

Schlussbericht

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)

Standort: Translational Lung Research Center Heidelberg

Partner: Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg

Förderkennzeichen: 82DZLS24A2 (Rekrutierungszentrum)

DZL Klinische Studie: Verlaufskontrolle und Prognose der COPD mittels funktioneller Bildgebung (MR-COPD II)

Autoren: Felix J Herth, Claus Peter Heußel, Simone Hummler

Förderkennzeichen der Partner: 82DZLS24A1, 82DZLS22A1

Förderperiode: 01.09.2017 – 30.06.2020

Hinweis: Der Bericht fasst die Ergebnisse einer gemeinsam durchgeführten klinischen Studie zusammen. Die separat eingereichten Berichte der hier genannten Zuwendungsempfänger sind daher in weiten Teilen identisch.

Gefördert durch



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Baden-Württemberg

MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND KUNST

Schlussbericht zum Verwendungsnachweis für das Vorhaben

FKZ 82DZLS24A1 Zuwendungsempfänger: Universitätsklinikum Heidelberg & Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

FKZ 82DZLS24A2 Zuwendungsempfänger: Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg

FKZ 82DZLS22A1 Zuwendungsempfänger: Medizinische Hochschule Hannover

Vorhabenbezeichnung: DZL Klinische Studie: Verlaufskontrolle und Prognose der COPD mittels funktioneller Bildgebung (MR-COPD II)

Laufzeit des Vorhabens: 01.09.2017 – 30.06.2020

1. Kurze Darstellung des Vorhabens

1.1 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist aktuell die dritthäufigste Todesursache weltweit (Lozano et al., 2012). Da die subjektiven Symptome, vor allem Kurzatmigkeit, in den Anfangsstadien unspezifisch sind, ist die Erkrankung generell unterdiagnostiziert. Aktuell ist die Lungenfunktionsuntersuchung neben anderen klinischen Instrumenten wie multidimensionalen Bewertungsskalen (z.B. BODE Score) ein wichtiges Standbein in der Diagnostik, Schweregradeinteilung und Verlaufskontrolle der COPD. Insbesondere frühzeitige Veränderungen im Bereich der kleinen Atemwege (respiratorische Bronchiolen) lassen sich mit der Lungenfunktionsuntersuchung jedoch nicht erfassen. Moderne Verfahren zur Schnittbildgebung, insbesondere die Computertomographie (CT), ermöglichen eine präzise Charakterisierung der regionalen Lungenstruktur- und Funktion jenseits spirometrischer Untersuchungen und eröffnen dadurch neue Optionen bei der Phänotypisierung der COPD. Die quantitativen CT-Parameter alleine stellten in manchen Studien allerdings keine guten Prädiktoren für etablierte klinische Tests wie die 6-MWD dar. Darüber hinaus ist die CT für einen Großteil der medizinisch applizierten Röntgenstrahlung verantwortlich (10% aller bildgebenden Untersuchungen, 60% der durch medizinische Diagnostik bedingten Dosis). Daher existieren Bestrebungen, röntgenstrahlenfreie Methoden wie die Magnetresonanztomografie (MRT) für die breite Anwendung zur Charakterisierung und Verlaufskontrolle der COPD zu etablieren und zu validieren. Bis zur aktuellen Studie existierten jedoch keine systematischen Analysen bzgl. der detektierbaren Veränderungen und dem Schweregrad der Erkrankung mittels MRT. Das primäre wissenschaftliche Ziel der MR-COPD II Studie ist die longitudinale Akquisition von Bilddaten von Patienten mit COPD, um den diagnostischen und prognostischen Wert bildgebungsbasierter Biomarker aus nativen Computertomographien (CT) und funktionellen Magnetresonanztomographien (MRT) der Lunge für das Monitoring des Krankheitsverlaufes zu ermitteln und mit klinischen Tests zu korrelieren.

1.2 Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Für die MR-COPD II Studie als Follow-Up-Studie wurde auf den bewährten multizentrischen Ansatz der MR-COPD I-Studie mit zentraler Bildauswertung in der Datenbank in Heidelberg zurückgegriffen. Anhand der 602 Patienten umfassenden Sub-Kohorte (MR-COPD I Studie: „Image-Based Structural and Functional Phenotyping of the COSYCONET Cohort Using MRI and CT“) der COSYCONET-Studie konnte gezeigt werden, dass auch die MRT geeignet ist, Phänotypen der COPD zu differenzieren und darüber hinaus morphologische und funktionelle Beeinträchtigungen global und regional zu erfassen. Die MR-COPD I Studie umfasst nur einen einzigen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf des Patienten. Durch die umfassende Charakterisierung regionaler Lungenveränderungen mittels CT und MRT in einer ausreichend großen Kohorte offerieren die erhobenen Daten der MR-COPD I Studie einen geeigneten Ausgangspunkt (Baseline-Messung) für eine longitudinale Studie zur Charakterisierung des Krankheitsverlaufs der COPD mit Hilfe moderner bildgebender Verfahren und zur Evaluierung selbiger Verfahren im Rahmen der Verlaufskontrolle der COPD. Die Erweiterung der MR-COPD I Studie um eine Follow-Up Untersuchung (MR-COPD II) stellte somit eine einmalige Gelegenheit zur Akquisition longitudinaler Daten in einem geeigneten Kollektiv dar, um den diagnostischen Nutzen der nativen CT und der funktionellen MRT für das Monitoring des Krankheitsverlaufes bei COPD in Korrelation mit klinischen Tests abzuschätzen und vor allem um den prognostischen Nutzen der aus der Bildgebung abgeleiteten Biomarker zu beurteilen.

1.3 Planung und Ablauf des Vorhabens

Die bildgebende Diagnostik wurde in den Plan der COSYCONET-Kohortenstudie eingebettet. Die Untersuchungen erfolgten im Rahmen der geplanten Visiten an ausgewählten Zentren, in denen zuvor bereits die Substudie mit bildgebenden Verfahren (MR-COPD I) durchgeführt wurde. Vorgesehen war hierbei jeweils eine einmalige Untersuchung mittels Niedrigdosis-CT und Magnetresonanztomografie.

Der Studienablauf ist im folgenden Diagramm zusammengefasst (Abb. 1): Die obere Zeitachse stellt den Ablauf der COSYCONET-Studie dar. V1-V8 sind die Termine, zu denen die Studienteilnehmer für Visiten einberufen werden. Die zweite Zeitachse entspricht dem Ablaufplan der Studien mit bildgebenden Verfahren. Die MR-COPD I Studie orientierte sich am Termin zur vierten Visite (36 Monate) für die COSYCONET-Studienteilnehmer. Die CT- und MRT-Untersuchungen für die MR-COPD II Studie wurden an dem Termin zur sechsten Visite (72 Monate) für die COSYCONET-Studienteilnehmer angebunden. Den Abschluss bildet die Erhebung klinischer Daten im Rahmen der achten Visite (108 Monate) für die COSYCONET-Studienteilnehmer. Somit können der Verlauf bildbasierter Biomarker vom 3. bis zum 6. Jahr beurteilt und die prognostische Aussagekraft anhand der klinischen Daten bis zum 9. Jahr bewertet werden.

