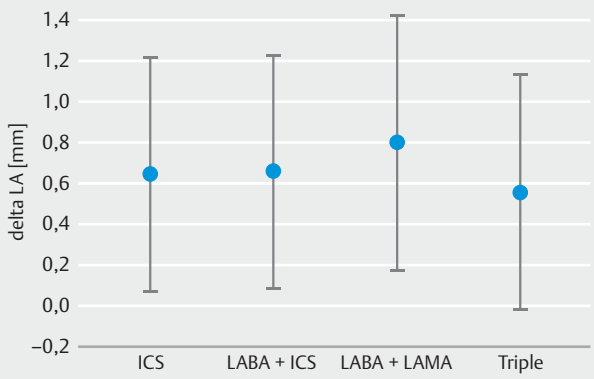
Gemessen an internationalen Empfehlungen [4] sowie nationalen Zusatzempfehlungen [5] wies in der Analyse der Daten aus den ersten Visiten ein großer Prozentsatz der Patienten von COSYCONET eine respiratorische Therapie auf, die als Übertherapie erschien [6]. Dies galt auch für Patienten, welche die Diagnose einer COPD aufwiesen, aber nicht das international eingeführte spirometrische Kriterium einer ausreichenden Atemwegsobstruktion erfüllten ($FEV_1/FVC<0{,}7$). Die formale Übertherapie betraf v. a. die Gabe inhalativer Kortikosteroide (ICS) bei Patienten der GOLD-Gruppen A und B und warf die Frage auf, ob es spezifische Gründe gab, welche die behandelnden Ärzte zur Gabe dieser Medikation veranlassten, wenn man Patienten mit der gleichzeitigen Diagnose eines Asthma bronchiale ausschloss. Daher wurde eruiert, welche der üblicherweise in der klinischen Praxis zur Verfügung stehenden Informationen über den Zustand des Patienten mit der Verschreibung von ICS assoziiert waren, diese also in einem formalen Sinn determinierten [7]. Nicht überraschend fand sich, dass Patienten mit ICS im Mittel schlechtere Werte in ihren funktionellen und klinischen Charakteristika aufwiesen als Patienten ohne ICS; offenbar waren es diese Faktoren, welche zur Verschreibung von ICS motivierten. Umso mehr war interessant, ob bei Berücksichtigung der Charakteristika negative oder positive Effekte mit der ICS-Therapie assoziiert waren. Für die Mehrzahl der Parameter fand sich nach Adjustierung kein Unterschied bezüglich ICS, jedoch wiesen Lebensqualität und Diffusionskapazität bei Patienten mit ICS-Behandlung im Mittel geringfügig bessere Werte auf. Ferner wurden die erhöhten Kosten einer ICS-Behandlung weitgehend durch verminderte andere Krankheitskosten kompensiert. Diese Daten zeigten, dass die ICS-Behandlung beider GOLD-Gruppen zumindest im Mittel nicht mit abträglichen Effekten einherging. Wünschenswert wäre es demgemäß, mittels differenzierter Kriterien speziell die Patienten mit einem über dem Mittel liegenden Nutzen zu identifizieren. COSYCONET scheint für derartige Analysen besonders gut geeignet, da in einer Substudie eine hohe Adhärenz der Teilnehmer zur respiratorischen und nicht-respiratorischen Medikation gezeigt werden konnte [8].

Als Folge der Vielzahl von Komorbiditäten war in COSYCONET häufig eine Polymedikation zu finden. Dies warf zum einen die Frage nach abträglichen, aber auch zuträglichen Wechselwirkungen auf, zum anderen die Frage, ob die Medikamente dem Alter der Patienten angemessen waren [9]. Es stellte sich heraus, dass in jeweils ca. 8 % der Fälle das Potenzial für eine abträgliche oder zuträgliche Wechselwirkung bestand, und in ca. 10 % geringfügige Bedenken bezüglich des Alters bestanden. In Anbetracht eines Medians von, je nach Gruppe, fünf oder mehr systemisch eingenommenen Medikamenten waren das erfreulich geringe Prozentsätze.

Die systemische Medikation hatte einen weiteren interessanten Aspekt. Ca. 15 % der COSYCONET-Patienten wiesen einen Diabetes mellitus auf [10, 11], und zwar sowohl anamnestisch als auch unter Heranziehung der krankheitsspezifischen Medikation [2]. Viele dieser Patienten waren mit Metformin behandelt. Da in Tierversuchen positive Effekte von Metformin jenseits eines Diabetes aufgezeigt wurden [12], stellte sich die Frage, ob diese auch in einer Beobachtungskohorte mit COPD nachweisbar waren. Tierexperimente ergaben, dass Metformin speziell gegenüber einer durch Steroide induzierten Osteoporose schützen kann. In der Tat wiesen COPD-Patienten mit Metformin, speziell solche der GOLD Gruppe D, in geringerem Maße eine Osteoporose auf als von den klinischen Charakteristika vergleichbare Patienten ohne Metformin [10]. Dies schien relevant, da sich bei den Patienten der Gruppe D nicht nur für die Einnahme oraler Kortikosteroide, sondern auch für ICS per se eine Begünstigung der Osteoporose fand.

Auch ein anderer, aus Tierversuchen bekannter positiver Nebeneffekt von Metformin ließ sich in COSYCONET verifizieren. So wurden für Metformin Anti-Ageing-Effekte beschrieben. Bei der COPD gibt es starke Hinweise darauf, dass sie mit einer beschleunigten Alterung einhergeht, die sich besonders in der Entstehung eines Lungenemphysems äußert. Funktionell sollte der Grad eines Emphysems über die CO-Diffusionskapazität als Surrogatmarker erfassbar sein. In der Tat ergaben die COSYCONET-Daten, dass der jährliche Abfall der Diffusionskapazität bei Patienten mit Metformin deutlich reduziert war, während die jährliche Abnahme der spirometrischen Parameter unverändert war [12]. Diese Beobachtung war robust auf der Basis verschiedener moderner statistischer Verfahren, die für unterschiedliche Charakteristika der Patienten adjustierten. Auch trat der Effekt nur für Metformin auf, nicht aber für Diabetes-Therapien als solche.

Die Beziehungen zwischen Diabetes und Diffusionskapazität könnten im Prinzip auf einem gemeinsamen Phänotyp beruhen, derart, dass Patienten mit einer Disposition zum Diabetes eine geringere Disposition für das Lungenemphysem zeigen [13]. Die Beobachtungen sind aber auch mit der alternativen Erklärung kompatibel, dass die antientzündlichen Wirkungen bestimmter Diabetes-Medikamente als Nebeneffekt einen positiven Einfluss auf die Lunge haben. Dies ginge konform mit einer frühen Beobachtung aus COSYCONET, dass Patienten mit Diabetes tendenziell keine schlechtere oder sogar eine geringfügig bessere Diffusionskapazität als Patienten ohne Diabetes aufwiesen [11], obgleich man erwarten würde, dass Diabetes-assoziierte Gefäßschäden zu einer weiteren Verringerung der Diffusionskapazität führen würden. Dies gibt der Annahme zusätzliches Gewicht, dass die beobachteten Zusammenhänge wenigstens teilweise auf Metformin bzw. möglicherweise allgemein eine anti-entzündliche Diabetes-Therapie zurückzuführen sind und nicht auf einen hypothetischen gemeinsamen Phänotyp. Die Frage eines gemeinsamen Phänotyps versus Effekte der nicht-respiratorischen Medikation stellte sich auch angesichts der Beobachtung, dass die Diagnose einer Hyperlipidämie eher mit einem besseren als einem geringeren Schweregrad der COPD assoziiert war [14]. Diese zunächst überraschenden Befunde bezüglich Diabetes und Hyperlipidämie decken sich mit Beobachtungen anderer [13, 15], die allerdings niemals Gegenstand näherer Erörterungen waren.



▶ **Abb. 2** Assoziationen zwischen verschiedenen Formen einer COPD-Erhaltungstherapie und einer Erhöhung des Durchmessers des linken Vorhofs bei Patienten mit COPD der Schweregrade 1–4 (n = 846). Gezeigt sind für klinische und anthropometrische Charakteristika adjustierte Mittelwerte und 95 %-Vertrauensintervalle. Die Therapie bezog sich auf das Vorhandensein der entsprechenden Medikation bei zwei Visiten im Abstand von 1,5 Jahren versus die Abwesenheit bei beiden dieser Visiten. ICS = inhalative Kortikosteroide, LABA = langwirksame Betamimetika, LAMA = langwirksame Anticholinergika, Triple = LABA + LAMA + ICS.

