

Schlussbericht

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)

Standort: Translational Lung Research Center Heidelberg

Partner: Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg

Förderkennzeichen: 82DZL004A2

Förderperiode: 01.01.2016 – 31.12.2020

Autoren: Petros Christopoulos, Martin Eichhorn, Christina Eichstaedt, Ekkehard Grünig, Felix Herth, Claus Peter Heußel, Michael Kreuter, Michael Meister, Thomas Muley, Marc Schneider, Birgit Teucher, Michael Thomas, Sabine Wessels, Hauke Winter.

Gefördert durch



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Baden-Württemberg

MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND KUNST

Hinweis: Die Abschnitte I und III/1 beschreiben übergreifende Aspekte und sind bei allen DZL-Partnern weitgehend textgleich.

Schlussbericht zum Verwendungsnachweis für das Vorhaben FKZ 82DZL004A2

Zuwendungsempfänger: Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg (TLRC)
Vorhabenbezeichnung: Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2016 – 31.12.2020

I. Kurze Darstellung des Vorhabens

– Aufgabenstellung und Zielsetzung

Lungenkrankheiten gehören zu den weltweit häufigsten Todesursachen. Es wird erwartet, dass ihre Häufigkeit und die damit einhergehende sozioökonomische Belastung in den nächsten Jahrzehnten weiter ansteigt. Mit dem Zusammenschluss der fünf führenden deutschen Lungenforschungszentren (Airway Research Center North (ARCN), Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Diseases Hannover (BREATH), Universities of Giessen & Marburg Lung Center (UGMLC), Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC) und Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M)) wurde im November 2011 das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL), gegründet. Alle Partner stimmten einer kohärenten Forschungsstrategie zu, um die Mission des DZL zu erfüllen: **Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenkrankheiten.**

Das DZL-Programm fokussiert sich auf folgende **Krankheitsbereiche (DA – disease areas)**: Asthma und Allergie (AA), Chronische Obstruktive Lungenerkrankung/Emphysem (COPD), Zystische Fibrose (CF), Pneumonie und Akute Lungenschädigung (ALI), Diffuse Parenchymale Lungenerkrankungen (DPLD), Lungenhochdruck (PH), Lungenerkrankungen im Endstadium (ELD) und Lungenkrebs (LC). Für jede der untersuchten Krankheiten gilt, dass sich DZL-Forscher mit dem gesamten translationalen Forschungsprozess *from bench to bedside* („vom Labor bis zum Krankenbett“) befassen: Von der Untersuchung der molekularen Charakteristika und Mechanismen der Krankheit in humanem Biomaterial, humanen/experimentellen Zellsystemen und Tiermodellen bis hin zur Verwendung dieser Daten in der Praxis – z.B. als Grundlage für innovative klinische Studien oder in der praktischen Anwendung in der Patientenversorgung. Umgekehrt werden Erkenntnisse aus dem klinischen Bereich genutzt, um neue Basisforschung anzuregen (*from bench to bedside to bench*). Ein übergeordnetes wissenschaftliches Konzept verbindet die verschiedenen Krankheitsbereiche. Die Forschung ist in kooperativen Programmen organisiert und wird von zentralen Plattformen (Management, Biobank und Datenmanagement, Bildgebung)

sowie einer Vielzahl von eigenen oder assoziierten Kohorten und Registern sowie dem **Clinical Trial Board** ergänzt.

Das **DZL-Technologietransfer-Konsortium** unterstützt die Verwertung innovativer Erkenntnisse. In der **DZL Academy** werden junge Wissenschaftler durch zielgerichtete Programme wie die Finanzierung von Forschungsaufenthalten an anderen DZL-Standorten, lungenspezifische Vorlesungsreihen und wissenschaftliche Symposien, die Deutsch-Französische Lungenschule sowie dem Angebot des Mentorings gefördert.

Verschiedene Maßnahmen wie internationale Symposien, eine starke Internetpräsenz, Pressemitteilungen über DZL- und Standort-Websites sowie den Informationsdienst Wissenschaft, DZL-geförderte Publikationen und der patientenbezogene **Lungeninformationsdienst** (LID) sorgen für die öffentliche Wahrnehmung des DZL.

Mit der Evaluierung des DZL zum Abschluss der ersten Förderperiode (2011-15) wurden alle Programme der Krankheitsbereiche für das **DZL 2.0 (2016-20)** angepasst, um Erkenntnisse und technologische Durchbrüche über einen DZL-weiten iterativen Prozess einzubeziehen. Der gegenseitige Austausch von Ideen und Erkenntnissen über Forschungsbereiche hinweg soll weiter gefördert werden, z. B. durch die Etablierung von bereichsübergreifenden Forschungsthemen. Die Strategien der Plattform Biobanking und der Imaging-Plattform wurden umgestaltet, um die Vereinheitlichung von Verfahren und SOPs weiter zu fördern, das zentrale Datenmanagement (Data Warehouse) zu optimieren und die systembiologische/medizinische Analyse von DZL-Daten zu erleichtern.

Zusätzliche krankheitsspezifische Register/Kohorten, die weitere Interessensgebiete des DZL adressieren, sollen mit den jeweiligen Krankheitsbereichen (intern finanziert oder angegliedert) verbunden werden. Zudem soll sich das DZL mit extern finanzierten bevölkerungsbasierten Kohorten vernetzen. Das Programm der DZL Academy soll um neue Module erweitert und durch Einrichtung eines DZL Academy Boards besser strukturiert werden.

Neben CAPNETZ sollen im DZL 2.0 auch COSYONET und PROGRESS DZL-Partner werden, die DZL-Mittel erhalten. Wie im DZL 1.0 werden aus dem DZL-Budget lokale Infrastrukturen, Professuren und Nachwuchsgruppen sowie Standortbeiträge für zentrale wissenschaftliche Aktivitäten und Infrastrukturen wie Plattformen und gemeinsame Aktivitäten aus den Krankheitsbereichen finanziert: Das Gesamtbudget für zentrale gemeinsame Aktivitäten wird sich im DZL 2.0 um mehr als 60 % erhöhen.