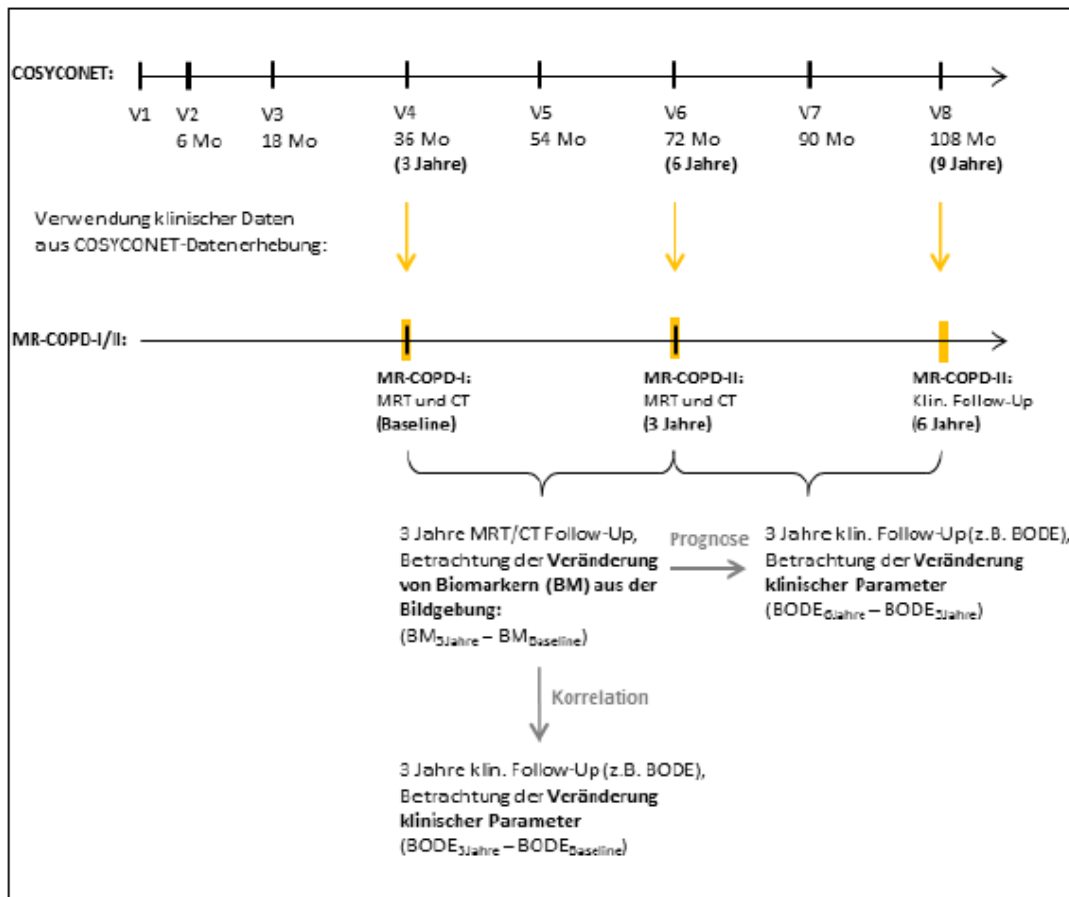


Abbildung 1: Zeitplan der MR-COPD II-Studie

1.4 Inhalte und Ergebnisse

Im Rahmen der MR-COPD II-Studie wurden insgesamt 252 Probanden eingeschlossen. Die softwarebasierte Auswertung der Bilddaten wurde bereits abgeschlossen. Die Auswertungen der CT-Bilder mit der quantitativen Software YACTA (Jobst et al., 2018 und 2019) ergaben 252, die Analyse der MR-Perfusionsdiagnostik mit PulmoMR (Ter-Karapetyan et al., 2018) 169 auswertbare Bilddatensätze. Neben vereinzelt technischen Problemen bei der Aufnahme der Bilder (Atembewegungen des Patienten, Zeitverzögerungen bei der Kontrastmittelgabe) wurden auch Limitationen der eingesetzten Software erkennbar, die sich als anfällig für geringe Beeinträchtigungen der Bildqualität erwies. Daher wurde parallel bereits die Entwicklung einer neuen, deutlich robusteren Auswertetechnik eingeleitet, mit der insbesondere die Perfusionsdaten weiterbearbeitet werden.

1.5 Konkreter Nutzen und Anwendungsmöglichkeiten der Ergebnisse

Mit Erreichen der Endpunkte der Studie eröffnen sich Perspektiven, wie COPD-Patienten zukünftig deutschlandweit auf verschiedene Weisen von den Ergebnissen dieser Studie profitieren können:

1. Optimierte Risikostratifizierung der Patienten und gezieltere Therapie, verbesserte Steuerung der Therapie und Vermeidung unnötiger, ineffektiver Behandlungen.
2. Selektion einer adäquaten Therapieform unter Berücksichtigung des individuellen COPD-Phänotyps frühzeitig im Krankheitsverlauf.
3. Verbessertes Verständnis für die zeitliche Abfolge und Ausprägung verschiedener pulmonaler Pathologien im Rahmen der COPD-Erkrankung, dadurch Identifizierung möglicher Ansätze für neue Therapien.
4. Verringerung der Strahlenexposition für COPD-Patienten, wenn die MRT als zuverlässiges Instrument für das Krankheitsmonitoring befunden wird.
5. Identifizierung neuer bildgebungsbasierter Endpunkte für klinische Studien zur Entwicklung neuer Therapieformen mit verbesserter Wirksamkeit, nach Möglichkeit zugeschnitten auf einzelne COPD-Phänotypen.

Diese Zielsetzungen rücken die Studie in den Fokus der „personalisierten Medizin“, die in Zukunft zunehmend an Bedeutung gewinnt.

1.6 Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Die Untersuchung der Studienteilnehmer erfolgte deutschlandweit an insgesamt 10 Standorten (Gießen, Greifswald, Großhansdorf, Hamburg, Hannover, Heidelberg, Kiel, Marburg, München und Nürnberg), davon 7 mit direktem Bezug zu einem der 5 DZL Standorte (siehe Tab. 1, Anlage). Die Zusammenarbeit mit den an der Studie teilnehmenden Zentren wurde über entsprechende Kooperationsverträge mit den Pneumologischen und Radiologischen Abteilungen separat geregelt. Im Rahmen der vorgeschalteten Fördermaßnahme MR-COPD II Prep koordinierte das Studienzentrum Heidelberg die Einholung der Genehmigungen zur Durchführung der Studie durch die lokalen Ethikkommissionen sowie die Genehmigung und Registrierung der Zentren mit dem Bundesamt für Strahlenschutz. Im Verlauf der MR-COPD II-Studie koordinierte das Studienzentrum Heidelberg die weitere Zusammenarbeit und unterstützte die teilnehmenden Zentren in allen Aspekten der Durchführung der Studie, insbesondere in Bezug auf technische Anforderungen und Datenübermittlung zur zentralen Auswertung der MRT- und CT-Daten. Die Heidelberger Studienzentrale arbeitete hierbei eng mit der COSYCONET Geschäftsstelle zusammen.