Von Interesse sind auch positive Effekte einer respiratorischen, d. h. auf die Lunge abzielenden Medikation auf andere Organe. In Hinsicht auf die Herzfunktion wurde dies in klinisch-experimentellen Kurzzeitstudien für die Kombinationstherapie LABA/ICS sowie die duale Therapie mit LAMA/LABA gezeigt [16, 17]. Hieraus ergab sich die Frage, ob sich derartige Effekte auch unter nicht-experimentellen Bedingungen aufzeigen lassen. In der Tat zeigten COSYCONET-Daten erstmals, dass auch unter Beobachtungsbedingungen ein positiver Effekt auf das Herz zu beobachten war [18]. Dieser trat in Erscheinung als bessere Füllung des linken Vorhofs insbesondere bei Patienten mit dualer Bronchodilatation (▶ **Abb. 2**). Der Effekt der Tripel-Therapie war weniger ausgeprägt, offenbar, weil die Vergleichsgruppe ohne Tripel-Therapie immer noch Patienten mit hochpotenter Therapie wie LABA/LAMA oder LABA/ICS bzw. LAMA/ICS umfasste. Diese Ergebnisse zeigten, dass die in experimentellen Studien beschriebene positive Wirkung auf das Herz auch unter Langzeit-Bedingungen auftraten. Ferner gehen sie konform mit Daten, welche positive Effekte dieser Medikation speziell auf die

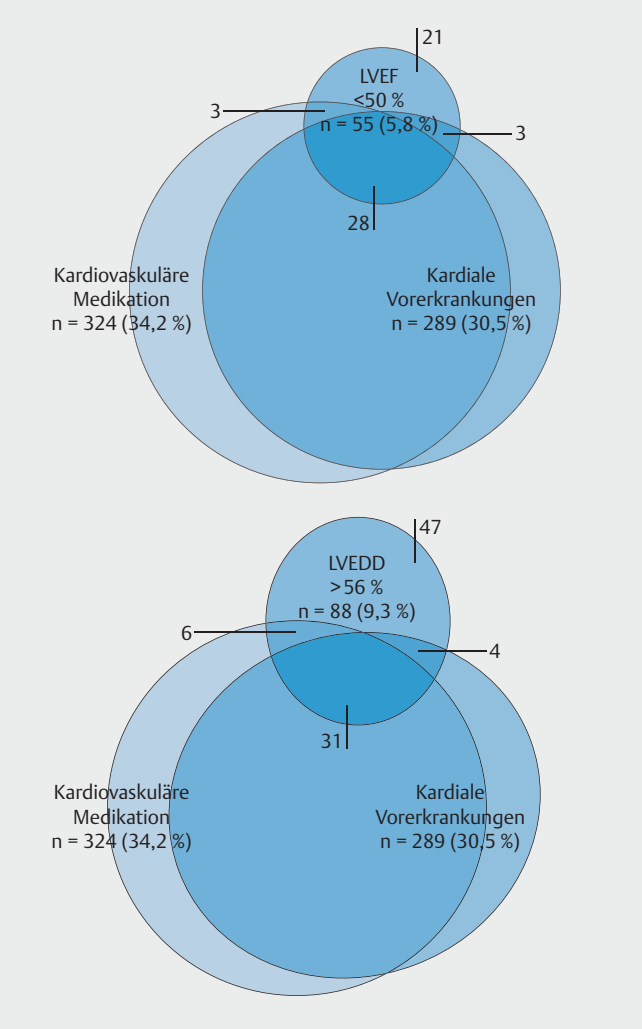
kardiale Mortalität zeigten [19]. Zu erwägen ist, ob diese unter nicht-experimentellen, klinischen Bedingungen erhaltenen Daten in der Nationalen Versorgungsleitline (NVL) der COPD Erwähnung finden könnten, um die behandelnden Ärzte auf das gesamte Spektrum der respiratorischen und nicht-respiratorischen positiven Effekte einer COPD-Therapie aufmerksam zu machen.

Beziehungen der Funktion und Morphologie zwischen Lunge und Herz

Dass Einschränkungen der Lungenfunktion grundsätzlich Wirkungen auf die Funktion und Morphologie des Herzens haben, ließ sich in COSYCONET in Analysen der echokardiographischen Parameter im Detail aufschlüsseln. Neben dem Nachweis eines generellen Zusammenhangs [20] für systolische Parameter ließen sich für die diastolischen Parameter [21] die Zusammenhänge mit Parametern der Lungenfunktion und dem Körpergewicht im Detail aufschlüsseln. Die verwendeten statistischen Verfahren stellten in Rechnung, dass im Zusammenspiel der Wirkungen von Herz und Lunge die Parameter sowohl direkt, kausal zusammenhängen konnten als auch indirekt, d. h. über andere Parameter im Sinne einer Korrelation oder einer gemeinsamen Ursache. Die Ergebnisse gingen mit bekannten pathophysiologischen Zusammenhängen völlig konform. Dies bestätigt die Annahme, dass auch die anderen Analysen, welche echokardiografische Parameter einbezogen, auf einer validen Datenbasis beruhten.

Die Bestimmung der elektrischen Herzachse im EKG ist ein Routine-Parameter, und es gehört zum etablierten Wissen, dass ein Lungenemphysem vermutlich aufgrund der intrathorakalen Volumenverhältnisse und einer vermuteten Rechtsherzbelastung mit einer Rechtsdrehung der Achse einhergeht. In COSYCONET untersuchten wir, welches Ausmaß diese Drehung annimmt und welches ihre Determinanten sind [22]. Dies ist deswegen interessant, weil eine Rechtsdrehung infolge der Lungenerkrankung eine kardial verursachte Linksdrehung kompensieren, d. h. maskieren könnte. Es ließ sich genau angeben, welche Lungenfunktionseinschränkungen mit welchen Drehungen der Achse einhergingen und wie auf einfache Weise hierfür adjustiert werden konnte; bei einem Wert des Einsekundenvolumens (FEV_1) von 30 % des Sollwertes erreichte die Rechtsdrehung bei kardial Gesunden einen inkrementellen Wert von 30 Grad. Entsprechend zeigte die ursprünglich pathologische Verteilung der Herzachsen nach Adjustierung für die Einschränkung der Lungenfunktion die eines Normalkollektivs, in Übereinstimmung mit der Tatsache, dass bei der Analyse Patienten mit einer vorbestehenden Herzerkrankung ausgeschlossen worden waren.

Kardiovaskuläre Komorbiditäten stellen bekanntlich die am weitesten verbreiteten und wichtigsten Komorbiditäten der COPD dar. Sie sind für die Prognose, insbesondere die Mortalität, von besonderer Bedeutung. Zum einen stellt sich die Frage nach ihrer Prävalenz, speziell der Beziehung zwischen der Diagnose einer kardialen Erkrankung, dem Vorliegen einer entsprechenden Medikation und echokardiografischen Veränderungen. Zum anderen stellt sich die Frage, ob eine Chance besteht, anhand der Symptome einer COPD, v. a. der Belastungssymptome,

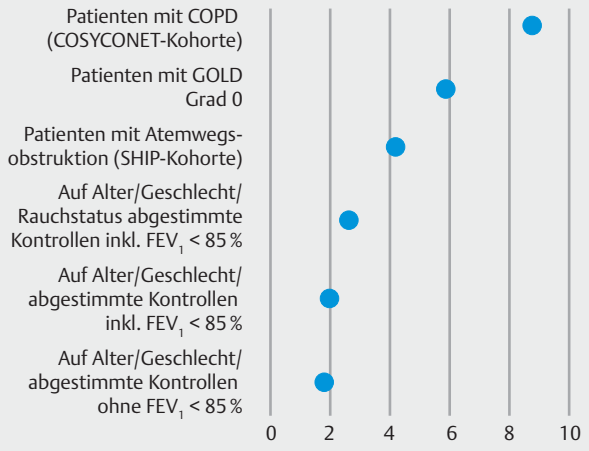


▶ **Abb. 3** Euler-Diagramm, welches die Überschneidung zwischen dem Vorhandensein einer kardiovaskulären Medikation, der Diagnose einer kardialen Erkrankung und einer echokardiografisch ermittelten Einschränkung von LVEF (links-ventrikuläre Ejektionsfraktion) zeigt (oberes Teilbild). Da die kardiovaskuläre Medikation solche gegen Hypertonie einschloss, sind Patienten mit alleiniger Hypertonie ausgeschlossen. Ein analoges Diagramm für eine Erhöhung von LVEDD (links-ventrikulärer end-diastolischer Durchmesser) ist im unteren Teilbild gezeigt. Die Daten beruhen auf 1591 Patienten aus COSYCONET der Schweregrade 0–4.

auf das Vorliegen einer Herzerkrankung zu schließen, obwohl diese Symptome von der Lungenerkrankung dominiert werden [23]. COSYCONET-Daten ergaben, dass 30–40 % der Patienten mit echokardiografischen Abnormalitäten keine Diagnose einer Herzerkrankung aufwiesen und dass die Konkordanz zwischen Diagnose, Medikation und v. a. den echokardiografischen Befunden nicht übermäßig hoch war (▶ **Abb. 3**). In den Belastungssymptomen war über den echokardiografisch bestimmten enddiastolischen ventrikulären Durchmesser der Anteil einer Herzerkrankung zu erkennen, doch war dieser zu gering, um praktisch verwertbar zu sein. Möglicherweise ist eine detaillierte Analyse der Symptome in Abhängigkeit vom Geschlecht hilfreich, da sich in COSYCONET-Daten Hinweise darauf fanden,

dass die Beziehung einer kardialen Erkrankung zu Symptomen und Lungenfunktion für Männer und Frauen unterschiedlich war [24, 25].