– **Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde**

Das DZL wurde im Herbst 2011 als eines von sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) gegründet. Es ist als eingetragener Verein mit Sitz und Geschäftsstelle in Gießen organisiert. Die Mitgliedsorganisationen gliedern sich in fünf Standortverbünde (siehe „Zusammenarbeit mit anderen Stellen“, unten). Das DZL wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Bundesländer, in denen die jeweiligen Standortverbünde angesiedelt sind, gefördert. Die Finanzverwaltung im Auftrag des BMBF (90% der Mittel) und der Länder (10%) erfolgt durch das HelmholtzZentrum München, das Mittel an die Zuwendungsempfänger weiterleitet.

Das DZL wurde in den Jahren 2016-20 aufbauend auf den Ergebnissen der ersten Förderperiode (2011-15) fortgeführt (siehe unten). Mit der Evaluierung im Jahr 2015 wurde das ursprüngliche Programm basierend auf den Vorschlägen von Gutachtern und Wissenschaftlichem Beirat in einzelnen Punkten angepasst, um aktuellen Entwicklungen Rechnung zu tragen.

– **Planung und Ablauf des Vorhabens,**

Genauere Planung und Ablauf des Vorhabens sind im Meilensteinplan im Anhang detailliert dargelegt.

– **wissenschaftlich und technischer Stand, an den angeknüpft wurde (Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrechte sofern relevant)**

Grundlage für die zweite Förderperiode des DZL waren insbesondere die förderpolitischen Ergebnisse der ersten Förderperiode. Dabei sind zu nennen:

- Einbindung von 218 Wissenschaftlern/Ärzten in das DZL-Netzwerk
- Rekrutierung von international ausgewiesenen Wissenschaftlern aus dem In- und Ausland
- Einbindung internationaler, renommierter Wissenschaftler in den Beirat
- Durchführung von thematisch fokussierten, internationalen Symposien
- Aufbau und Gestaltung einer DZL-Website mit Bereich für die Mitglieder
- Bereitstellung von kompetitiven Mitteln für frühe klinische Studien (*investigator initiated*)
- Aufbau zentraler Daten-, Gewebe-, und Bilddatenbanken mit einheitlichen SOPs, Einverständniserklärungen, etc.
- Aufbau von Nachwuchsprogrammen (Mentoring, Deutsch-Französische Lungenschule)
- Publikationen (gesamt: ca. 2000, Impact-Faktor >10: 240)
- DZL-Beteiligung an klinischen Kohorten und Registern

- Informationen für Patienten durch Einbindung des Lungeninformationsdiensts am Helmholtz Zentrum München (www.lungeninformationsdienst.de)

Im **Bereich der Translation** (vom Forschungsergebnis zum Patienten) konnten in der ersten Förderperiode bereits Ergebnisse erzielt werden:

- Weltweite Zulassung einer neuen Therapie für Pulmonal-arterielle Hypertonie (Riociguat) (PH)
- Zulassung der weltweit ersten Therapie für chronisch-thromboembolische Pulmonale Hypertonie (Riociguat) (PH)
- Erstmaliger definitiver Nachweis der Wirksamkeit einer neuen, anti-proliferativen Therapie (Imatinib) bei Pulmonal-arterieller Hypertonie, allerdings noch keine Zulassung wegen Nebenwirkungen (PH)
- Erfolgreiche erste Studie eines neuen Therapieansatzes am Menschen (GATA-3-DNAzym) bei Asthma (AA)
- Erfolgreiche erste Studie eines neuen Therapieansatzes am Menschen (GM-CSF-Inhalation) bei akutem Lungenschaden (ALI)
- Erfolgreicher erster Einsatz der Wach-ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) am Patienten bei Lungenerkrankung im Endstadium (ELD)
- Weltweit erste präventive Studie (hypertone Kochsalzlösung) bei Kleinkindern mit Mukoviszidose (CF)
- Erste Anwendung neuer diagnostischer Methoden am Patienten (morpho-funktionelles MRI der Lunge (PLI), funktionale Bestimmung des CTFR durch intestinale Messung (CF))

Die Entwicklungen in der **Plattform Biobanking** waren von wissenschaftlichem Nutzen für das gesamte DZL. Der Zugriff auf Biomaterialien und klinische Daten aus den Bereichen aller Disease Areas stellt für die DZL-weite und darüber hinaus gehende Lungenforschung einen absoluten Mehrwert dar. Des Weiteren stellen die geleisteten Arbeiten einen wichtigen Schritt zur Vernetzung des Biobankings zwischen den DZGs und weiteren nationalen Biobankstrukturen (z.B. AG Biobanken der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung, TMF, und German Biobank Node, GBN) dar.

– **Inhalte und Ergebnisse**

Die vielfältigen und sich ergänzenden institutionellen Ausrichtungen der DZL-Partner in Bezug auf die Forschungsschwerpunkte und Expertisen, die **Bündelung der monetären (institutionelle Budgets, DZL-Budget, weitere Drittmittel) und nicht-monetären Ressourcen (Wissen, Technologien, Biobanken, Patientenkohorten etc.)** sowie die

Anreize für standortübergreifende Kooperationen und Austauschprogramme waren von zentraler Bedeutung für den Erfolg des DZL.

Über die [DZL Academy](#) wurden junge Wissenschaftler durch zielgerichtete Programme gefördert, wie z.B. die Finanzierung von Forschungsaufenthalten an anderen DZL-Standorten, lungenspezifische Vorlesungsreihen und wissenschaftliche Symposien sowie das Angebot des Mentoring. Über die DZL-Homepage, die Organisation von internationalen Symposien und eine exzellente Publikationsleistung hat sich die Sichtbarkeit des DZL in der nationalen und internationalen Forschungslandschaft fest etabliert.