Die Studienbeteiligungen der Standorte Hannover (Medizinische Hochschule Hannover, DZL-Standort BREATH) und Heidelberg (Thoraxklinik, DZL-Standort TLRC) wurden über eigenständige Fördermittelanträge (AZA) geregelt. In Hannover wurden insgesamt 20 Probanden eingeschlossen. Zudem erfolgte die biometrische Planung der Studie durch das Institut für Biometrie der Medizinischen Hochschule Hannover. Darüber hinaus wurde dort in 2018 die vom DZL erwünschte

Zwischenauswertung mit dem Fokus auf der Variabilität der bildbasierten Biomarker im 3-Jahresverlauf durchgeführt (als Voraussetzung für die Freigabe der zweiten Hälfte des Fördermittelvolumens). In der Thoraxklinik Heidelberg wurden insgesamt 42 Teilnehmer untersucht. Darin eingeschlossen sind ebenfalls Teilnehmer der Mainzer Kohorte, die im Rahmen der MR-COPD II Studie in Heidelberg untersucht wurden.

2. Eingehende Darstellung des Vorhabens

2.1 Verwendung der Zuwendung und der erzielten Ergebnisse im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele

Die technischen Ziele für den Studienablauf wurden überwiegend zeitgerecht oder mit geringen Verzögerungen erreicht. Die Initiierungsvisiten wurden im Oktober 2018 abgeschlossen (ursprüngliche Planung: April 2018). Eine erste statistische Zwischenauswertung wurde im November 2018 vorgelegt (ursprüngliche Planung: Oktober 2018). Der Abschluss der Rekrutierung und die letzten CT/MRT-Visiten erfolgten planmäßig im Dezember 2019. Die Übertragung und Bereinigung der Bilddaten an das Studienzentrum in Heidelberg (einschließlich Nachforderung fehlender oder fehlerhaft übertragener Daten) wurde ebenfalls planmäßig im März 2020 beendet.

Alle Bilddaten wurden plangemäß einer fachradiologischen Befundung mit strukturierter visueller Auswertung sowie CT- und MRT-Softwareanalysen zugeführt. Aufgrund der oben bereits erwähnten Nachbesserungen bei der softwaregestützten Auswertung der MR-Perfusionsdaten und der etwas verzögerten Zweitbefundung durch einen zweiten, unabhängigen Beobachter werden die vollständigen Daten und die vorläufige Statistik erst Ende 2020 erwartet. Eine darauf basierende Übersichtspublikation des Volldatensatzes ist Ende 2021 zu erwarten.

Die ersten Publikationen der zum jetzigen Zeitpunkt bereits auswertbaren sekundären Endpunkte sind für 2020/2021 geplant (siehe auch Punkt 2.4). Der primäre Endpunkt und einige sekundäre Endpunkte der Studie liegen zum Berichtszeitpunkt gemäß Studienplan überwiegend noch in der Zukunft, da sie den Schwerpunkt auf die prognostische Bedeutung bild-basierter Biomarker legen und die entsprechenden klinischen Daten erst zum Ende der dreijährigen Nachbeobachtungszeit vorliegen werden.

2.1.1 Primärer Endpunkt

Identifizierung geeigneter bild-basierter Biomarker zur Verbesserung der Prognose des Fortschreitens der COPD im Vergleich zu klinischen Tests:

Nutzung des mittels Bildgebung evaluierten Krankheitsverlaufs (Veränderung im 3-Jahresintervall von MRT-Lungenperfusion (z.B. PBV, PBF) und CT (z.B. PI10, LAA%, E/I-MLD)) zur Prognose des langfristigen, mit Hilfe klinischer Tests evaluierten Krankheitsverlaufs (in den darauffolgenden 3 Jahren; BODE-Index).

Eine Verschlechterung der COPD-Erkrankung ist hierbei definiert als Erhöhung des 10-stufigen Bode-index um mindestens einen Punkt.

2.1.2 Sekundäre Endpunkte

- Ermittlung des prädiktiven Wertes der o.g. bildbasierten quantitativen Biomarker für die Sonderform rasch-progredienter Verläufe der COPD im Vergleich zu klinischen Tests (3- und 6-Jahres-Intervall).
- Vergleichende Analyse der o.g. bildbasierten quantitativen Biomarker aus MRT und CT mit etablierten klinischen Biomarkern (BODE-Index) für die quantitative Beurteilung der Krankheitsentwicklung bei COPD innerhalb des 3 Jahres-Intervalls. (Korrelation bildbasierter und klinischer Biomarker über denselben 3-Jahres-Zeitraum).
- Vergleichende Analyse der o.g. bildbasierten quantitativen Biomarker aus MRT und CT mit etablierten klinischen Biomarkern (BODE-Index) für die quantitative Beurteilung der Prognose der COPD im langfristigen Verlauf (6 Jahres-Intervall)
- Ermittlung des Prädiktiven Wertes der bildbasierten Phänotypisierung (Atemwegstyp/Emphysemtyp) für die Prognose der Erkrankung.
- Beschreibung von Auswirkungen fortgesetzten Tabakrauchens auf strukturelle und funktionelle Eigenschaften der Lunge anhand der o.g. bildbasierten quantitativen Biomarker
- Auswirkungen häufiger akuter Verschlechterungen (Exazerbationen) auf strukturelle und funktionelle Lungeneigenschaften, im Vergleich zu Patienten mit unkompliziertem Krankheitsverlauf.
- Identifizierung des optimalen MRT-Protokolls für das Monitoring der Krankheitsverschlechterung bei COPD im klinischen Einsatz.