Die Bedeutung kardiovaskulärer Erkrankungen wurde in COSYCONET durch weitere Analysen unterstrichen. Die erste der Analysen konnte die peripheren Gefäßstörungen, welche mittels Knöchel-Arm-Index auf einfache Weise zu bestimmen sind, zum Schweregrad der COPD und den funktionellen Einschränkungen in Beziehung setzen (▶ **Abb. 4**) [26]. Der Knöchel-Arm-Index als Indikator vaskulärer Störungen stand auch in Beziehung zum Auftreten einer Polyneuropathie, vermutlich deshalb, weil eine Einschränkung der Funktion großer Gefäße ebenfalls eine solche kleiner Gefäße signalisiert, welche die Versorgung und Integrität von peripheren Nerven beeinflussen [27]. Eine weitere Analyse ergab, dass die Konzentration des high-sensitivity (hs)-Troponin auch bei niedrigen Werten, die normalerweise noch als unauffällig betrachtet werden, einen markanten unabhängigen Vorhersagewert für das Mortalitätsrisiko hatte, der sich zu dem anderer bekannter klinischer Kenngrößen addierte [28] (▶ **Abb. 5**). Ferner ließ sich in COSYCONET aufzeigen, dass eine erhöhte Ruheherzfrequenz mit einem erhöhten Sterberisiko einherging, v. a., wenn man die letzte Messung im Verlauf heranzog [29]; das war auch dann der Fall, wenn für andere Risikofaktoren adjustiert wurde.

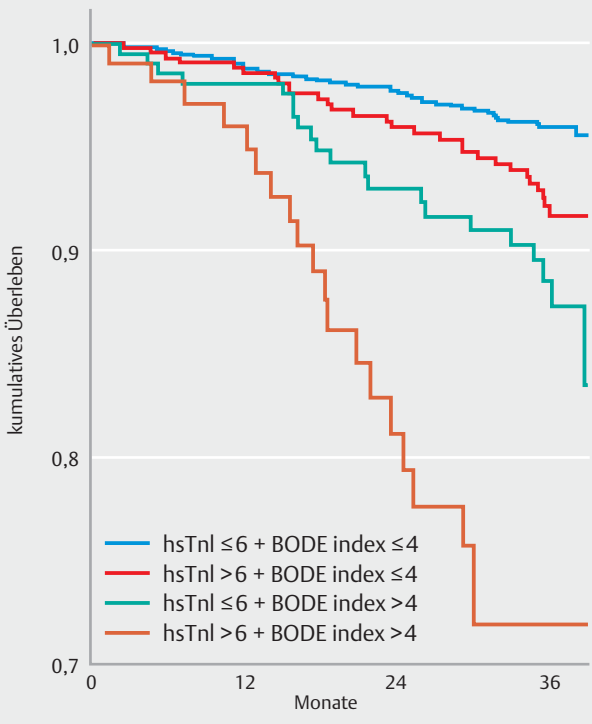


▶ **Abb. 4** Assoziation zwischen dem Schweregrad einer COPD und einem pathologischen Knöchel-Arm-Index (ABI ≤ 0,9) als Indikator der Funktion der großen Gefäße bei 2088 COPD-Patienten der Schweregrade 1–4 aus COSYCONET. Zum Vergleich sind Daten aus der bevölkerungsbezogenen SHIP-Kohorte (Study of Health in Pomerania) gezeigt (n = 4420). Sie verdeutlichen die zusätzliche Einschränkung des altersabhängigen ABI, die von der COPD ausgeht.

Komorbiditäten und klinische Evaluation der Patienten

Eine weitere bei der COPD häufig diagnostizierte Komorbidität ist die Depression. Für praktische Bedürfnisse der Diagnostik gibt es standardisierte Fragebögen, z. B. den 9 Fragen umfassenden PHQ-9. Die Inspektion dieses Fragebogens lässt den Verdacht aufkommen, dass einige der Fragen nicht nur bei Bestehen einer Depression, sondern auch beim Bestehen einer COPD positiv beantwortet werden; so gibt es Ähnlichkeiten zu Fragen des CAT. Die COSYCONET-Daten ergaben, dass zwischen dem Punktescore des PHQ-9 und dem Schweregrad einer COPD einschließlich der Komorbiditäten ein starker Zusammenhang bestand [30]. Bei Patienten der Gruppe GOLD D, d. h. denen mit starken Symptomen und ausgeprägten Exazerbationen, war der Score des PHQ-9 wesentlich höher als bei Patienten der niedrigsten GOLD-Gruppe A. Die naiv anhand des PHQ-9 geschätzte Prävalenz einer Depression in der COSYCONET-Kohorte betrug ca. 20 %. Stellte man die Effekte der COPD auf die Beantwortung der Fragen in Rechnung, ergab sich ein Wert von nur ungefähr 10 %, in Übereinstimmung mit ausführlichen Anamnesen durch entsprechende Fachärzte [31]. Diese Ergebnisse zeigen, dass man in der Bewertung von Instrumenten wie dem PHQ-9 die mögliche Verzerrung durch eine andere Erkrankung, in diesem Fall die COPD, im Auge behalten sollte.

COSYCONET lieferte auch andere Einsichten, die diagnostisch von Nutzen sein könnten. Die Blutgase werden heute vorwiegend in der Notfall- und Intensivmedizin betrachtet und spielen für die Beurteilung der COPD im stabilen Zustand i. d. R. eine nachgeordnete Rolle. Dies bestätigte sich in COSYCONET in Hinsicht auf die Rolle für Exazerbationen und Mortalität, allerdings mit einer bedeutenden Ausnahme, dem Sauerstoffgehalt des



▶ **Abb. 5** Kaplan-Meier-Überlebenskurven für vier Kombinationen der Konzentration von Hs-Troponin im Blut und dem BODE-Index als Indikator des klinischen Zustandes und der Prognose von Patienten mit COPD. Wenn der BODE-Index hoch war, schlug die Erhöhung von hs-Troponin auch über den relativ geringen Schwellenwert von 6 ng/L in besonderem Maße zu Buche. Die Daten beruhen auf 2085 Patienten mit COPD der Schweregrade 1–4 aus COSYCONET und einer Nachverfolgungszeit von 36 Monaten.

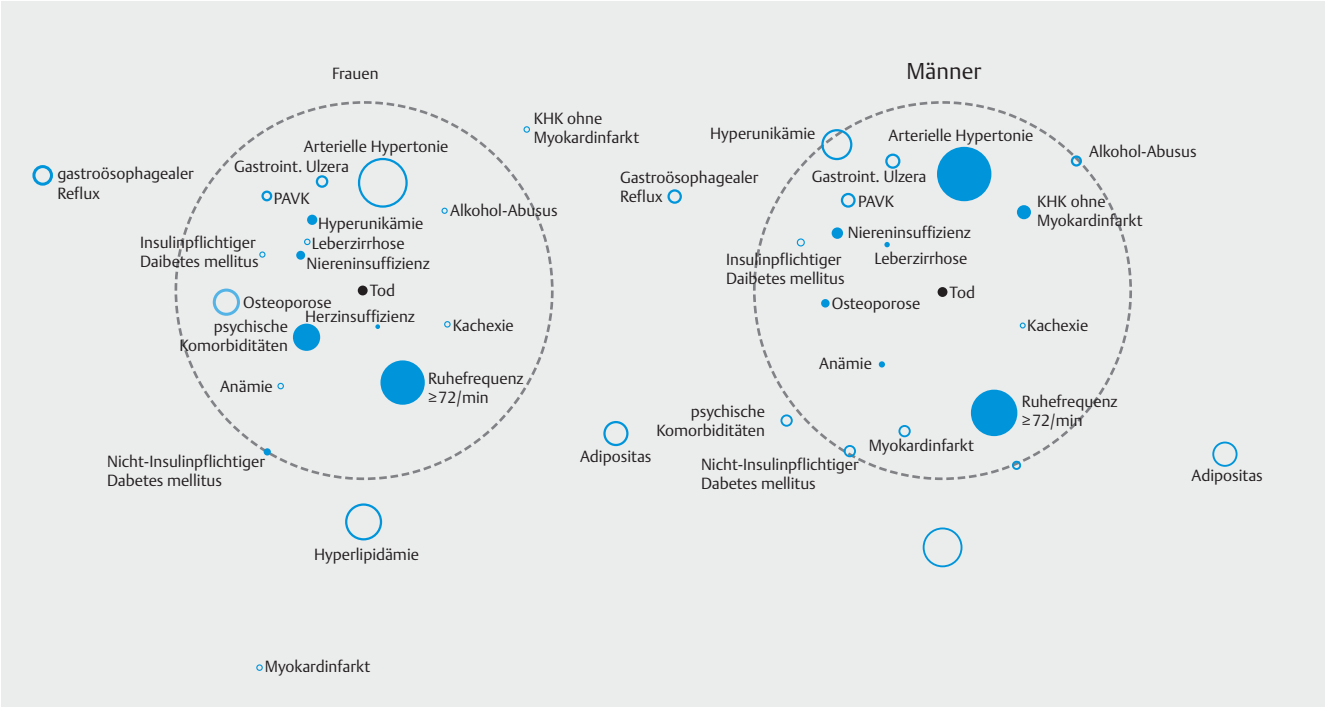
Blutes. Dieser lässt sich in sehr guter Näherung als Produkt des Hämoglobin-Wertes und der fraktionellen Sauerstoffsättigung berechnen, ein Produkt, das wir „OxyHem“ nannten. OxyHem stellte sich im stabilen Zustand unter allen blutgasassoziierten Parametern als der einzige aussagekräftige Parameter für den Krankheitsverlauf heraus [32]. Dies ist deswegen nicht ohne Ironie, weil er sich mittels Pulsoximeter ohne Notwendigkeit eines Blutgasgerätes bestimmen lässt. Von Interesse mag ferner sein, dass dieser einfach zu bestimmende Parameter sogar im instabilen Zustand der COPD [33], ferner nach Lungentransplantation [34] einen prädiktiven Wert hatte. Der dem OxyHem entsprechende Sauerstoffgehalt des Blutes, nicht aber der Partialdruck des Sauerstoffs oder die Sättigung per se, erwies sich in einer weiteren Analyse als aussagekräftig, indem er mit Zeichen einer beginnenden Demenz korrelierte [35]. Dieser Befund reiht sich ein in die Vorstellung, dass die Wirkung einer pulmonalen Einschränkung auf andere Organe eher vom dargebotenen Sauerstoffgehalt als vom Partialdruck abhängt, während der Sauerstoffpartialdruck primär den Zustand der Lunge beschreibt.