Die Forschung im DZL wird zu einem hohen Maße in standortübergreifenden Projekten organisiert und profitiert von der Etablierung zahlreicher **krankheitsspezifischer Patientenkohorten/-register** und einem zentralen Gremium zur DZL-internen Förderung **klinischer IIT-Studien** (*investigator initiated trials*). In der Förderperiode 2016-2020 wurden 14 klinische Studien (Fördervolumen: 5,69 Mio. €) und 14 Projekte zur Antragsstellung (inkl. Einholung der behördlichen Genehmigungen) für geplante klinische Studien (Fördervolumen: 414 T€) unterstützt. Die Öffentlichkeitsarbeit des DZL fokussiert sich weiterhin auf die starke Präsenz des [Lungeninformationsdiensts](#) im Internet und dessen Organisation von Patientenforen sowie alljährlichen Gesprächsrunden der DZL-Pneumologen und -Wissenschaftler mit Patientenorganisationen im Rahmen der Konferenz der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie.

Die zentralen **Plattformen Bildgebung und Biobank/Datenmanagement** sind essentielle Infrastrukturen geworden, die die enge Zusammenarbeit zwischen den Krankheitsbereichen fördern. Das **DZL Data Warehouse** umfasst mittlerweile Daten von 37.000 Patienten. Das zentrale Datenmanagement und die weitere Entwicklung der Funktionalität des Data Warehouse inklusive der Harmonisierung von Daten und Prozessen sind entscheidend für die optimale Nutzung dieser einmaligen Ressource. Das **DZL-Technologie-Transfer-Konsortium** unterstützt weiterhin die Verwertung innovativer Forschungsergebnisse.

In der zweiten Förderperiode wurden zusätzliche **strategische Partnerschaften** eingegangen, um die Expertise im DZL und den Ausbau der zur Verfügung stehenden Patientendaten zu stärken, insbesondere hinsichtlich der longitudinalen Beobachtung von Patienten mit COPD (COSYCONET, 2016), der Prävalenz von Lungenerkrankungen in der allgemeinen Bevölkerung in Deutschland (NAKO-Gesundheitsstudie, 2016), der Untersuchung der genetischen Basis von Pathogenese und Resistenz der ambulant erworbenen Pneumonie (PROGRESS, 2016/17), der Epidemiologie von Lungenerkrankungen (Robert-Koch-Institut, 2017), der translationalen Lungenforschung im Bereich Bronchiektasen, die nicht durch Zystische Fibrose verursacht wurden (PROGNOSIS, 2016/17) sowie auch im Bereich Zystische Fibrose, Pneumonie und akutes Lungenversagen (Berlin Institute of Health, BIH, 2018).

Zu den **herausragenden Erfolgen** zählen die weltweite Genehmigung einer vom DZL geförderten neuen Medikation für PH, die Entwicklung von neuen pharmakologischen Ansätzen zur Bekämpfung von allergischem Asthma, COPD und akutem Lungenversagen, enorme Fortschritte in der Früherkennung und Behandlung von Zystischer Fibrose, die Etablierung von Wach-ECMO im Endstadium von Lungen-erkrankungen, innovative Entwicklungen hin zu einer implantierbaren Lunge und neuartige Bildgebungstechniken – erstmals angewendet am Menschen. In allen Krankheitsbereichen wurden neue therapeutische Angriffspunkte identifiziert und in die präklinische Testung eingebracht sowie neuartige Zell- und Tiermodelle etabliert. Bis heute wurden aus DZL-mitfinanzierten Projekten hervorgehend knapp **50 Patente und Lizenzen** angemeldet bzw. erteilt. DZL-Wissenschaftler haben allein in den vergangenen fünf Jahren (2016 – 2020; DZL 2.0) mehr als **700 Manuskripte in hochrangigen Fachzeitschriften** (Impact-Faktor >10) der Lungenforschung bzw. Fachzeitschriften der lungen-relevanten Grundlagenforschung veröffentlicht. DZL-Wissenschaftler sind in über 250 klinische Studien der Phasen I-IV involviert und kooperieren mit über 100 internationalen kommerziellen Partnern, insbesondere im Rahmen von Projekten der Grundlagen- und angewandten Forschung, als auch in der Durchführung von klinischen Studien.

Über die fünf DZL-Standorte hinweg wurden **21 Professuren bzw. Nachwuchsgruppenleiter** mit der Unterstützung von DZL-Mitteln eingerichtet und international renommierte Professoren mit einem Schwerpunkt in der lungenrelevanten Forschung erfolgreich angeworben. Das Portfolio der zentralen Einrichtungen, die allen Standorten gleichermaßen zur Verfügung stehen, wurde erheblich erweitert und neue, dem DZL gewidmete Forschungsgebäude/Labore wurden bereits an spezifischen Standorten etabliert oder sind in Planung. Die **Anbindung von großen klinischen Lungenzentren an die Universitätsmedizin** (ARCN, TRLC, CPC-M) wurde erst durch die Gründung des DZL erreicht und dies hat die Forschungslandschaft für die Lunge in Deutschland nachhaltig geändert. Ohne diesen Zusammenschluss wäre die Bereitschaft zu der nun bestehenden kooperativen Zusammenarbeit zwischen Zentren sowie Grundlagenwissenschaftlern und Klinikern bei weitem nicht so erfolgreich. Das hat auch zu einem in Deutschland noch nie dagewesenen Ausbau der Methodenkompetenz, der technologischen Anlagen und der wissenschaftlichen Expertise für die Lungenforschung beigetragen.

