

## **COPD profiles and treatable traits using minimal resources: identification, decision tree and longitudinal stability**

### **Perfis de DPOC e características tratáveis utilizando recursos mínimos: identificação, árvore de decisão e estabilidade longitudinal**

Alda Marques<sup>1,2</sup>, Sara Souto-Miranda<sup>1,2</sup>, Ana Machado<sup>1,2</sup>, Ana Oliveira<sup>1-4</sup>, Cristina Jácome<sup>5</sup>, Joana Cruz<sup>6</sup>, Vera Enes<sup>2,7</sup>, Vera Afreixo<sup>7</sup>, Vitória Martins<sup>8</sup>, Lília Andrade<sup>9</sup>, Carla Valente<sup>9</sup>, Diva Ferreira<sup>10</sup>, Paula Simão<sup>11</sup>, Dina Brooks<sup>5,6</sup>, Ana Helena Tavares<sup>1,2,7</sup>

<sup>1</sup>Lab3R – Respiratory Research and Rehabilitation Laboratory, School of Health Sciences, University of Aveiro (ESSUA), Aveiro, Portugal

<sup>2</sup>iBiMED – Institute of Biomedicine, Department of Medical Sciences, University of Aveiro, Aveiro, Portugal

<sup>3</sup>School of Rehabilitation Science, McMaster University, Hamilton, Canada

<sup>4</sup>West Park Healthcare Centre, Toronto, Canada

<sup>5</sup>Center for Health Technology and Services Research (CINTESIS) and Department of Community Medicine, Information and Health Decision Sciences (MEDCIDS), Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

<sup>6</sup>Centre for Innovative Care and Health Technology (ciTechCare), Polytechnic of Leiria, Leiria, Portugal

<sup>7</sup>Center for Research & Development in Mathematics and Applications (CIDMA), University of Aveiro

<sup>8</sup>Pulmonology Department, Hospital Distrital Figueira Foz, Figueira da Foz, Portugal

<sup>9</sup>Pulmonology Department, Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

<sup>10</sup>Pulmonology Department, Centro Hospitalar do Médio Ave, V.N. Famalicão, Portugal

<sup>11</sup>Pulmonology Department, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Portugal

**Keywords:** Clinical phenotypes, profiles, clusters, treatable traits, decision tree, COPD

**Palavras-chave:** fenótipos clínicos, perfis, clusters, padrões tratáveis, árvore de decisão, DPOC

## English version

**Background:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is highly heterogeneous and complex. Hence, personalising assessments and treatments to this population across different settings and available resources imposes challenges and debate. Research efforts have been made to identify clinical phenotypes or profiles for prognostic and therapeutic purposes. Nevertheless, such profiles often do not describe treatable traits, focus on complex physiological/pulmonary measures which are frequently not available across settings, lack validation and/or their stability over time is unknown.

**Objective:** To identify profiles and their treatable traits based on simple and meaningful measures; to develop and validate a profile decision tree; and to explore profiles' stability over time in people with COPD.

**Methods:** An observational, prospective study was conducted with people with COPD. Clinical characteristics, lung function, symptoms, impact of the disease (COPD assessment test–CAT), health-related quality of life, physical activity, lower-limb muscle strength and functional status were collected cross-sectionally and a subsample was followed-up monthly over six months. A principal component analysis and a clustering procedure with k-medoids were applied to identify profiles. Pulmonary and extrapulmonary (i.e., physical, symptoms and health status, and behavioural/life-style risk factors) treatable traits were identified in each profile based on the established cut-offs for each measure available in the literature. The decision tree was developed with 70% and validated with 30% of the sample, cross-sectionally. Agreement between the profile predicted by the decision tree and the profile defined by the clustering procedure was determined using Cohen's Kappa. Stability was explored over time with a stability score defined as the percentage ratio between the number of timepoints that a participant was classified in the same profile (most frequent profile for that participant) and the total number of timepoints (i.e., 6).