Zur Beurteilung des klinischen Zustandes der Patienten gibt es gut eingeführte, standardisierte Instrumente wie den COPD Assessment Test (CAT) oder den Fragebogen nach St. George (SGRQ), welcher auf die krankheitsspezifische Lebensqualität fokussiert, ferner den Dyspnoe-Fragenbogen mMRC. Die Grenzwerte zur Definition symptomatischer Patienten sind zwar festgelegt (GOLD), doch auch Gegenstand von Diskussionen; so wurde unter Verwendung von COSYCONET-Daten ein höherer als der eingeführte Cut-off-Wert vorgeschlagen [36]. Auch wenn der CAT nur 8 Fragen umfasst, erscheint dieser Umfang bereits als Einschränkung für die klinische Praxis. Auch stellt sich die Frage, ob es immer sinnvoll ist, die Ergebnisse der 8 Einzelfragen zu einem Gesamtscore zu addieren. In der Tat fand sich bei der Analyse der Einzelfragen, dass der CAT, wie bereits durch Inspektion der Fragen zu vermuten, aus zwei Blöcken besteht, einmal den beiden Fragen nach Husten und Auswurf, dann den sechs übrigen Fragen. Verschiedene Komorbiditäten standen in verschiedener Weise in Zusammenhang mit den Einzelfragen, v. a. aber waren die CAT Fragen 4 und 5 („Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinaufgehe, komme ich sehr außer Atem“ und „Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten sehr stark eingeschränkt“) mit dem Bestehen eines mittels CT festgestellten Emphysems hoch korreliert, die anderen nicht. Dies führte dazu, dass der Gesamtscore ein deutlich schlechteres Ergebnis lieferte als die beiden Einzelfragen [37]. Diese Erkenntnis konnte in einfache Entscheidungsalgorithmen umgesetzt werden, mit denen die Existenz eines Emphysems sehr wahrscheinlich oder wenig wahrscheinlich gemacht werden konnte [38].

Auch in Hinsicht auf das Bestehen einer kardialen Komorbidität waren ausgewählte Fragen des CAT informativer als der Gesamtscore, v. a. dann, wenn Unterschiede zwischen Männern und Frauen in Betracht gezogen wurden [25]. Dass selbst solche Komorbiditäten, die sowohl bei Männern als auch bei Frauen vorkommen, einen zwischen den Geschlechtern verschiedenen Stellenwert für die Mortalität haben können, ließ sich in einer zusammenfassenden Analyse des Komorbidoms und Pulmorbidoms eindringlich zeigen [24]. Bemerkenswerterweise bestand der unterschiedliche prädiktive Wert einzelner Komorbiditäten für die Mortalität unabhängig von der teils unterschiedlichen Prävalenz bei Männern und Frauen (▶ **Abb. 6**). Die bestens eingeführte Klassifikation der Patienten in die Schweregrad-Gruppen ABCD [4] ist ebenfalls von Wert, als sie Hinweise auf das Bestehen von Komorbiditäten liefern kann, da sowohl das Auftreten starker Symptome als auch eine Häufung von Exazerbationen gehäuft mit bestimmten Komorbiditäten in Zusammenhang stehen [39]. COSYCONET umfasst auch eine kleine Gruppe von Patienten mit alpha-1-Antritrypsin-Mangel, deren Charakteristika mit denen von Patienten ohne derartigen Mangel verglichen wurden. Hierbei fand sich u. a. eine geringere Prävalenz kardialer Erkrankungen bei gleichem Schweregrad der COPD [40]. Tumorerkrankungen, sowohl solche der Lunge als auch anderer Organe, gehören ebenfalls zu den verbreiteten Komorbiditäten von Patienten mit COPD. Da Blutproben zur Verfügung stehen, kam die Frage nach dem Wert neuartiger Biomarker für das Risiko einer Tumorerkrankung auf, bspw. in Form der Expression von MicroRNA. In COSYCONET stand diese sowohl mit der tumorbezogenen als auch der allgemeinen Mortalität in Zusammenhang [41, 42].

Lungenfunktion und Radiologie

Auch in Hinsicht auf die Lungenfunktion ergaben sich neue, praktisch nützliche Erkenntnisse. So fand sich in einer Reihe von COSYCONET-Analysen, dass der Quotient von Residualvolumen zu Totaler Lungenkapazität (RV/TLC), als Maß gefesselter Luft und Indikator der Lungenüberblähung, über ein Spektrum von Schweregraden der COPD zusätzliche Information in Hinsicht auf Prognose oder klinischen Zustand trug. Andererseits steht natürlich zu erwarten, dass dieser in der Ganzkörperplethysmografie bestimmte Quotient mit den Ergebnissen der Spirometrie korreliert. In der Tat gelang es, eine einfache Abschätzung des zu erwartenden Wertes von RV/TLC bei Patienten mit COPD alleine anhand der Spirometrie zu erstellen [43]. Dies scheint nützlich für alle Ärzte, die nicht über die Ganzkörperplethysmografie verfügen. Des Weiteren zeigten die COSYCONET-Analysen, dass die Verwendung von Sollwerten für die Funktionelle Residualkapazität (FRC), die das Gewicht als zusätzlichen Prädiktor enthielten, zu unplausiblen Ergebnissen für adipöse Patienten mit COPD führten [44]. Wenn man die paradoxe Schlussfolgerung vermeiden möchte, dass adipöse Patienten mit COPD gegenüber normalgewichtigen Patienten eine vermehrte statt eine verminderte Lungenüberblähung zeigen, sind nur Sollwerte angemessen, die nicht für die Reduktion der FRC bei hohem Körpergewicht korrigieren. Eine weitere Beobachtung war, dass die Ganzkörperplethysmografen zweier Hersteller unterschiedliche Messwerte für FRC ergaben; diese Tatsache dürfte bei der diagnostischen Bewertung sowie bei multizentrischen Studien nicht ohne Bedeutung sein [45]. Es ist bekannt, dass die Werte der Diffusionskapazität für CO gut mit dem Ausmaß eines Emphysems gemäß CT korrelieren. Da in COSYCONET auch Messwerte der Ganzkörperplethysmografie erhoben werden, war es möglich zu prüfen, inwieweit diese Werte ebenfalls einen funktionellen Hinweis auf das Bestehen bzw. Ausmaß eines Emphysems geben könnten. Für sich genommen war dies der Fall, doch die zusätzliche Information



▶ **Abb. 6** Zusammenhang des Komorbidoms mit der Mortalität bei Frauen (Teil A) und bei Männern (Teil B). Die Größe der Kreise gibt die Prävalenz der Erkrankung an. Sind die Kreise gefüllt, bezeichnet dies einen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p < 0{,}05$). Der gestrichelte Kreis zeigt das Risiko 1 (Referenz) an; nach innen sind Erhöhungen des Risikos gezeichnet, nach außen Erniedrigungen. Weitere Angaben, insbesondere zur verwendeten Größenskala sowie zum ebenfalls analysierten Pulmorbidom finden sich in der Publikation [24].

über das Emphysem war sehr gering, wenn man bereits über die Werte der Spirometrie und CO-Diffusionskapazität verfügte [46].