Mit der im Sommer 2017 empfohlenen Weiterentwicklung des Fördermodells der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung hat der **Wissenschaftsrat** den DZG gegenüber seine hohe Anerkennung für die geleistete Forschung ausgesprochen. Es heißt weiter, dass das Modell DZG sich zum einen in der Förderung der translationalen Forschung und zum anderen in der Erhöhung der Sichtbarkeit und Anerkennung der Forschung weltweit verdient gemacht hat. Der Wissenschaftsrat empfiehlt die

Stärkung der bahnbrechenden Rolle des DZL und seiner fünf Partnerstandorte sowie bei Bedarf die Aufnahme weiterer Partner.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die in den ersten beiden Förderperioden geleistete Zusammenführung der leitenden deutschen Lungenzentren zu einem nationalen Zentrum mit einer kohärenten Forschungsstrategie und starken kooperativen Aktivitäten einen messbaren Mehrwert für die Lungenforschung in Deutschland generiert und die internationale Sichtbarkeit erheblich gestärkt hat. Das DZL geht mit den gewonnenen Erkenntnissen in die **dritte Förderperiode (2021-23)**.

– **konkreter Nutzen und Anwendungsmöglichkeiten der Ergebnisse**

Die Forschungsergebnisse des DZL haben zu zahlreichen hochrangigen Publikationen geführt und Eingang in Leitlinien gefunden (siehe Abschnitt „Inhalt und Ergebnisse“). Um die Nutzung unserer Forschungsergebnisse zu fördern, wurden sie auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt. Ein DZL International Symposium wurde im Jahr 2016 eigens dafür organisiert. Zahlreiche angemeldete Patente und Ergebnisse klinischer Studien bieten Anwendungsmöglichkeiten unserer Forschung zur Verbesserung von Prävention, Diagnostik und Therapie von Lungenerkrankungen. Einen konkreten Nutzer hatten auch Patienten, die an unseren, größtenteils gemeinsam mit dem Lungeninformationsdienst durchgeführten Informationsveranstaltungen – entweder beispielsweise aus Anlass des fünfjährigen Bestehens des DZL an den Standorten oder während des DGP-Kongresses – teilgenommen haben.

– **Zusammenarbeit mit anderen Stellen**

Im Deutschen Zentrum für Lungenforschung arbeiten rund 260 Wissenschaftler und ihre Arbeitsgruppen aus 29 universitären und nicht-universitären Forschungseinrichtungen sowie Kliniken an fünf deutschen DZL-Standorten und weiteren Standorten der assoziierten Partner zusammen. Ein intensiver Austausch sowohl der DZL-Forscher zwischen den Standorten als auch des gesamten Verbundes ist daher von immenser Bedeutung für das gemeinsame Ziel, Lungenerkrankungen bestmöglich zu erforschen und bekämpfen zu können. Neben wöchentlichen Telefon-/Videokonferenzen und zahlreichen regelmäßigen Treffen der Arbeitsgruppen, Gremien und administrativen Einheiten ist insbesondere das DZL-Jahrestreffen ein wichtiges Instrument, diese Kooperation zu befördern.

Mit zuletzt ca. 500 Teilnehmern und mehr als 270 Postern im Januar 2020 bietet das Jahrestreffen ein erfolgreiches Forum zur Darstellung der Forschungsfortschritte und der Vernetzung. Das bereits in der ersten Förderperiode (2011 - 2015) vom DZL initiierte und gesponserte internationale Symposium (internationale Referenten und Teilnehmer) wurde 2016 weitergeführt. Beide Konferenzen wechseln zwischen den Standorten und tragen somit auch zur Vernetzung der Forschung zwischen den

Standorten und Kooperationsanbahnung mit externen/internationalen Partnern bei. Die Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates des DZL stehen dem Vorstand hinsichtlich der Ausgestaltung des Forschungsprogramms und der Weiterentwicklung des Zentrums beratend zur Seite.

Die Mitglieder und assoziierten Mitglieder des DZL:

ARCN	LungenClinic Grosshansdorf	Ghd
	Forschungszentrum Borstel	FZB
	Christian-Albrechts-Universität Kiel	CAU
	Universität zu Lübeck	UzL
	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck	UKSH HL
	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel	UKSH KI
BREATH	Medizinische Hochschule Hannover	MHH
	Fraunhofer-Institut ITEM	ITEM
	Leibniz-Universität Hannover	LUH
UGMLC	Justus-Liebig-Universität Gießen	JLU
	Philipps-Universität Marburg	UMR
	Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim	MPI-BN
TLRC	Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	RKU
	Thoraxklinik Heidelberg	Thorax
	European Molecular Biology Laboratory	EMBL
	Deutsches Krebsforschungszentrum	DKFZ
CPC-M	HelmholtzZentrum für Gesundheit und Umwelt	HMGU
	Ludwig-Maximilians-Universität München	LMU
	Klinikum der Universität München	KUM
	Asklepios Fachkliniken Gauting	ASK

Das DZL hat sich seit seiner Gründung an mehreren **Netzwerken zu Erforschung verschiedener Lungenkrankheiten** beteiligt und ist mit weiteren Organisationen assoziiert, die zur Realisierung der Forschungsvorhaben beitragen. Die Erweiterung und der Ausbau der Partnerschaften in den Bereichen Wissenschaft und Forschung, Nachwuchsförderung, Patienteninformation und -interessen, klinische Studien, Industrie und Aufklärungsarbeit werden aktiv verfolgt.

Das DZL kooperiert eng mit dem am HelmholtzZentrum München ansässigen **Lungeninformationsdienst (LID)** und unterstützt das Angebot allgemeinverständlich aufbereiteter Information aus Forschung und Klinik rund um Lungenerkrankungen. Die Wissenschaftler und Ärzte der DZL-Standorte übernehmen für die redaktionellen Beiträge des LID und individuelle Anfragen an den LID eine beratende Funktion. Gemeinsam mit dem DZL richtete der Lungeninformationsdienst Patientenforen an verschiedenen Standorten des Zentrums aus.