**Results:** 352 people with COPD (67.4±9.9 years; 78.1% male; FEV<sub>1</sub>=56.2±20.6% predicted) participated and 90 (67.6±8.9 years; 85.6% male; FEV<sub>1</sub>=52.1±19.9% predicted) were followed-up. Four profiles were identified with distinct treatable traits. The decision tree was composed by the CAT, age and FEV<sub>1</sub>% predicted and had an agreement of 71.7% (Cohen's Kappa=0.62, p<0.001) with the actual profiles. 48.9% of participants remained in the same profile whilst 51.1% moved between two (47.8%) and three (3.3%) profiles over time. The overall stability of profiles was 86.8±15%.

**Conclusion:** Profiles and treatable traits can be identified in people with COPD with simple and meaningful measures possibly available even in minimal-resource settings. Regular assessments are recommended as people with COPD may change profile over time and hence their needs of personalised treatment.

## Portuguese version

**Enquadramento:** A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é muito heterogénea e complexa, pelo que a personalização de avaliações e tratamentos para esta população considerando os diferentes setores de saúde e recursos disponíveis impõe desafios e debate. Têm-se realizado esforços de investigação para identificar fenótipos clínicos ou perfis para prognóstico e terapêutica. Contudo, estes perfis não descrevem frequentemente as características de tratamento, focam-se em medidas fisiológicas/pulmonares nem sempre disponíveis em todos os locais, carecem de validação e a sua estabilidade longitudinal é desconhecida.

**Objetivo:** Identificar perfis e respetivas características tratáveis através do uso de medidas simples e significativas; desenvolver e validar uma árvore de decisão clínica; e explorar a estabilidade longitudinal dos perfis em pessoas com DPOC.

**Métodos:** Realizou-se um estudo observacional e prospetivo com pessoas com DPOC. Transversalmente recolheram-se dados clínicos, função pulmonar, sintomas, impacto da doença (Teste de avaliação da DPOC–CAT), qualidade de vida relacionada com a saúde, atividade física, força muscular dos membros inferiores e estado funcional; e uma subamostra de participantes foi monitorizada mensalmente por seis meses. Implementou-se uma análise de componentes principais e um procedimento de clusters com k-medoids para identificar os perfis. As características tratáveis, pulmonares e extrapulmonares (i.e., físicas, sintomas e estado de saúde, e comportamentais/fatores de risco relacionados com os estilos de vida), foram identificadas em cada perfil através dos pontos de corte estabelecidos para cada medida, disponíveis na literatura. A árvore de decisão foi desenvolvida com 70% da amostra e validada com os restantes 30%, transversalmente. O acordo entre o perfil previsto pela árvore de decisão e o perfil definido pelo cluster foi explorado com o Kappa de Cohen. A estabilidade dos perfis foi explorada ao longo do tempo com um índice de estabilidade definido como o quociente entre o número de vezes que um participante foi classificado no mesmo perfil (perfil mais frequente para aquele participante) e o número total de momentos de avaliação (i.e., 6) multiplicado por 100.

**Resultados:** Participaram 352 pessoas com DPOC (67,4±9.9 anos; 78,1% homens; FEV<sub>1</sub>=56,2±20,6% do previsto), das quais 90 (67,6±8,9 anos; 85,6% homens; FEV<sub>1</sub>=52,1±19,9% do previsto) foram monitorizadas mensalmente. Identificaram-se quatro perfis e respetivas características tratáveis. A árvore de decisão foi composta pela CAT, idade e FEV<sub>1</sub> do previsto e teve um acordo de 71,7% (Kappa de Cohen=0,62, p<0,001) com o perfil real. 48,9% dos participantes permaneceram no mesmo perfil enquanto 51,1% migrou entre dois (47,8%) e três (3,3%) perfis ao longo do tempo. A estabilidade global dos perfis foi de 86,8±15%.

**Conclusão:** É possível identificar perfis e características tratáveis em pessoas com DPOC através de medidas simples e significativas, que podem estar disponíveis até em locais com recursos mínimos. Recomendam-se avaliações regulares das pessoas com DPOC uma vez que estas podem alterar o seu perfil e, portanto, as suas necessidades de tratamento personalizado.