2.2 Nicht erreichte oder nicht bearbeitete Ziele

Die ursprünglich geschätzte maximale Teilnehmerzahl von 370 Teilnehmern konnte im Rahmen der MR-COPD II Studie leider nicht erreicht werden. Gründe hierfür waren höhere Drop-Out-Raten, mangelnde Bildqualität in der Vorläuferstudie (MR-COPD I, COSYCONET TP7) sowie die mangelnde Teilnahmebereitschaft einzelner Zentren an der MR-COPD II Studie. Mit einer Teilnehmerzahl von 252 sind die Studienziele jedoch erreichbar und ermöglichen verlässliche und aussagekräftige statistische Analysen. Nach Beendigung der Rekrutierung wurde die Power für eine Gesamtfallzahl von **N=252** unter Berücksichtigung der Annahmen der damaligen Fallzahlplanung (d.h. Ereignisrate von 30% (BM-) und 50% (BM+), ein zweiseitiger Fehler 1. Art von $\alpha=5\%$) erneut berechnet. Im Szenario 1 (d.h. NBM- / NBM+ = 1 $\rightarrow$ NBM- = NBM+ = 126) könnte eine Power von **90%** und im Szenario 2 (d.h. NBM- / NBM+ = 4 $\rightarrow$ NBM- = 50 und NBM+ = 202) eine Power von **75%** erreicht werden. Das heißt, die MR-COPD-II Studie ist trotz einer kleineren Fallzahl von N=252 noch gut gepowert, um den erwarteten Unterschied bezüglich der Ereignisrate (Ereignis: Verschlechterung des BODE-Score um mindestens einen Punkt nach weiteren 3 Jahren) zwischen den Patienten, die auf Grundlage eines erhobenen Biomarkers in die

zwei Gruppen BM+ (Biomarker positiv) und BM- (Biomarker negativ) aufgeteilt werden können, aufzudecken.

2.3 Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Bisher existieren keine systematischen Analysen bzgl. der detektierbaren Veränderungen und dem Schweregrad von COPD Erkrankungen mittels MRT. Die MR-COPD II-Studie ist eine einmalige Gelegenheit zur Akquisition longitudinaler Daten, um den diagnostischen Nutzen der nativen CT und der funktionellen MRT für das Monitoring des Krankheitsverlaufs bei COPD in Korrelation mit klinischen Tests abzuschätzen und vor allem um den prognostischen Nutzen der bildgebungs-basierten Biomarker zu beurteilen. Insbesondere die Einbettung in eine präzise durchgeführte Kohortenstudie (COSYCONET) ist ein Garant für die Validität der klinischen Daten, mit denen die bild-basierten Ergebnisse der MR-COPD II-Studie korreliert werden sollen. Insofern war die Studie in hohem Maße sinnvoll und geboten.

In den regelmäßig durchgeführten Literaturrecherchen und im Austausch auf Tagungen und Kongressen sind uns bisher keine neuen Erkenntnisse bekannt geworden, die eine Änderung der Zielsetzungen hätten veranlassen müssen.

2.4 Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse

Erste Publikationen einzelner sekundärer Endpunkte die zum Berichtszeitpunkt bereits auswertbar sind (bei insgesamt mehr als 15 zu erwartenden Publikationen) werden bereits ab 2020/2021 möglich sein, darunter die vergleichende Analyse der bildbasierten quantitativen Biomarker aus MRT und CT mit etablierten klinischen Biomarkern (BODE-Index) für die quantitative Beurteilung der Krankheitsentwicklung bei COPD innerhalb des 3 Jahres-Intervalls (Korrelation bildbasierter und klinischer Biomarker über denselben 3-Jahres-Zeitraum). Daneben kann auch die Beschreibung von Auswirkungen des fortgesetzten Tabakrauchens auf strukturelle und funktionelle Eigenschaften der Lunge anhand der o.g. bildbasierten quantitativen Biomarker, zeitnah publiziert werden, ebenso wie Erkenntnisse über die Effekte häufiger akuter Verschlechterungen (Exazerbationen) der COPD auf strukturelle und funktionelle Lungeneigenschaften (im Vergleich zu Patienten mit unkompliziertem Krankheitsverlauf). Der primäre Endpunkt und mehrere sekundäre Endpunkte der Studie liegen zum Berichtszeitpunkt gemäß Studienplan noch in der Zukunft, da sie den Schwerpunkt auf die prognostische Bedeutung bild-basierter Biomarker legen und die entsprechenden klinischen Daten erst zum Ende der dreijährigen Nachbeobachtungszeit vorliegen werden. Die finale Auswertung des primären Endpunktes kann daher erst erfolgen, sobald die Daten des letzten geplanten klinischen Follow-ups von MR-COPD II (6 Jahre nach der Baseline MR-COPD I) (s. Abb. 1), welches im Rahmen der COSYCONET-Studie durchgeführt wird, bei uns vorliegen. Dieses klinische Follow-up wird ca. in 07/2022 abgeschlossen sein. Die Bereinigung dieser klinischen Daten an der zentralen COSYCONET-Datenbank in Hannover nimmt nochmals Zeit in Anspruch, und die Datenfreigabe wird daher voraussichtlich spätestens in 06/2023 erfolgen, so dass voraussichtlich ab Mitte 2023 mit der

statistischen Auswertung des primären Endpunktes begonnen werden kann. Hierdurch wird eine finale Beurteilung des konkreten Nutzens der o.g. Biomarker für die Prognose im Rahmen der klinischen Routine und für die breite Verwendung als outcome measure im Rahmen klinischer Studien bzw. Arzneimittelstudien möglich sein.

Die Ergebnisse der MR-COPD II-Studie werden in renommierten internationalen medizinischen Fachzeitschriften veröffentlicht werden. Die Wahl der Autorenschaft richtet sich nach den Richtlinien des New England Journal of Medicine (<http://www.icmje.org/>) und orientiert sich an der Publikationsordnung des Kompetenznetzes Asthma und COPD (AsCoNet) sowie an der Geschäftsordnung der Plattform Imaging des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL).

Zwischenzeitlich werden Fortschritte der Studie und Zwischenergebnisse regelmäßig auf nationalen und internationalen Kongressen in Form von Postern und/oder Vorträgen vorgestellt.

2.5 Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans.

- Erfindungen/Schutzrechtsanmeldungen und erteilte Schutzrechte, die vom Zuwendungsempfänger oder von am Vorhaben Beteiligten gemacht oder in Anspruch genommen wurden sowie deren standortbezogene Verwertung (Lizenzen u.a.) und erkennbare weitere Verwertungsmöglichkeiten liegen bisher nicht vor.

→ Keine.

- Wirtschaftliche Erfolgsaussichten nach Projektende (mit Zeithorizont)

→ Entfällt.

- Wissenschaftliche und/oder technische Erfolgsaussichten nach Projektende (mit Zeithorizont)
→ Die Ergebnisse dieser Studie werden in hochrangigen Fachzeitschriften publiziert. Falls die Ergebnisse dieser Studie einen Vorteil der MRT oder CT in Bezug auf Prognose und Monitoring der COPD bestätigen, dann werden entsprechende Vorgehen zur Routineanwendung definiert und dies könnte langfristig auf klinische Richtlinien und Routinediagnoseverfahren zur Verbesserung des Managements der COPD Einfluss nehmen.