Bereits seit Gründung des DZL besteht eine enge Zusammenarbeit mit dem Netzwerk COSYCONET (German **COPD** and **SY**stemic consequences – **Co**morbidities **NET**work) durch Wissenschaftler, die beiden Einrichtungen angehören. Seit 2016 wird die Zugehörigkeit von COSYCONET zum DZL durch den Status als assoziierter Partner sowie finanzielle Unterstützung aus dem DZL-Budget untermauert. An dem deutschlandweiten Register für die Lungenerkrankung COPD, der weltweit dritthäufigsten Todesursache, sind 29 Studienzentren beteiligt. Im Rahmen der Kohortenstudie wird eine Langzeitbeobachtung an mehr als 2.700 COPD Patienten durchgeführt. Die Untersuchungen sollen neue Daten zur Entwicklung der Erkrankung, ihrem Schweregrad und ihren Begleiterkrankungen liefern. COSYCONET verfügt über eine Biobank, eine Bilddatenbank sowie phänotypische Daten, die als Grundlage für die verschiedenen Teilprojekte dienen

Seit Beginn des DZL ist CAPNETZ (German Competence Network for **Community-Acquired Pneumonia**) assoziierter Partner des DZL. Das Kompetenznetzwerk hat sich zum Ziel gesetzt, neue Erkenntnisse zur Entstehung und zum Verlauf der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) zu gewinnen, verbesserte diagnostische Standards und Therapien zu entwickeln, sowie Aufklärung und Prävention zu stärken. Mit der europaweit größten, über 12.000 registrierten Patienten umfassenden epidemiologischen Studie und der weltweit umfangreichsten Datenbank zu CAP hat das DZL einen starken Partner gewonnen.

Register und Patientenkohorten sind für die translationale Forschung im DZL von großer und zunehmender Bedeutung. Große Kohorten und Register werden durch assoziierte Institutionen ins DZL eingebracht:

- PROGNOSIS (the PROspective German Non-CF Bronchiectasis Registry), Teil von EMBARC (European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration)

- Ped CAPNETZ (pädiatrische CAP-Kohorte innerhalb von CAPNETZ)
- COMPERA (Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension)
- NAKO (Nationale Gesundheitsstudie)
- PROGRESS (Pneumonia Research Network on Genetic Resistance and Susceptibility for the Evolution of Severe Sepsis)
- PRI (Pulmonary Research Institute) an der LungenClinic Grosshansdorf, seit 2015
- RKI (Robert-Koch-Institut), seit März 2017
- BIH (Berliner Institut für Gesundheitsforschung), seit März 2018

Strategische Partnerschaften wurden mit den beiden in der Lungenforschung relevanten Fachgesellschaften, der DGP (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin) und der GPP (Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie) eingegangen. Zudem ist die Fachzeitschrift der DGP, die „Pneumologie“, Organ des DZL. In ihr erscheinen regelmäßig die „Mitteilungsseiten des DZL“, in denen Entwicklungen und Nachrichten des DZL an das deutschsprachige Fachpublikum kommuniziert werden.

Mit den anderen **Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG)** erfolgt ein regelmäßiger Austausch. Diese Zusammenarbeit ermöglicht es, dass Fragestellungen, die alle DZG betreffen, nicht mehrfach separat gelöst werden müssen. So treffen sich Geschäftsführer und Vorstände der DZGs regelmäßig, um gemeinsame Aktivitäten (World Health Summit, Parlamentarische Abende, DZG Magazin etc.) zu planen und um Strategien für gemeinsame Herausforderungen zu entwickeln. Zudem existieren auf Projektebene beispielsweise Verknüpfungen mit dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF: Tuberkulose, Infektionen der Lunge), dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislaufforschung (DZHK: kardiopulmonale Komorbiditäten) und dem Deutschen Konsortium Tumor- und Krebsforschung (DKTK: Lungenkrebs). Vertreter der DZGs begegnen sich in verschiedenen Foren wie der TMF (Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.), wo gemeinsame Strategien (z. B. im Biobankensektor, der Netzwerkorganisation oder der Wissenschaftskommunikation) entwickelt werden.

II. Eingehende Darstellung des Vorhabens

Krankheitsbereich COPD

COPD-F3: Review of imaging biomarkers to be used in clinical DZL trials, and complete 2nd round of CT/MRI subtrial in COSYCONET cohort; final assessment of deep phenotyping results (Überprüfung der Bildgebungs-Biomarker, die in klinischen DZL-Studien verwendet werden sollen und Abschluss der 2. Runde der CT/MRI-Substudie in der COSYCONET-Kohorte; abschließende Bewertung der Ergebnisse der Tiefenphänotypisierung)

Die Neurekrutierungen für die Cosyconet Phase II wurden weitergeführt, es konnten 38 Patienten eingeschlossen werden. Die umfangreichen klinischen Informationen und Biomaterialien werden gesammelt und gemäß Protokoll weiterverarbeitet. Es erfolgten mehrerer Analysen und Ergebnisse wurden publiziert (Trudzinski et al., Sci Rep. 2020). Es wurde ein klinischer bedeutsamer Parameter identifiziert (oxygenated hemoglobin). Der derzeit in weiteren Kohorten evaluiert wird. Des Weiteren werden Patienten in Prognosis und Beonet (n=4) eingeschlossen. Im Prognosis-Register wurden 12 Patienten eingeschlossen. Hierbei wurde bei Patienten mit Bronchiektasen der Primärdatensatz (Ätiologie, Lungenfunktion, Bildgebung, Körperliche Aktivität, Vitalparameter, Exazerbationsdaten) erhoben, aber auch Patienten im Verlauf gesehen.

COPD-2.3: To validate disease specific breath VOC patterns in clinical cohorts: COSYCONET (Validierung krankheitsspezifischer Muster von flüchtigen organischen Verbindungen in der Ausatemluft in klinischen Kohorten: COSYCONET)

In Abstimmung und nach Finalisierung einer SOP wurde begonnen Exhalat von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen und Lungenkrebs zu gewinnen.