Die Erstellung thorakaler CT-Aufnahmen gehört inzwischen zur Routinediagnostik bei Patienten mit COPD; hierbei liegt der Schwerpunkt – neben der Detektion tumorverdächtiger Veränderungen – auf der Abklärung, welcher Grad von Lungenemphysem vorliegt, einschließlich der Planung interventioneller Therapien. Es stellt sich die Frage, ob derartige CT-Aufnahmen gewissermaßen auch andere diagnostische Informationen liefern können. So konnten Ausprägung und Verteilung von Bronchiektasen festgestellt und in einen Score gefasst werden [47]. Die radiologische Diagnostik war sensitiver als die anhand klinischer Zeichen, vermutlich deshalb, weil bei Patienten mit COPD die Symptome, welche mit Bronchiektasen assoziiert sind, nur schwer von denen der COPD zu trennen sind. Ebenfalls stellte sich die Frage, ob die CT-Aufnahmen auch Hinweise auf das Bestehen kardialer Komorbiditäten erbringen können. Dies ist angesichts ihrer Bedeutung (siehe oben) nicht ohne Interesse. Zu den automatisierten Algorithmen zur Auswertung von CT-Aufnahmen gehören auch solche der Quantifikation von Koronarkalk, dessen Ausmaß mit dem Bestehen einer kardialen Erkrankung assoziiert ist. Für die nicht mittels EKG getriggerten Aufnahmen bedurfte es aber eines ganz anderen Cut-off-Wertes als dieser bei kardialen, EKG-getriggerten Aufnahmen üblich ist. Dieser Wert und seine Vorhersagekraft konnten bestimmt werden [48].

Die Implementation einer speziellen Subkohorte mit CT- und MRT-Untersuchungen bot die einmalige Möglichkeit, v. a. bezüglich des MRT, Daten an einem großen COPD-Kollektiv zu gewinnen. Hauptfragestellung war es zu eruieren, ob auch mittels des MRT, das nicht mit einer Strahlenbelastung einhergeht, Informationen über Strukturveränderungen der Lungen zu finden sind, die den im CT zu findenden Veränderungen entsprechen. Dies ist angesichts der bekannten methodologischen Einschränkungen der MRT eine Herausforderung. Entsprechend erforderte die Durchführung der Substudie eine Optimierung des Vorgehens und der Auswertung, die bereits für sich genommen einen erheblichen Erkenntnisgewinn darstellte. Zahlreiche methodologische Arbeiten, die an COSYCONET-Patienten erfolgten, konnten die erforderlichen Methoden und deren Optimierung beschreiben [49–52]. In einer weiteren Arbeit (eingereicht) wurde untersucht, inwieweit die in COSYCONET zur Phänotypisierung der Lunge durchgeführten MRT-Aufnahmen im Vergleich zum CT Hinweise auf das Bestehen von Rundherden liefern können. Wenngleich die Sensitivität des CT nicht erreicht wird, können doch – unter plausiblen Einschränkungen – klinische nützliche Informationen als diagnostischer Zusatznutzen extrahiert werden.

Progression der COPD und Determinanten des klinischen Zustandes

Einige Analysen von COSYCONET hatten explizit oder implizit das Ziel, Konstellationen von Parameterwerten zu identifizieren, welche Hinweise auf bislang unentdeckte Komorbiditäten oder das Risiko einer Progression der COPD liefern. Eine viel diskutierte Frage betrifft Patienten, die nicht das spirometrische Kriterium einer COPD gemäß GOLD erfüllen (GOLD 0). Wie erwähnt weisen viele dieser Patienten ein COPD-typisches Profil von Komorbiditäten auf und werden gemäß einer COPD behandelt. Prognostisch stellt sich die Frage, ob sie zu einer COPD im eigentlichen Sinne fortschreiten und wie man dies vorhersagen kann. Wir fanden, dass die Patienten eher im Stadium GOLD 0 verblieben, wenn der Wert von FEV_1/FVC über 0,75 lag [53]. Ferner beobachteten wir ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, wenn diese Patienten ein FEV_1 von 65 % oder weniger des Sollwertes aufwiesen. Andere Arbeiten aus COSYCONET zeigten die prognostische Bedeutung des Gesamt-IgE und spezifischen IgE [54] sowie eines frühen Markers einer Nierenfunktionsstörung [55] in Hinsicht auf die Verschlechterung der Lungenfunktion im Verlauf. Für therapeutische Entscheidungen wird häufig die Eosinophilenzahl im Blut empfohlen, allerdings ergab die Analyse von COSYCONET-Daten, dass sich die Reproduzierbarkeit erhöhter Werte im zeitlichen Verlauf stark in Grenzen hielt [56]. Eine Verschlechterung der Lungenfunktion über die Zeit ging weitgehend parallel mit schlechteren Werten sowohl der krankheitsspezifischen als auch der generischen Lebensqualität [57]. Hierbei erwiesen sich die verschiedenen Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität als praktisch gleichwertig, was ihre Beziehung zu den klinischen Charakteristika der COPD angeht [58]. Ein Vergleich mit zwei populationsbezogenen Kohorten ergab, dass die geringere Lebensqualität bei Patienten mit COPD, wie zu erwarten, primär auf die respiratorischen Einschränkungen zurückging, jedoch ebenfalls auf bei der COPD häufigen Komorbiditäten [59]. Das bloße Bestehen einer Nierenerkrankung war bereits mit dem Risiko von Exazerbationen assoziiert [60, 61], und zwar als unabhängiger Prädiktor auch dann, wenn die mit der Nierenerkrankung einhergehenden systemischen Veränderungen einbezogen wurden. Als Risikofaktor entpuppte sich auch die Diagnose einer Hyperurikämie, selbst dann, wenn diese behandelt war [62].

COSYCONET umfasst auch eine kleine Gruppe von Nie-Rauchern mit COPD, deren Charakteristika sich als verschieden von denen langjähriger Exraucher herausstellten [63]; auch erwies sich, dass der Bildungsgrad Bedeutung für den Verlauf der COPD hatte. Hierbei zeigte sich, dass ein höherer Bildungsgrad (>11 Jahre Schulbildung) mit besseren spirometrischen Lungenfunktionsparametern sowie einer geringeren Mortalität einherging. Von Interesse scheint auch die Beobachtung zu sein, dass v. a. die Existenz eines Behandlungsplans mit einer größeren Zufriedenheit der Patienten einherging [64]. Derartige Pläne sind seitens der Deutschen Atemwegsliga erhältlich. Die Bedeutung des Rauchstatus ergab sich auch aus der Beobachtung, dass die Nutzung nichtpharmakologischer Interventionen wie Physiotherapie, Sportprogrammen, Rehabilitation und Fortbildung nicht alleine vom Schweregrad der COPD abhing, sondern auch bei Rauchern geringer war [65]. Die Anbindung der Patienten an die behandelnden Ärzte spielt für die Kontrolle des Verlaufs der Erkrankung eine große Rolle. Entsprechend stellte sich die Frage, ob die mit COVID-19 einhergehenden Restriktionen zu einer Verschlechterung des klinischen Zustandes der Patienten geführt haben. Dies war, wenn auch in geringem Maße, der Fall, wobei Patienten der höchsten GOLD-Gruppe (D) und Frauen am stärksten betroffen zu sein schienen [66].

Analysen aus Sicht der Gesundheitsökonomie spielen heute eine große Rolle, und Daten für Deutschland sind aufgrund der spezifischen Gegebenheiten von besonderem Interesse. Eine erste Analyse ergab, dass die COPD in Deutschland mit höheren Gesundheitskosten einherging als vorher erwartet bzw. bekannt [67]. Die Faktoren, die den direkten und indirekten Kosten zugrunde lagen, waren primär der Grad der Luftnot, d. h. die Ausprägung der Lungenerkrankung, jedoch ebenfalls die Komorbiditäten [68]. Luftnot, Komorbiditäten und Exazerbationen waren zugleich die Prädiktoren für den Verlauf der Kosten pro Patient über die Zeit [69]. Sah man von den hohen Kosten einer spezifischen Therapie ab, waren die Kosten bei Patienten mit alpha-1-Antitrypsin-Mangel nicht von denen der Patienten ohne derartigen Mangel verschieden, tendenziell sogar niedriger [70].

COSYCONET 2 als Fortführung von COSYCONET

Die Tatsache, dass naturgemäß die Zahl der Teilnehmer an COSYCONET über die Visiten abnahm, sowie die Tatsache, dass sich bestimmte Untersuchungen als weniger informativ, andere hingegen als höchst wünschenswert herausstellten, führte zu COSYCONET 2, welches als Fortführung von COSYCONET 1 gedacht ist. Im Wesentlichen ist das Untersuchungsprogramm jedoch gleichgeblieben, schon um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten. COSYCONET 2 legt den Fokus zum einen auf die Patienten mit geringgradiger COPD, bei denen das Risiko des Fortschreitens der Erkrankung von besonderem Interesse ist, zum anderen auf Patienten mit schwerster COPD, unter der Hypothese, dass diese beiden Gruppen unterschiedliche Prädiktoren und Behandlungsoptionen aufweisen. Derzeit (August 2022) sind aufgrund der Verzögerungen durch COVID-19 und die assoziierten Restriktionen 196 der geplanten 600 Patienten in den 12 Studienzentren rekrutiert. Die Durchsicht der Daten kann somit derzeit nur Hinweise liefern. Der Anteil der Patienten mit ICS ist geringer als in COSYCONET 1, nahm aber bereits in dieser Studie über die konsekutiven Visiten ab. Auch wenn zweifellos Auswahleffekte eine Rolle spielten, deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die relativ starke Diskordanz zwischen den Empfehlungen und der tatsächlichen Behandlung, welche wir für die initialen Visiten von COSYCONET beobachteten [6, 7], inzwischen geringer geworden ist. So lassen sich bereits jetzt erste interessante neue Erkenntnisse aus COSYCONET 2 ableiten, und wir hoffen, dass die Rekrutierungsziele zeitnah erreicht werden können.