2.6 Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit, Nachfolgeprojekte

Im Verlauf der Studie haben sich weitere Projekte herauskristallisiert, in denen die mit der Studie erhobenen Daten und die Daten der Vorläuferstudie MR-COPD I weiteren Auswertungen zugeführt werden (ein entsprechender Antrag wurde bereits von der Ethikkommission der Universität Heidelberg genehmigt):

2.6.1 Lungenrundherddiagnostik, Lungenkrebsfrüherkennung

Die im Rahmen der Kohortenstudien MR-COPD I und MR-COPD II erhobenen Daten erlauben wertvolle Rückschlüsse auf die Eignung der MRT als Verfahren zum Lungenkarzinom-Screening in einem vergleichbaren Risikokollektiv (u.a. Rundherderkennung (visuell und mit Software/CAD) und softwarebasierte Malignitätsanalyse an CT und MRT).

2.6.2 Kardiovaskuläre Ko-Morbidität

Untersucht werden soll, inwieweit Koronarkalk und aortale Wandverkalkungen abhängige oder unabhängige Risikofaktoren für die Mortalität und Morbidität der COPD sind.

2.6.3 Muskelmasse, Verteilung des Körperfettgewebes, Zustand des Skelettsystems (Osteoporose, Rippenfrakturen)

Die Reduktion der Muskelmasse (Wasting) und die (Inaktivitäts-) Osteoporose sind Indikatoren für den Schweregrad der COPD und den Allgemeinzustand des Patienten. Darüber hinaus hängt die Verteilung des Fettgewebes (subkutanes Fettgewebe, epikardiales Fettgewebe, mediastinales Fettgewebe) vom Schweregrad der Lungenerkrankung und auch vom Phänotyp der COPD ab. Hierzu sollen geeignete bildbasierte Biomarker identifiziert werden, die den klinischen Status der Patienten erfassen und möglicherweise auch erhebliche prognostische Bedeutung haben.

2.6.4 Gefäßstatus bei pulmonalem Hypertonus

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen führen zu einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks und langfristig zu einem pulmonalen Hypertonus. Mittels visueller und softwaregestützter Bildauswertung sollen geeignete Biomarker für die Beeinträchtigung der pulmonalen Zirkulation und den Schweregrad der Erkrankung aus CT- und MRT-Daten identifiziert und mit den klinischen Daten korreliert werden.

2.6.5 Subgruppenanalyse von Patienten mit besonderen Merkmalen

Daten von COPD Patienten mit besonderen Merkmalen wie häufigen Exazerbationen der chronisch-bronchitischen Grunderkrankung, Bronchiektasen, Lungenemphysem, pulmonalen Raumforderungen und gastroösophagealer Refluxkrankheit sollen gesondert betrachtet und hinsichtlich Beeinträchtigung der Lungenfunktion, der körperlichen Leistungsfähigkeit (6 Minuten-Gehtest,

Lungenfunktion), Lebensqualität, Komorbiditäten, Medikation und prognostischen Bedeutung dieser Ausprägungsformen betrachtet werden.

2.6.6 RADIOMICS, Datenabgleich mit Probanden der Nationalen Kohortenstudie (NAKO)

Die Gesamtheit der radiologischen Befunde eines Patientenkollektivs („Radiom“) enthält Daten, die bei rein visueller Auswertung nicht augenscheinlich sind, aber möglicherweise bei dem computergestützten Abgleich mit Bilddaten aus einem Normkollektiv erkennbar werden. Hierzu sollen repräsentative Bilddaten aus dem COPD-Kollektiv mit (ebenfalls pseudonymisierten) Daten aus der NAKO Gesundheitsstudie (NAKO) verglichen werden.

Sofern vorhanden, sollen für die Bearbeitung der o.g. Fragestellungen unter anderem auf künstlicher Intelligenz basierende Auswertemethoden zum Einsatz kommen.

3. Erfolgskontrollbericht

3.1 Beitrag der Ergebnisse zu den förderpolitischen Zielen des Förderprogramms

Die Ziele der durchgeführten Studie decken sich mit den förderpolitischen Zielen des DZL. Im Ansatz multizentrisch, standortübergreifend und eingebettet in eine interdisziplinäre Kooperation werden aus den Ergebnissen neue Erkenntnisse zur Diagnostik und Klassifizierung der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung erwartet. Zum Berichtszeitpunkt liegen die Ergebnisse einer ersten Zwischenauswertung vor, die erwarten lassen, dass die Studienziele erreicht werden.

3.2 Kurzfassung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse des Vorhabens, die erreichten Nebenergebnisse und die gesammelten wesentlichen Erfahrungen

Vorläufige Ergebnisse wurden im Rahmen der Zwischenevaluation im November 2018 erhoben:

Basierend auf den Daten von seinerzeit 163 eingeschlossenen Patienten aus 9 Zentren zeigte sich eine für die visuelle Auswertung durchweg gute bis ausreichende Qualität der CT- und MRT-Bilder.

Bei 142 Probanden wurde eine softwarebasierte quantitative Bildauswertung der CT-Bilder durchgeführt. Aufgrund der hohen Bildqualität lieferte die softwarebasierte Auswertung von Niedrigdosis-CT-Thoraxuntersuchungen in In- und Expiration zuverlässig quantitative Informationen zu den Atemwegsdimensionen in der 1. bis 8. Generation des Tracheobronchialbaumes. Wie erwartet war die Erfolgsrate der Atemwegssegmentierung bei Atemwegen der 9. und 10. Generation mit 64% / 55% zu Studienbeginn und 44% / 25% bei der Nachuntersuchung verringert.

Bei 110 Probanden wurde eine softwarebasierte quantitative Perfusionsanalyse von MR-Bildern durchgeführt, aber nur in 86 Fällen eine hierfür ausreichende Qualität attestiert. Dieses

Zwischenergebnis gab Anlass, die technische Lösung zur Bildanalyse zu hinterfragen und eine Neuentwicklung anzustoßen (siehe auch 1.4).

Die deskriptive Analyse der Baselinecharakteristika an 109 Patienten ergab ein Durchschnittsalter zu Studienbeginn von 64,29 Jahren. Die Patientenkohorte bestand aus männlichen (60,6%) und weiblichen (39,4%) Probanden, überwiegend im GOLD Stadium II (39,4%). Die meisten Probanden waren starke Raucher, und die durchschnittliche Anzahl der Pack-Years lag zwischen 29,74 (bei Probanden GOLD Stadium I) und 41,59 (bei Probanden GOLD Stadium II).

Bei der visuellen Auswertung der CT-Daten zeigte sich eine zunehmende Prävalenz des emphysemdominierten Phänotyps der COPD, von 32% zu Studienbeginn auf 41% bei der Nachuntersuchung, während die Prävalenz des Atemwegstyps abnahm.