COPD-3.1/3.2/3.3: Development and clinical implementation of endoscopic technologies and devices for COPD (Entwicklung und klinische Umsetzung endoskopischer Technologien und Geräte für COPD)

Mehrere Publikationen wurden veröffentlicht. Des Weiteren wurde eine first-in-human Studie mit einem weiteren Device für die endoskopische Lungenvolumenreduktion weitergeführt und Ende 2020 abgeschlossen, die Daten werden zur Publikation vorbereitet. Eine weitere Technik wurde in eine internationale multizentrische prospektive Studie (COPD-3.3) überführt. Die entstandene Kohorte wurde bezüglich zusätzlicher Erfolgsparameter analysiert (Kontogianni, Respiration, Herth, Respiration), die Einfluss auf zukünftige Rekrutierungsstrategien ermöglicht. Die Verfahren wurden weiterentwickelt zu Techniken, die u.a. auch beim Lungenkarzinom zum Einsatz kommen können (Hartmann et al., Respirology. 2020)

Es wurde eine nationale Zentrumsdefinition in Zusammenarbeit mit dem GBA entwickelt und publiziert (Gesierich, et al., Pneumologie, 2019). Des Weiteren wurden mehrere Konsenspublikationen zur Bronchoskopie in SARS-CoV 2 Zeiten publiziert (Lommatzsch et al., Pneumologie 2020, Steinfurt et al., Respirology 2020).

COPD-4.2: To identify predictors of disease progression by follow up of the integrated cohorts including imaging (Die Identifikation von Prädiktoren des Krankheitsverlaufs durch Weiterverfolgung der eingebundenen Kohorten einschließlich Bildgebung)

Tätigkeiten zu diesem Meilenstein werden nun in größerem Umfang als separate DZL finanzierte klinische Studie unter dem FKZ 82DZLS24A1 (MR-COPD II) fortgeführt. Wir verweisen auf den entsprechenden Schlussbericht.

COPD-5: To evaluate the longitudinal association between physical inactivity and systemic consequences in COPD (Die Bewertung der longitudinalen Assoziation zwischen körperlicher Inaktivität und systemischen Konsequenzen bei COPD)

In Studien zur endoskopischen Lungenvolumenreduktion ist die Messung der körperlichen Aktivität als sekundärer Endpunkt fixiert. Studien mit der Lungenclinik Grosshansdorf wurden fortgeführt. Des Weiteren wird die Messung der körperlichen Aktivität in weiteren Interventionsstudien (Nicht-invasive Beatmung, medikamentöse COPD Studien) untersucht. Eine gemeinsame Arbeit mit Marburg wurde publiziert (Koczulla et al., Respiration 2020).

COPD-6.1: To perform cross-sectional and longitudinal evaluations in order to identify clinical and biomarker patterns for disease progression and induction/progression of comorbidities by deep phenotyping of patients and subjects (lung function, imaging, cardiovascular performance, physical fitness, COPD associated comorbidities, systemic inflammation) (To perform cross-sectional and longitudinal evaluations in order to identify clinical and biomarker patterns for disease progression and induction/progression of comorbidities by deep phenotyping of patients and subjects (lung function, imaging, cardiovascular performance, physical fitness, COPD associated comorbidities, systemic inflammation))

Im Rahmen diverser Studienprotokolle erfassen wir deep phenotyping Parameter und körperliche Aktivität mit standardisierten Protokollen, die für weitere Auswertungen z.B. über das DZL DW zur Verfügung stehen werden.

COPD-6.2: To identify comprehensively / well characterized patients for potential clinical trials (Die Identifikation von umfassend/gut charakterisierten Patienten für potentielle klinische Studien)

Die Identifikation und Screening geeigneter Patienten für die COPD Studien, insbesondere in Verbund mit Meilenstein COPD-3, erfolgt kontinuierlich. Eine DZL-finanzierte Study Nurse begleitet das Screening geeigneter Patienten inklusive der Vor- und Nachbearbeitung der Dokumentation, Terminvereinbarungen und Kommunikationsflüsse im Studienzentrum.

COPD-6.3: To translate DZL findings, e.g. new biomarkers, into population based cohorts (Die Translation von DZL-Untersuchungsergebnissen, z.B. neuer Biomarker in populationsbasierte Kohorten)

Die Ergebnisse verschiedener in klinischen Studien explorierter Biomarker Panel wurden im Rahmen von internationalen und nationalen Meetings vorgestellt (ATS, ERS, DGP) und bezüglich Implementation in Kohorten diskutiert. Das gewählte Panel wird fortlaufend überprüft.

COPD-6.4: To further utilize the BeoNet Registry in order to assess the development of early into late stages of COPD and the preventive, clinical, therapeutic and economic implications (Die weitere Nutzung des BeoNet Registers zur Abschätzung der Entwicklung von frühen in späte Stadien der COPD und die präventiven, klinischen, therapeutischen und ökonomischen Implikationen)

In 2020 wurden 4 weitere Patienten rekrutiert und im Verlauf untersucht. Insgesamt haben wir nun 14 Patienten in Beonet eingeschlossen. Neben Lungenfunktion und Bildgebung werden Untersuchungen seitens kardiovaskulärer Leistungsfähigkeit, körperliche Aktivität, COPD-assoziierte Komorbiditäten und systemischer Inflammation durchgeführt. Es wurden qualitätsgesicherte Daten aus der Primärversorgung gesammelt. Die Grundlage hierfür sind Daten, die in der elektronischen Patientenakte von niedergelassenen Pneumologen dokumentiert werden. Je nach Fragestellungen wurden diese mit Daten aus dem stationären Sektor verknüpft. Die Informationen sollen den Praxisalltag widerspiegeln und Krankheitsverläufe und systemische Interventionen im ambulanten Bereich abbilden. Auswertungen für weitere Publikationen sind in Zusammenarbeit mit den Partnern in Bearbeitung.