COSYCONET Study Group

Andreas, Stefan (Lungenfachklinik, Immenhausen); Bals, Robert Universitätsklinikum des Saarlandes); Behr, Jürgen, Kahnert, Kathrin (Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München); Bahmer, Thomas (Universitätsklinikum Schleswig Holstein); Bewig, Burkhard (Städtisches Krankenhaus Kiel); Ewert, Ralf, Stubbe, Beate (Universitätsmedizin Greifswald); Ficker, Joachim H. (Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Nürnberg); Grohé, Christian (Ev. Lungenklinik Berlin); Held, Matthias (Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Standort Missioklinik); Behr, Jürgen, Henke, Markus (Asklepios Fachkliniken München-Gauting); Herth, Felix (Thoraxklinik Heidelberg gGmbH); Kirsten, Anne-Marie, Watz, Henrik (Pneumologisches Forschungsinstitut an der Lungenclinic Grosshansdorf GmbH); Koczulla, Rembert (Schön Klinik Berchtesgadener Land); Kronsbein, Juliane (Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Bochum); Kropf-Sanchen, Cornelia (Universitätsklinikum Ulm); Herzmann, Christian (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 (Ruhrlandklinik gGmbH Essen); Timmermann, Hartmut (Hamburger Institut für Therapieforschung GmbH); Alter, Peter, Schmeck, Bernd, Vogelmeier, Claus (Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg); Welte, Tobias (Medizinische Hochschule Hannover); Wirtz, Hubert (Universitätsklinikum Leipzig).

Studienärzte in COSYCONET

Ulrich Gropper, Kreisklinik Bad Reichenhall; Markus Blaukovitsch, Natalie Firlei-Fleischmann, Tamara Buchacher, Bernd Lamprecht, Romana Mikes, Berchtesgadener Land; Andreas Wilke, Evangelische Lungenklinik Berlin; Juliane Kronsbein, Barbara Hauptmeier, Bergmannsheil Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bochum; Christian Herzmann, Jan Heyckendorf, Antonia Sassmann-Schweda, Medizinische-Klinik Borstel; Jan Holfert, Daniela Grau, Fachkrankenhaus Coswig GmbH; Annette Schweda, Stefan Blaas, Klinik Donaustauf; Björn Kleibrink, Zsofia Kovacs, Ruhrlandklinik gGmbH Essen; Tobias Gessler, Stefan Kuhnert, Universitätsklinikum Gießen; Sven Gläser, Tom Bollmann, Christian Warnke, Universitätsmedizin Greifswald; Beke Feindt, Anne Kirsten, Benjamin Waschki, Henrik Watz, Pneumologisches Forschungsinstitut Großhansdorf; Diana Daher, Margret Jandl, Hamburg; Rosa-Marie Apel, Julia Freise, Katrin Meyer, Karen Olsson, Isabell Pink, Medizinische Hochschule Hannover; Jürgen Biederer, Jörg Friedrich, Celine Weiß, Universitätsklinikum Heidelberg; Erika Buchholz, Claudia Bauer-Kemeny, Svenja Ehlers-Tenenbaum, Simone Hummler, Michael Kreuter, Nicole Theissig, Franziska Trudzinsky, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg; Sebastian Fähndrich, Universitätsklinikum des Saarlandes,Homburg/Saar; Christine Löffler, Peter Hammerl, Sabine Heerdt, Lungenfachklinik Immenhausen; Rainer Noth, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel; Jens Bräunlich, Marianne Lerche, Universitätsklinikum Leipzig; Manfred Gogol, Krankenhaus Lindenbrunn, Coppenbrügge; Frau Dr. Reuss, Klinik Löwenstein gGmbH; Stephanie Korn, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz; Peter Alter, Tim Greulich, Silke Mronga, Susanne Wilhelm, Universitätsklinikum Marburg; Simone Aichner, Markus Henke, Marion Heiss-Neumann, Sarah Mavi, Eleni Tzimas, Asklepios Fachkliniken, München-Gauting; Susanne Nährig, Stefan Karrasch, Klinikum der Universität München; Jochen Böhm, Ulrich Neff, Manfred Wagner, Klinikum Nürnberg; Semira Hein, Marek Lommatzsch, Wiebke Lück, Universitätsmedizin Rostock; Olaf Bourgund, Peter Kemper, Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft GmbH, Schmallenberg; Simon-Dominik Herkenrath, Christina Priegnitz, Lars Hagmeyer, Wissenschaftliches Institut Bethanien für Pneumologie e. V., Solingen; Daniel Gaganis, Stefan Rüdiger, Schmidke-Schrezemeier, Christian Schumann, Universitätsklinikum Ulm; Timo Jung, Frank Kornitzky, Tobias Romen, Ellina Tulper, Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Standort Missioklinik, Würzburg.

Study Nurses in COSYCONET 1

Doris Lehnert, Norman Golchert, Evangelische Lungenklinik Berlin; Bettina Schindlmeier, Kreisklinik Bad Reichenhall; Erna Brandenburger, Loretta Knabjohann, Birte Struck, Bergmannsheil Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bochum; Lenka Krabbe, Medizinische-Klinik Borstel; Ursula Rohs, Diana von Eynern, Fachkrankenhaus Coswig GmbH; Barbara Arikan, Manuela Größl, Gerlinde Hartl, Tanja Leber, Judith Reinberg, Claudia Seebauer, Julia Tobias, Klinik Donaustauf; Manuela Munsch, Stephanie Ölscher, Gina Spangel, Julia Teng, Sarah Terjung, Ruhrlandklinik gGmbH Essen; Kristin Frewert, Ute George, Sina Heuser, Kornelia Speth, Universitätsklinikum Gießen; Jeannette Pieper, Universitätsmedizin Greifswald; Margret Gleiniger, Kirsten Paasch, Britta Markworth, Zaklina Hinz, Petra Hundack-Winter, Regine Wieland, Pneumologisches Forschungsinstitut Großhansdorf; Ellen Burmann, Hamburger Institut für Therapieforschung Hamburg; Sylvia Wagner, Katrin Wons, Rabea Gatzke, Medizinische Hochschule Hannover; Dagmar Altner, Anja Buhlinger, Sophia Dotterer, Ulrike Rieber, Beate Schaufler, Janine Süngü, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg; Rita Wipplinger, Universitätsklinikum Heidelberg; Monika Bachhuber, Martina Seibert, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar; Katrin Schwedler, Nicole Vorreiter Lungenfachklinik Immenhausen; Sabine Michalewski, Sonja Rohweder, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel; Patricia Berger, Universitätsklinikum Leipzig; Diana Schottel, Erika Wiebe Krankenhaus Lindenbrunn, Coppenbrügge; Verena Schelske, Katheryn-Gene Schieber Klinik Löwenstein gGmbH; Manuel Klöser, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz; Ursula Boas, Vivien Janke, Martina Weintraut Universitätsklinikum Marburg; Agnes Steigüber, Rosalie Untsch, Asklepios Fachkliniken, München-Gauting; Jana Graf, Tanja Lucke, Marietta Truger, Klinikum der Universität München; Anita Reichel, Klinikum Nürnberg; Gertraud Weiß, Erich Traugott, Barbara Ziss, Schön Klinik Berchtesgadener Land; Ellen Wattenberg, Jana Brandt, Universitätsmedizin Rostock; Ilona Kietzmann, Norbert Anduleit, Wissenschaftliches Institut Bethanien für Pneumologie e. V., Solingen; Müber-

ra Adanur, Andrea Igel, Michaela Schrade-Illmann, Beate Polte, Universitätsklinikum-Ulm; Cornelia Böckmann, Gudrun Hübner, Eva Stenzhorn, Lena Sterk, Sieglinde Wächter, Anne Wirz, Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Standort Missioklinik, Würzburg.

Ethische Aspekte

Alle Untersuchungen wurden durch die zentrale Ethikkommission (Marburg (Ethikkommission FB Medizin Marburg) und die lokalen Ethikkommissionen (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); MH 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); Schmallenberg (Ethikkommission Ärztekammer Westfalen-Lippe); Solingen (Ethikkommission Universität Witten-Herdecke); Ulm (Ethikkommission Universität Ulm); Würzburg (Ethikkommission Universität Würzburg)) genehmigt, ein schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme wurde von allen Probanden eingeholt. Im Rahmen der gesamten COSYCONET Studien erfolgte die Einhaltung der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki.