Biomarker für Emphysem oder Parenchymdichte aus der QCT-Analyse der inspiratorischen CT zeigten nach 3 Jahren eine Abnahme der mittleren Lungendichte und eine Zunahme des Lungenemphysems. Biomarker für die Erkrankung der kleinen Atemwege (Air Trapping) aus in- und expiratorischen CT-Scans zeigten eine erhebliche Progression im 3-Jahres-Verlauf: Die mittlere Lungendichte in Ausatmung (MLDexp) nahm signifikant ab während das Lungenvolumen in Expiration (LVexp) signifikant anstieg. Das Lungenvolumen in Inspiration (LVinsp) blieb stabil. Longitudinale Veränderungen der Atemwegsdimensionen wurden hauptsächlich in Atemwegen der 7. bis 9. Generation, d.h. in den subsegmentalen Atemwegen, festgestellt. In diesem Zusammenhang waren die Lumenfläche (LA) der Atemwege der 7. und 8. Generation sowie der Gesamtdurchmesser (TD) der Atemwege der 7. bis 9. Generation nach 3 Jahren signifikant verringert, was auf ein Fortschreiten der Bronchialobstruktion bzw. des Remodelings hinweist.

Dynamische kontrastmittelbasierte (4D) MRT-Perfusionsbiomarker zeigten in der visuellen Auswertung, dass die Anzahl der Lungenlappen mit schweren Perfusionsstörungen tendenziell zunahm, während die Häufigkeit von Lungenlappen mit leichter Perfusionsheterogenität oder kleinen Perfusionsdefekten abnahm. Die Perfusionsdefizitscores der gesamten Lunge (Summenwerte) zeigten bei 33 von 66 Probanden ein Fortschreiten der Perfusionsstörung, bei 17 Probanden eine stabile Perfusion und bei nur 4 Probanden eine verbesserte Perfusion. Die durchschnittlichen Perfusionsdefizitscores waren bei der Nachuntersuchung im Vergleich zum Ausgangswert mit $14,31 \pm 3,38$ gegenüber $13,09 \pm 4,23$ ($p = 0,0002$) signifikant höher.

Die softwarebasierte Analyse der Perfusionsaufnahmen mittels Pulmo-MR (Fraunhofer MEVIS, Bremen, Deutschland) ermöglichte die Berechnung des pulmonalen Blutflusses (PBF), des pulmonalen Blutvolumens (PBV) und der mittleren Transitzeit (MTT) für die gesamte Lunge. In diesem Zusammenhang unterschied sich nur die MTT signifikant zwischen Baseline und Follow-up und stieg von $4,31 \pm 0,76$ s auf $4,72 \pm 1,06$ s ($p < 0,05$), was eine zunehmende Funktionsverschlechterung des Lungenkreislaufs widerspiegelt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei dem Follow-up mittels Bildgebung nach 3 Jahren eine deutliche Verschlechterung des Zustandes des Lungengewebes und der Atemwege mit Hilfe bildbasierter Biomarker nachgewiesen werden konnte, ebenso wie die Unterschiede im

interindividuellen Krankheitsverlauf. Da das gemessene Ausmaß an Variabilität dieser Biomarker im 3-Jahresverlauf die in der Literatur berichtete natürliche Schwankungsbreite solcher Biomarker deutlich übersteigt, stellt dies eine gute Voraussetzung für die im primären Endpunkt der Studie vorgesehene Auswertung (Prognose des langfristigen klinischen Krankheitsverlaufes nach 6 Jahren, basierend auf dem kurzfristigen bildbasierten Verlauf) dar.

3.3 Fortschreibung des Verwertungsplans.

Aus der Studie gehen keine Erfindungen, Schutzrechtsanmeldungen oder Schutzrechte hervor.

Betreffend der wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Anschlussfähigkeit ist festzustellen, dass die Studie in den Bereich der translationalen/ klinischen Forschung fällt. Erwartet werden sowohl wissenschaftlich als auch für den klinischen Einsatz interessante Ergebnisse. Insbesondere bei AMG-Studien dürfte die funktionelle Bildgebung der Lunge mittels MRT in Zukunft eine interessante Alternative zur CT darstellen. Eine konkrete wirtschaftliche Anschlussfähigkeit der aktuellen Studie ist hingegen nicht absehbar.

Falls die Ergebnisse dieser Studie einen Vorteil bzw. einen Zusatznutzen der MRT gegenüber dem CT in Bezug auf frühe Diagnose und Monitoring der COPD bestätigen, werden geeignete Protokolle zur Routineanwendung vorgeschlagen, die langfristig Eingang in klinische Richtlinien und Routinediagnoseverfahren zur Verbesserung des Managements der COPD finden können. Wenn sich der diagnostische und prognostische Nutzen der MRT gegenüber der CT belegen lässt, könnte sie die CT in der Verlaufskontrolle der COPD teilweise oder ganz ersetzen und somit die Strahlenbelastung der Patienten durch den Wegfall wiederholter CT-Untersuchungen reduzieren.

Die Daten der Bildauswertung werden darüber hinaus in der zentralen COSYCONET-Datenbank an der Medizinischen Hochschule Hannover gespeichert. Diese Datenbank wird aktuell von der CAPNETZ-Stiftung betrieben (im Jahr 2019 wurde das Datenmanagement der COSYCONET-Studie von der CAPNETZ-STIFTUNG übernommen).

Daten der Bildauswertung werden sowohl den COSYCONET-Zentren und DZL-Partnern auf Anfrage für wissenschaftliche Auswertungen zur Verfügung gestellt, hierzu muss ein Datennutzungsantrag bei der COSYCONET-Geschäftsstelle in Hannover gestellt werden. Diese Möglichkeit zur gemeinsamen Datennutzung wird innerhalb von COSYCONET bzw innerhalb des DZL rege von verschiedenen Zentren genutzt. Beispielsweise flossen die Daten der quantitativen software-basierten CT-Auswertung (QCT-Biomarker) von MR-COPD II bereits an das CHIP2-Projekt von Prof. Dr. Werner Seeger am UKGM Gießen/Marburg, wo die weitere Auswertung in Zusammenschau mit klinischen Daten und genetischen Testergebnissen erfolgt.

Bezüglich der wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Anschlussfähigkeit wird auf die geplanten Projekte zu Subgruppenanalysen und weiteren Korrelationen mit anderen Kollektiven verwiesen (siehe 2.6.).

Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben sind nicht zu nennen.

Das Studienkonzept und die erzielten Zwischenergebnisse wurden auf den jährlichen COSYCONET-Meetings, DA-COPD und PLI-Meetings im Rahmen des DZL Jahrestreffens sowie DZL Annual Congress jeweils in den Jahren 2017, 2018, 2019, 2020 in Form kurzer Vorträge vorgestellt. Darüber hinaus erfolgte eine Posterpräsentation auf dem DZL Jahrestreffen im Februar 2019 in Mannheim.