COPD-7.1: To broaden and expand the BeoNet Registry data base and improve data quality (Die Erweiterung und der Ausbau der BeoNet-Register Datenbank und Verbesserung der Datenqualität)

Das Beonet Register (BNR) zählt über 100.000 Patienten mit relevanten Informationen, die über die Abrechnungsdaten von Krankenversicherungen hinausgehen. Weitere Fragebogen wurden konzipiert, getestet und sind zur Anwendung freigegeben. Des

Weiteren wurde eine erste zentrale deskriptive Auswertung zur Prävalenz, Alter und Geschlecht durchgeführt. Im Rahmen dieser Auswertung wurden automatisierte Daten-Prüfroutinen zur Absicherung der Qualität und Validität der Daten implementiert. Wir bemühen uns um die Rekrutierung weitere Praxen im Heidelberger Einzugsgebiet zur Teilnahme am BNR.

In Kooperation mit niedergelassenen Ärzten wurde das Register weitergeführt und Daten zur Lebensqualität gemäß dem Pilot-Datensatz erfasst

Krankheitsbereich Zystische Fibrose (Mukoviszidose)

CF-4.2: Develop and standardize contrast medium-free Fourier Decomposition (FD) MRI, high resolution 3D Ultrashort Echo Time (UTE) MRI, Na+ MRI, gas-enhanced MRI, automated image analysis (Entwicklung und Standardisierung von kontrastmittelfreier Fourier-Dekomposition (FD) MRT, hochauflösender 3D MRT mit ultrakurzen Echozeiten (UTE), Na+MRT, Gas-verstärkter MRT, automatischer Bildanalyse)

COPD-F3: Review of imaging biomarkers to be used in clinical DZL trials, and complete 2nd round of CT/MRI subtrial in COSYCONET cohort; final assessment of deep phenotyping results (Überprüfung der Bildgebungs-Biomarker, die in klinischen DZL-Studien verwendet werden sollen und Abschluss der 2. Runde der CT/MRI-Substudie in der COSYCONET-Kohorte; abschließende Bewertung der Ergebnisse der Tiefenphänotypisierung)

Im Rahmen der Kooperation innerhalb des TLRC wurden die MRT-Protokolle für die CF Lungenerkrankung zwischen der Kinderklinik (Partner HDUK) und der Thoraxklinik harmonisiert, um die Kohorten ineinander überführen zu können. Mittels dieser Protokolle konnten nun in 2016 und 2017 insgesamt 16 erwachsene Patienten mit CF und 22 mit COPD in einer industriegesponserten Investigator-initiierten Studie zweifach mittels morpho-funktioneller MRT im Abstand von 28 Tagen untersucht werden (PI Prof. Dr. Heußel [Thoraxklinik] in Kooperation mit Prof. Dr. Wielpütz [Uniklinik]). Die Untersuchungen wurden in 2017 abgeschlossen. Als Auswertung kam der am TLRC entwickelte MRT-Score (Eichinger M et al. *Eur Radiol* 2012) zum Einsatz, welcher eine semi-quantitative Bestimmung der Krankheitsaktivität erlaubt. 2019 erfolgte die Publikation (Wielpütz MO [...] Heussel CP, Heussel G *AJRCCM* 2019): CF und COPD-Patienten mit stabilem klinischem Verlauf zeigen auch stabile Befunde in der MRT und der Spirometrie, eine wichtige Voraussetzung für die Anwendung der MRT als nicht-invasiven Endpunkt für klinische Studien. Die gewonnenen Daten gelten als Grundlage für weitere DZL-geförderte Studien innerhalb der beiden Patientenkohorten (MR-COPD II, TRACK-CF).

Um die vorhandenen, im Rahmen von DZL1.0 etablierten MRT-Protokolle als Endpunkte für die CF-Lungenerkrankung weiter zu verbessern, hat das TLRC verschiedene neue

Ansätze verfolgt: Mittels Fourier Dekompositions-Magnetresonanztomographie (FD-MRT) konnten Wissenschaftler in Kooperation mit dem DKFZ in der Vergangenheit belegen, dass eine kombinierte Lungenventilations- und –perfusionsmessung auch ohne i.v.-Applikation von Kontrastmittel möglich ist. Im Rahmen eines Drittmittelgeförderten Projekts in Kooperation mit einem Pharmaunternehmen sowie einem Gerätehersteller konnte die Sequenz für die FD-MRT in die o.g. Studie zur Reproduzierbarkeit der morphofunktionellen MRT integriert werden. Erwachsene Patienten mit stabiler chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung erhalten hierzu eine identische MRT-Untersuchung im Abstand von 30 Tagen, um die Stabilität der MRT-Messungen sowie die natürliche Variabilität der Erkrankung zu studieren. Es wurden ca. 35 erwachsene Patienten mit CF sowie mit COPD untersucht. Eine Weiterentwicklung der FD-Sequenztechnik konnte in Kooperation mit der Universität Basel an wenigen COPD-Patienten erprobt werden. Sie erlaubt mit deutlich kürzerer Messzeit gleichzeitig eine dreidimensionale Messung der Lungenventilation, was bislang nicht möglich war. Diese ersten Patientenmessungen wurden zusammen mit der Erstbeschreibung der Technik publiziert (Pusterla O [...] Wielpütz MO [...] Heussel CP, Bieri O. *Magn Reson Med* 2017).