Finanzielle Unterstützung

COSYCONET wurde finanziell durch das German Centre for Lung Research (DZL), grant number 82DZLI05A2 (COSYCONET), das BMBF, grant number 01GI0881 unterstützt. Zudem erfolgte eine finanzielle Unterstützung über sog. „unrestricted grants“ von AstraZeneca GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, GlaxoSmithKline GmbH&Co. KG, Grifols Deutschland GmbH, Novartis Deutschland GmbH.

Interessenkonflikt

Kathrin Kahnert berichtet persönliche Einnahmen über Vortragstätigkeiten der Fa. Astra Zeneca und GSK, welche nicht in Zusammenhang mit der COSYCONET-Studie stehen. Carolina Fischer, Jürgen Behr, Rudolf Jörres, Felix, Herth, Sandra Söhler, Henrik Watz, Inge Kokot, Peter Alter berichten keine Interessenskonflikte. Klaus Rabe berichtet persönliche Einnahmen für Vortragstätigkeiten von Astra Zencea, Boehringer Ingelheim, Chiesie Pharmaceuticals, Novartis, Sanofi & Regeneron, GlaxoSmithKline, Berlin Chemie, Roche Pharma sowie die Teilnahme an Advisory Boards bei Astra Zeneca, Boerhinger Ingelheim und Sanofi & Regeneron, welche nicht in Zusammenhang mit der COSYCONET-Studie stehen. Claus Vogelmeier berichtet über Verträge zwischen dem BMBF, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesie, CSL Behring, GlaxoSmithKline, Grifols, Novartis und der Philipps-Universität Marburg, zudem persönliche Einnahmen über Vortragstätigkeiten/Beratungen bei den Firmen Aerogen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, Chiesi, GlaxoSmithKline, Insmed Menarini, Novartis, Nuvaira, Insmed Menarini, außerhalb der vorliegenden Arbeit. Franziska Trudzinski berichtet persönliche Einnahmen über Vortragstätigkeiten der Fa. Boehringer Ingelheim, Chiesie, GlaxoSmithKline, Grifols, Novartis, CSL Behring, welche nicht in Zusammenhang mit der COSYCONET-Studie stehen. Tobias Welte berichtet über Verträge zwischen dem BMBF, GSK, Novartis, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim und der Medizinischen Hochschule Hannover, zudem persönliche Einnahmen über Vortragstätigkeiten/Beratungen für Astra Zeneca, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Chiesie, GSK, Novartis außerhalb der vorliegenden Arbeit. Hans-Ulrich Kauczor berichtet Unterstützung der Fa. Bayer an die Universität Heidelberg (Verbrauchsmaterial), Verträge zwischen den Fa. Philips, Siemens und Boehringer Ingelheim zu der Universität Heidelberg, ferner persönliche Einnahme über Vortrags- und Beratertätigkeiten bei Siemens, Philips, Boehringer Ingelheim, MSD, Sanofi außerhalb der hier eingereichten Arbeit. Robert Bals berichtet persönliche Einnahmen über Vortrags- und Beratertätigkeiten von AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Grifols, Novartis, CSL Behring sowie Fördermittel für das Institut des BMBF, des Competence Network Asthma and COPD (ASCONET), Sander Stiftung, Schwiete Stiftung, Krebshilfe, Mukoviszidose e.V. außerhalb der eingereichten Arbeit.

Literatur

[1] Jorres RA, Welte T, Bals R et al. Systemic manifestations and comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their effect on clinical state and course of the disease – an overview of the cohort study COSYCONET. Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 446–449 doi: 10.1055/s-0030-1249185

[2] 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: e0163408 doi: 10.1371/journal.pone.0163408

[3] 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

[4] Agusti Vea. GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD: 2022 Report. 2022

[5] Ollenschlager G, Kopp I, Lelgemann M. The German Program for Disease Management Guidelines: COPD Guideline 2006. Short review. Med Klin (Munich) 2007; 102: 50–55 doi: 10.1007/s00063-007-1008-5

[6] Graf J, Jorres RA, Lucke T et al. Medical Treatment of COPD. Dtsch Arztebl Int 2018; 155: 599–605 doi: 10.3238/arztebl.2018.0599

[7] Lutter JI, Jorres RA, Trudzinski FC et al. Treatment of COPD Groups GOLD A and B with Inhaled Corticosteroids in the COSYCONET Cohort – Determinants and Consequences. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021; 16: 987–998 doi: 10.2147/COPD.S304532

[8] Konigsdorfer N, Jorres RA, Sohler S et al. Adherence To Respiratory And Nonrespiratory Medication In Patients With COPD: Results Of The German COSYCONET Cohort. Patient Prefer Adherence 2019; 13: 1711–1721 doi: 10.2147/PPA.S223438

[9] 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

[10] Kahnert K, Jorres RA, Lucke T et al. Lower Prevalence of Osteoporosis in Patients with COPD Taking Anti-Inflammatory Compounds for the Treatment of Diabetes: Results from COSYCONET. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021; 16: 3189–3199 doi: 10.2147/COPD.S335029

[11] Kahnert K, Lucke T, Biertz F et al. Transfer factor for carbon monoxide in patients with COPD and diabetes: results from the German COSYCONET cohort. Respir Res 2017; 18: 14 doi: 10.1186/s12931-016-0499-0

[12] Kahnert K, Andreas S, Kellerer C et al. Reduced decline of lung diffusing capacity in COPD patients with diabetes and metformin treatment. Sci Rep 2022; 12: 1435 doi: 10.1038/s41598-022-05276-x

[13] Hersh CP, Make BJ, Lynch DA et al. Non-emphysematous chronic obstructive pulmonary disease is associated with diabetes mellitus. BMC Pulm Med 2014; 14: 164 doi: 10.1186/1471-2466-14-164

[14] Kahnert K, Lucke T, Huber RM et al. Relationship of hyperlipidemia to comorbidities and lung function in COPD: Results of the COSYCONET cohort. PLoS One 2017; 12: e0177501 doi: 10.1371/journal.pone.0177501

[15] Divo M, Cote C, de Torres JP et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 155–161 doi: 10.1164/rccm.201201-0034OC

[16] 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: 717–726 doi: 10.1164/rccm.201508-1647OC

[17] 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: 368–378 doi: 10.1016/S2213-2600(18)30054-7

[18] 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; 185: 106461 doi: 10.1016/j.rmed.2021.106461

[19] Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med 2020; 383: 35–48 doi: 10.1056/NEJMoa1916046

[20] 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 doi: 10.1016/j.ijcard.2018.02.074

[21] 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 doi: 10.1016/j.rmed.2018.02.011

[22] Alter P, Watz H, Kahnert K et al. Effects of airway obstruction and hyperinflation on electrocardiographic axes in COPD. Respir Res 2019; 20: 61 doi: 10.1186/s12931-019-1025-y

[23] Alter P, Mayerhofer BA, Kahnert K et al. Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2019; 14: 2163–2172 doi: 10.2147/COPD.S209343

[24] Trudzinski FC, Jorres RA, Alter P et al. Sex-specific associations of comorbidome and pulmorbidome with mortality in chronic obstructive pulmonary disease: results from COSYCONET. Sci Rep 2022; 12: 8790 doi: 10.1038/s41598-022-12828-8

[25] Trudzinski FC, Kellerer C, Jorres RA et al. Gender-specific differences in COPD symptoms and their impact for the diagnosis of cardiac comorbidities. Clin Res Cardiol 2021. doi: 10.1007/s00392-021-01915-x

[26] Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: 189–197 doi: 10.1164/rccm.201602-0354OC

[27] Kahnert K, Fohrenbach M, Lucke T et al. The impact of COPD on polyneuropathy: results from the German COPD cohort COSYCONET. Respir Res 2020; 21: 28 doi: 10.1186/s12931-020-1293-6

[28] Waschki B, Alter P, Zeller T 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: 1901314 doi: 10.1183/13993003.01314-2019

[29] Omlor AJ, Trudzinski FC, Alqudrah M et al. Time-updated resting heart rate predicts mortality in patients with COPD. Clin Res Cardiol 2020; 109: 776–786 doi: 10.1007/s00392-019-01572-1

[30] von Siemens SM, Jorres RA, Behr J et al. Effect of COPD severity and comorbidities on the result of the PHQ-9 tool for the diagnosis of depression: results from the COSYCONET cohort study. Respir Res 2019; 20: 30 doi: 10.1186/s12931-019-0997-y

[31] Kuhl K, Schurmann W, Rief W. Mental disorders and quality of life in COPD patients and their spouses. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008; 3: 727–736 doi: 10.2147/copd.s3375

[32] Trudzinski FC, Jorres RA, Alter P et al. Associations of oxygenated hemoglobin with disease burden and prognosis in stable COPD: Results from COSYCONET. Sci Rep 2020; 10: 10544 doi: 10.1038/s41598-020-67197-x

[33] Hinke CF, Jorres RA, Alter P et al. Prognostic Value of Oxygenated Hemoglobin Assessed during Acute Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease. Respiration 2021; 100: 387–394 doi: 10.1159/000513440