Die Präsentationsmöglichkeiten sind aktuell auf Grund der Coronakrise deutlich eingeschränkt. Sobald die jährlichen COSYCONET-Meetings, DZL Jahrestreffen, DZL Annual Congress und nationale und internationale Kongresse (RöKo, ESTI, ECR) wieder in üblichem Umfang zur Verfügung stehen, werden diese Plattformen zur Präsentation der Studienergebnisse genutzt werden.

3.4 Einhaltung der Ausgaben- und Zeitplanung mit entsprechenden Erläuterungen bei Abweichungen vom ursprünglichen Plan und wesentlichen Umwidmungen.

Standort TLRC Thoraxklinik Heidelberg:

Von den ursprünglich 75 potentiellen Patienten vom TP7 aus der Heidelberger und Mainzer Kohorte haben nur 42 Pat. an der MR COPD II-Studie teilgenommen. Gründe hierfür waren eine geringere Teilnahmebereitschaft und eine erhöhte Drop-out Rate (Infekte, Ventileinsatz, schlechte Nierenwerte, u.a.). Die Studie konnte in Heidelberg im November 2019 mit der Untersuchung des letzten Patienten beendet werden und lag somit im vorgegebenen Zeitplan, die Rekrutierung zum 31.12.2019 zu beenden. Für das Projekt waren Fallpauschalen für 75 Patienten in Höhe von 52.500€ beantragt. Es wurden 42 Patienten eingeschlossen, entsprechend wurden Fallpauschalen in Höhe von 29.400€ abgerufen.

IV. Mit dem Schlussbericht ist außerdem eine "**Kurzfassung**" (**Berichtsblatt**) des wesentlichen fachlichen Inhalts des Schlussberichts nach den "Hinweisen zur Ausfüllung des Berichtsblattes" vorzulegen.

Heidelberg, den 25.08.2020

Professor Felix J Herth

Studienleiter

Referenzen

Kaireit TF, Voskrebenezv 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(4):1122-1132. doi:10.1002/jmri.26342

Jobst BJ, Weinheimer O, Trauth M, et al. Effect of smoking cessation on quantitative computed tomography in smokers at risk in a lung cancer screening population. *Eur Radiol*. 2018;28(2):807-815. doi:10.1007/s00330-017-5030-6

Jobst BJ, Weinheimer O, Buschulte T, et al. Longitudinal airway remodeling in active and past smokers in a lung cancer screening population. *Eur Radiol*. 2019;29(6):2968-2980. doi:10.1007/s00330-018-5890-4

Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [published correction appears in *Lancet*. 2013 Feb 23;381(9867):628. AlMazroa, Mohammad A [added]; Memish, Ziad A [added]]. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-2128. doi:10.1016/S0140-6736(12)61728-0

Ter-Karapetyan A, Triphan SMF, Jobst BJ, et al. Towards quantitative perfusion MRI of the lung in COPD: The problem of short-term repeatability. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208587. Published 2018 Dec 10. doi:10.1371/journal.pone.0208587

In Anlage

Übersicht zu den Rekrutierungszentren und der Teilnehmerzahlen

Anlage

Tabelle 1: Übersicht zu den Rekrutierungszentren und der Teilnehmerzahlen

Rekrutierungszentren					
#	Ort	Name	Institution	Potentielle Anzahl von Patienten zum Einschluss in die Studie	Einschluss bis 31.12.2019
1	Gießen	Prof. Dr. Gabriele Krombach	Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, - Standort Gießen -, Radiologie, Klinikstrasse 33, 35392 Gießen	30	18 (beendet)
2	Gießen	Prof. Dr. Werner Seeger	Justus-Liebig Universität Gießen, Medizinische Klinik II, Klinikstraße 33, 35392 Gießen		
3	Greifswald	Prof. Dr. Ralf Ewert	Universitätsmedizin Greifswald, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B, Pneumologie/Infektiologie, Fleischmannstrasse 42-44, 17475 Greifswald	37	22 (beendet)
4	Greifswald	Prof. Dr. med. Norbert Hosten	Institut für Diagnostische Radiologie u. Neuroradiologie, Ferdinand-Sauerbruch-Str. 17475 Greifswald		

5	Großhansdorf	PD Dr. med. Henrik Watz, PD Dr. Anne Marie Kirsten	LungenClinic Grosshansdorf, Wöhrendamm 80, 22927 Grosshansdorf	54	42 (beendet)
6	Hamburg	Dr. med. Hartmut Timmermann,, Dr. med. Margret Jandl	Hamburger Institut für Therapieforschung (HIT), Colonaden 72, 20354 Hamburg	24	22 (beendet)
7	Hannover	Prof. Dr. Frank Wacker, Prof. Dr. Jens Vogel- Claussen	Zentrum Radiologie, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover	40	20 (beendet)
8	Hannover	Prof. Dr. Tobias Welte	Kliniken d. Med. Hochschule Hannover, Zentrum Innere Medizin, Abt. Pneumologie, Carl-Neuberg-Str. 1 , 30625 Hannover		
9	Heidelberg (Mainz)	Prof. Dr. med. Claus-Peter Heußel	Thoraxklinik Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Röntgenstraße 1, 69126 Heidelberg	75	42 (beendet)
1	Heidelberg (Mainz)	Prof. Dr. med. Felix Herth	Thoraxklinik Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg, Pneumologisches Studienzentrum, Röntgenstraße 1, 69126 Heidelberg"		

1	Kiel	Prof. Dr. Marcus Both	Kiel: Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Klinik für Diagnostische Radiologie, Campus Kiel, Arnold Hellerstr. 3, Haus 23, 24105 Kiel	16	15 (beendet)
1	Kiel	Prof. Burkhard Bewig,	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/Campus Kiel/Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Schittenhelmstr.12, 24105 Kiel		
1	Marburg	Prof. Dr. med. Andreas Mahnken	Universitätsklinikum, Zentrum für Radiologie, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Baldingerstr. 1, 35043 Marburg	43	31 (beendet)
1	Marburg	Prof. Dr. Claus Vogelmeier	Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, Klinik für Innere Medizin mit SP Pneumologie, Baldingerstr. , 35043 Marburg		
1	München	Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser	Institut für Klinische Radiologie, Marchioninistraße 15, 81377 München	22	17 (beendet)
1	München	Prof. Dr. med. Jürgen Behr	EVA-Study Center, Helmholtz Zentrum München, Asklepios Fachklinik, Robert-Koch Allee 29, 82131 Gauting		

1	Nürnberg	Prof. Dr. Michael Lell	Klinikum Nord-Nürnberg, Radiologie, Prof. Ernst- Nathan-Str. 1, 90419 Nürnberg	29	23 (beendet)
1	Nürnberg	Prof. Dr. Joachim Ficker	Klinikum Nürnberg Nord, Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1, 90419 Nürnberg, Haus: 14, SG		
	Anzahl Patienten Gesamt			370	252