[34] Kahnert K, Trudzinski FC, Berger C et al. Oxygenated Hemoglobin Predicts Outcome in Patients with Chronic Lung Allograft Dysfunction. Respiration 2022; 101: 638–645 doi: 10.1159/000522517

[35] von Siemens SM, Perneczky R, Vogelmeier CF et al. The association of cognitive functioning as measured by the DemTect with functional and clinical characteristics of COPD: results from the COSYCONET cohort. Respir Res 2019; 20: 257 doi: 10.1186/s12931-019-1217-5

[36] Smid DE, Franssen FME, Gonik M et al. Redefining Cut-Points for High Symptom Burden of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Classification in 18,577 Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Am Med Dir Assoc 2017; 18: 1097 e1011–1097 e1024 doi: 10.1016/j.jamda.2017.09.003

[37] Marietta von Siemens S, Alter P, Lutter JI et al. CAT score single item analysis in patients with COPD: Results from COSYCONET. Respir Med 2019; 159: 105810 doi: 10.1016/j.rmed.2019.105810

[38] Kellerer C, Jorres RA, Schneider A et al. Prediction of lung emphysema in COPD by spirometry and clinical symptoms: results from COSYCONET. Respir Res 2021; 22: 242 doi: 10.1186/s12931-021-01837-2

[39] Kahnert K, Alter P, Young D et al. The revised GOLD 2017 COPD categorization in relation to comorbidities. Respir Med 2018; 134: 79–85 doi: 10.1016/j.rmed.2017.12.003

[40] Fahndrich S, Biertz F, Karch A et al. Cardiovascular risk in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. Respir Res 2017; 18: 171 doi: 10.1186/s12931-017-0655-1

[41] Keller A, Fehlmann T, Ludwig N et al. Genome-wide MicroRNA Expression Profiles in COPD: Early Predictors for Cancer Development. Genomics Proteomics Bioinformatics 2018; 16: 162–171 doi: 10.1016/j.gpb.2018.06.001

[42] Keller A, Ludwig N, Fehlmann T et al. Low miR-150–5 p and miR-320b Expression Predicts Reduced Survival of COPD Patients. Cells 2019; 8: 1162 doi: 10.3390/cells8101162

[43] Alter P, Orszag J, Kellerer C et al. Prediction of air trapping or pulmonary hyperinflation by forced spirometry in COPD patients: results from COSYCONET. ERJ Open Res 2020; 6: doi: 10.1183/23120541.00092-2020

[44] Alter P, Rabe KF, Schulz H et al. Influence of body mass on predicted values of static hyperinflation in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018; 13: 2551–2555 doi: 10.2147/COPD.S164096

[45] Alter P, Orszag J, Wouters EFM et al. Differences in the Measurement of Functional Residual Capacity Between Body Plethysmographs of Two Manufacturers. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2022; 17: 1477–1482 doi: 10.2147/COPD.S363493

[46] Kahnert K, Jobst B, Biertz F et al. Relationship of spirometric, body plethysmographic, and diffusing capacity parameters to emphysema scores derived from CT scans. Chron Respir Dis 2019; 16: 1479972318775423 doi: 10.1177/1479972318775423

[47] Kahnert K, Jorres RA, Kauczor HU et al. Relationship between clinical and radiological signs of bronchiectasis in COPD patients: Results from COSYCONET. Respir Med 2020; 172: 106117 doi: 10.1016/j.rmed.2020.106117

[48] Kahnert W, Jörres RA, Jobst B et al. Association of coronary artery calcification with clinical and physiological characteristics in patients with COPD: Results from COSYCONET. Respir Med. 2022; 204: 107014 doi: 10.1016/j.rmed.2022.107014

[49] Schiwek M, Triphan SMF, Biederer J et al. Quantification of pulmonary perfusion abnormalities using DCE-MRI in COPD: comparison with quantitative CT and pulmonary function. Eur Radiol 2022; 32: 1879–1890 doi: 10.1007/s00330-021-08229-6

[50] Triphan SMF, Weinheimer O, Gutberlet M et al. Echo Time-Dependent Observed Lung T1 in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Correlation With Quantitative Imaging and Clinical Indices. J Magn Reson Imaging 2021; 54: 1562–1571 doi: 10.1002/jmri.27746

[51] Kaireit TF, Voskrebenzev A, Gutberlet M et al. Comparison of quantitative regional perfusion-weighted phase resolved functional lung (PREFUL) MRI with dynamic gadolinium-enhanced regional pulmonary perfusion MRI in COPD patients. J Magn Reson Imaging 2019; 49: 1122–1132 doi: 10.1002/jmri.26342

[52] Triphan SMF, Biederer J, Burmester K et al. Design and application of an MR reference phantom for multicentre lung imaging trials. PLoS One 2018; 13: e0199148 doi: 10.1371/journal.pone.0199148

[53] Mayerhofer B, Jorres RA, Lutter JI et al. Deterioration and Mortality Risk of COPD Patients Not Fitting into Standard GOLD Categories: Results of the COSYCONET Cohort. Respiration 2021; 100: 308–317 doi: 10.1159/000513010

[54] Lommatzsch M, Speer T, Herr C et al. IgE is associated with exacerbations and lung function decline in COPD. Respir Res 2022; 23: 1 doi: 10.1186/s12931-021-01847-0

[55] Schunk SJ, Beisswenger C, Ritzmann F et al. Measurement of urinary Dickkopf-3 uncovered silent progressive kidney injury in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Kidney Int 2021; 100: 1081–1091 doi: 10.1016/j.kint.2021.06.029

[56] Greulich T, Mager S, Lucke T et al. Longitudinal stability of blood eosinophil count strata in the COPD COSYCONET cohort. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018; 13: 2999–3002 doi: 10.2147/COPD.S165909

[57] Lutter JI, Jorres RA, Kahnert K et al. Health-related quality of life associates with change in FEV1 in COPD: results from the COSYCONET cohort. BMC Pulm Med 2020; 20: 148 doi: 10.1186/s12890-020-1147-5

[58] Wacker ME, Jorres RA, Karch A et al. Assessing health-related quality of life in COPD: comparing generic and disease-specific instruments with focus on comorbidities. BMC Pulm Med 2016; 16: 70 doi: 10.1186/s12890-016-0238-9

[59] Wacker ME, Jorres RA, Karch A et al. Relative impact of COPD and comorbidities on generic health-related quality of life: a pooled analysis of the COSYCONET patient cohort and control subjects from the KORA and SHIP studies. Respir Res 2016; 17: 81 doi: 10.1186/s12931-016-0401-0

[60] Trudzinski FC, Alqudrah M, Omlor A et al. Consequences of chronic kidney disease in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res 2019; 20: 151 doi: 10.1186/s12931-019-1107-x

[61] Trudzinski FC, Kahnert K, Vogelmeier CF et al. Combined effects of lung function, blood gases and kidney function on the exacerbation risk in stable COPD: Results from the COSYCONET cohort. Respir Med 2019; 154: 18–26 doi: 10.1016/j.rmed.2019.06.007

[62] Kahnert K, Alter P, Welte T et al. Uric acid, lung function, physical capacity and exacerbation frequency in patients with COPD: a multidimensional approach. Respir Res 2018; 19: 110 doi: 10.1186/s12931-018-0815-y

[63] Lutter JI, Jorres RA, Welte T et al. Impact of Education on COPD Severity and All-Cause Mortality in Lifetime Never-Smokers and Longtime Ex-Smokers: Results of the COSYCONET Cohort. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2020; 15: 2787–2798 doi: 10.2147/COPD.S273839

[64] Fischer C, Jörres RA, Alter P And members of the COSYCONET study group. Basic Determinants of Disease Knowledge in COPD Patients: Results from COSYCONET. Patient Prefer Adherence 2022; 16: 1759–1770 doi: 10.2147/PPA.S367284

[65] Lutter JI, Lukas M, Schwarzkopf L et al. Utilization and determinants of use of non-pharmacological interventions in COPD: Results of the COSYCONET cohort. Respir Med 2020; 171: 106087 doi: 10.1016/j.rmed.2020.106087

[66] Kahnert K, Lutter JI, Welte T et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the behaviour and health status of patients with COPD: results from the German COPD cohort COSYCONET. ERJ Open Res 2021; 7: doi: 10.1183/23120541.00242-2021

[67] Wacker ME, Jorres RA, Schulz H et al. Direct and indirect costs of COPD and its comorbidities: Results from the German COSYCONET study. Respir Med 2016; 111: 39–46 doi: 10.1016/j.rmed.2015.12.001

[68] Wacker ME, Kitzing K, Jorres RA et al. The contribution of symptoms and comorbidities to the economic impact of COPD: an analysis of the German COSYCONET cohort. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017; 12: 3437–3448 doi: 10.2147/COPD.S141852

[69] Byng D, Lutter JI, Wacker ME 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: 1423–1439 doi: 10.2147/COPD.S201899

[70] Karl FM, Holle R, Bals R et al. Costs and health-related quality of life in Alpha-1-Antitrypsin Deficient COPD patients. Respir Res 2017; 18: 60 doi: 10.1186/s12931-017-0543-8