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN (nicht zutreffend)	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Schlussbericht
3. Titel DZL Klinische Studie: Verlaufskontrolle und Prognose der COPD mittels funktioneller Bildgebung (MR-COPD II)	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] TLRC: Jobst, Bertram Biederer, Jürgen Sowade, Ramona Wieder, Sabine Heußel, Claus Peter Herth, Felix Hummler, Simone	5. Abschlussdatum des Vorhabens 30.06.2020 6. Veröffentlichungsdatum xx.xx.2020 7. Form der Publikation TIB Hannover
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC) Universitätsklinikum Heidelberg & Universität Heidelberg Im Neuenheimer Feld 672 69120 Heidelberg Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg Röntgenstraße 1 69126 Heidelberg BREATH: Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg Straße 1 30625 Hannover	9. Ber. Nr. Durchführende Institution (nicht zutreffend) 10. Förderkennzeichen 82DZLS24A1 82DZLS24A2 82DZLS22A1 11. Seitenzahl 18
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg, Königstraße 46, 70173 Stuttgart	13. Literaturangaben 5 14. Tabellen 1 15. Abbildungen 1
16. Zusätzliche Angaben Keine.	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Helmholtz Zentrum München, München, 31.08.2020	

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist aktuell die dritthäufigste Todesursache weltweit (Lozano et al., 2012). Da die subjektiven Symptome, vor allem Kurzatmigkeit, in den Anfangsstadien unspezifisch sind, ist die Erkrankung generell unterdiagnostiziert. Aktuell ist die Lungenfunktionsuntersuchung neben anderen klinischen Instrumenten wie multidimensionalen Bewertungsskalen (z.B. BODE Score) ein wichtiges Standbein in der Diagnostik, Schweregradeinteilung und Verlaufskontrolle der COPD. Insbesondere frühzeitige Veränderungen im Bereich der kleinen Atemwege (respiratorische Bronchiolen) lassen sich mit der Lungenfunktionsuntersuchung jedoch nicht erfassen. Moderne Verfahren zur Schnittbildgebung, insbesondere Computertomographie (CT), ermöglichen eine präzise Charakterisierung der regionalen Lungenstruktur- und Funktion jenseits spirometrischer Untersuchungen und eröffnen dadurch neue Optionen bei der Phänotypisierung der COPD. Die quantitativen CT-Parameter alleine stellten in manchen Studien allerdings keine guten Prädiktoren für etablierte klinische Tests wie die 6-MWD dar. Darüber hinaus ist die CT für einen Großteil der medizinisch applizierten Röntgenstrahlung verantwortlich (10% aller bildgebenden Untersuchungen, 60% der durch medizinische Diagnostik bedingten Dosis). Daher existieren Bestrebungen, röntgenstrahlenfreie Methoden wie die Magnetresonanztomografie (MRT) für die breite Anwendung zur Charakterisierung und Verlaufskontrolle der COPD zu etablieren und zu validieren. Bis zur aktuellen Studie existierten jedoch keine systematischen Analysen bzgl. der detektierbaren Veränderungen und dem Schweregrad der Erkrankung mittels MRT. Das primäre wissenschaftliche Ziel der MR-COPD II Studie ist die longitudinale Akquisition von Bilddaten von Patienten mit COPD, um den diagnostischen und prognostischen Wert bildgebungsbasierter Biomarker aus nativen Computertomographien (CT) und funktionellen Magnetresonanztomographien (MRT) der Lunge für das Monitoring des Krankheitsverlaufes zu ermitteln und mit klinischen Tests zu korrelieren.

Die bildgebende Diagnostik wurde in den Plan der COSYCONET-Kohortenstudie und den bewährten multizentrischen Ansatz der MR-COPD I-Studie mit zentraler Bildauswertung in der Datenbank in Heidelberg eingebettet. Die Untersuchungen erfolgten im Rahmen der geplanten Visiten an ausgewählten Zentren, in denen zuvor bereits die Substudie mit bildgebenden Verfahren (MR-COPD I) durchgeführt wurde. Vorgesehen war hierbei jeweils eine einmalige Untersuchung mittels Niedrigdosis-CT und Magnetresonanztomografie. Somit können der Verlauf bildbasierter Biomarker von der Baseline (MR-COPD I) bis Jahr 3 beurteilt und die prognostische Aussagekraft für den langfristigen Krankheitsverlauf anhand der klinischen Daten (6 Jahre nach Baseline) bewertet werden.

Im Rahmen der MR-COPD II-Studie wurden insgesamt 252 Probanden eingeschlossen. Die softwarebasierte Auswertung der Bilddaten wurde bereits abgeschlossen. Erste Publikationen verschiedener sekundärer Endpunkte, die zum Berichtszeitpunkt bereits auswertbar sind (bei insgesamt mehr als 15 zu erwartenden Publikationen), sind für 2020/2021 geplant. Der primäre Endpunkt und mehrere sekundäre Endpunkte der Studie liegen zum Berichtszeitpunkt gemäß des Studienplans noch in der Zukunft, da sie den Schwerpunkt auf die prognostische Bedeutung bild-basierter Biomarker legen und die entsprechenden klinischen Daten erst zum Ende der dreijährigen Nachbeobachtungszeit vorliegen werden. Vorläufige Ergebnisse im Rahmen der Zwischenevaluation im November 2018 zeigten aber bereits eine für die visuelle Auswertung durchweg gute bis ausreichende Qualität der CT- und MRT-Bilder. Basierend auf der Interimsanalyse lässt sich des Weiteren feststellen, dass bei dem Follow-up mittels Bildgebung nach 3 Jahren eine deutliche Verschlechterung des Zustandes des Lungengewebes und der Atemwege mit Hilfe bildbasierter Biomarker nachgewiesen werden konnte, ebenso wie die Unterschiede im interindividuellen Krankheitsverlauf. Da das gemessene Ausmaß an Variabilität dieser Biomarker im 3-Jahresverlauf die in der Literatur berichtete natürliche Schwankungsbreite solcher Biomarker deutlich übersteigt, stellt dies eine gute Voraussetzung für die im primären Endpunkt der Studie vorgesehene Auswertung (Prognose des langfristigen klinischen Krankheitsverlaufes nach 6 Jahren, basierend auf dem kurzfristigen bildbasierten Verlauf) dar. Wenn die abschließenden Ergebnisse dieser Studie einen Vorteil der MRT oder CT in Bezug auf Prognose und Monitoring der COPD bestätigen, dann werden entsprechende Vorgehen zur Routineanwendung definiert und dies könnte langfristig auf klinische Richtlinien und Routinediagnoseverfahren zur Verbesserung des Managements der COPD Einfluss nehmen.

19. Schlagwörter	
COPD, MRT, Lungenbildgebung, Niedrigdosis-CT, Bildbasierte Biomarker	
20. Verlag (nicht zutreffend)	21. Preis (nicht zutreffend)