Zudem konnten Forscher am TLRC im Rahmen des DZL1.0 belegen, dass die quantitative Bildgebung mittels ultra-kurzer Echozeiten im MRT (UTE-MRT) eine differenzierte Beurteilung von Veränderungen des Lungenparenchyms und des regionären Blutvolumens ermöglicht (Triphan SMF et al. *J Magn Reson Imag* 2015). In 2016 wurde die Sequenz in die oben bereits erwähnte Studie zur mittelfristigen Reproduzierbarkeit sowie in die Datenakquisition der COSYCONET-Studie für das Zentrum Thoraxklinik integriert. Sowohl die FD-MRT als auch die quantitative UTE-MRT stellen nicht-invasive Verfahren dar, die benutzerunabhängige Messwerte als „bildgebende Biomarker“ liefern.

In 2019 und 2020 wurde im Rahmen eines Promotionsvorhabens ein automatisiertes Verfahren auf Basis der o.g. Reproduzierbarkeitsstudie sowie der TLRC-Messungen im Rahmen der COSYCONET Studie entwickelt, um nutzerunabhängig die Schwere der funktionellen Einschränkungen in der Lungenperfusion zu messen. Die Verarbeitung und Auswertung der o.g. Verfahren, 4D Perfusion, FD-Perfusion/Ventilation und T1 Mapping erfolgt gemeinsam. Die Daten wurden in 2020 zur Publikation vorbereitet und erstmals eingereicht, so dass wir in 2021 die Veröffentlichung von insgesamt drei Originalarbeiten zu den o.g. Verfahren erwarten.

Die Rekrutierung von COSYCONET erfolgte bis 2017. Im Rahmen des DZL wurde das Folgeprojekt MR-COPD II fortgeführt. Es konnte ein bildbasiertes Follow-up mittels CT und MRT nach 3 Jahren bis Ende 2020 für 252 Patienten aus COSYCONET durchgeführt werden. Für ein weiteres Follow-up mit klinischen Parametern (BODE, PFT) nach 6 Jahren werden noch mindestens bis 2024 Patientenuntersuchungen durchgeführt werden, um den Wert der CT- und MRT-Bildgebung für die Prognose und das Monitoring des

Fortschreitens der COPD zu ermitteln. Die Daten zu den UTE-Messungen bei COSYCONET-Patienten werden gegenwärtig in 2020 zur Publikation vorbereitet, eine Einreichung wird in 2021 erfolgen (durch Triphan SMF, Wielpütz MO und Heussel CP et al.). Eine Analyse der Follow-Up Messungen erfolgt im Anschluss und ist für 2021 geplant.

Im Rahmen der chronischen Lungenschädigung bei CF und anderen chronischen Lungenkrankheiten kann es zu einer Hypertrophie von Bronchialarterien kommen, welche ein erhöhtes pulmonales Blutungsrisiko bedingen und ein Versterbensrisiko darstellen. In Kooperation mit der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie der Uniklinik und den CF Zentren der Thoraxklinik am Universitätsklinikum und der Universitätskinderklinik wurden 2016 bis 2020 insgesamt über 700 MRT-Untersuchungen aus den vergangenen 10 Jahren von CF Patienten im Hinblick auf den MRT-Score und die Detektion von dilatierten Bronchialarterien ausgewertet. Es zeigt sich, dass es einen Schwellenwert beim MRT-Score gibt, der altersunabhängig ein erhöhtes Risiko für dilatierte Bronchialarterien anzeigt. Dies ist insbesondere wichtig, da im Allgemeinen häufig nur CT-Untersuchungen bei Patienten mit CF ohne Kontrastmittel durchgeführt werden, bei denen dilatierte Bronchialarterien grundsätzlich nicht diagnostiziert und ein erhöhtes Risiko nicht erkannt werden können. Die vorläufigen Ergebnisse wurden erstmals 2019 auf internationalen Fachkongressen präsentiert, eine Publikation wurde 2020 vorbereitet, deren Einreichung für 2021 geplant (Leutz-Schmidt P, Wielpütz MO et al.)

Krankheitsbereich Interstitielle (diffuse parenchymatöse) Lungenerkrankungen

DPLD-F1: Cell-specific functional analysis of MUC5B genotypes in IPF (DPLD basic science flagship project; Zellspezifische funktionale Analyse von MUC5B Genotypen in IPF)

Dieses Projekt ist weiterhin rekrutierend. In der Thoraxklinik wird die Biobank für DPLD (Blut, Gewebe und BAL) kontinuierlich erweitert bis erste Fragestellungen analysiert werden können.

DPLD-F2: Profiling peripheral biomarkers and inflammatory cell subsets in IPF (DPLD translational flagship project; Erstellen von Analyseprofilen der peripheren Biomarker und inflammatorischen Zellsubtypen in IPF)

Eine prospektive Biobank von neu diagnostizierten Patienten mit ILD wurde im Jahre 2016 etabliert, die Blutfraktionen (>3500), Lungenbiopsien und BAL-Proben (>600) enthält. Diese Daten wurden mit klinischen Variablen hinterlegt. Zudem werden prospektiv Blutproben bei Wiedervorstellungen als Verlaufskontrollen gesammelt. Im Rahmen der neu etablierten Biobank wurde prospektiv auch *endothelial lining fluid* von Patienten mit fibrosierenden ILDs gemäß DZL SOP akquiriert, mRNA isoliert und inflammatorische Zellen bestimmt. Eine erste Analyse zu Biomarkern wurde auf dem ATS 2020 als oral presentation vorgestellt (Kreuter et al ATS 2020).

DPLD-F3: ILD Assessment of efficacy of pirfenidone in non-IPF DPLD (DPLD clinical flagship project; Beurteilung der Wirksamkeit von Pirfenidone in nicht-IPF)

Patienten mit fibrosierendenILDs wurden kontinuierlich im Rahmen der klinischen Routine auf eine Progression untersucht. Für den Fall einer Progression wurden die Patienten auf die sog RELIEF Studie angesprochen und bzgl. einer evtl. Teilnahme gescreent. Insgesamt konnten am TLRC >20 Patienten in die Studie mit verschiedenen fibrosierendenILDs aufgenommen werden und TLRC war einer der Hauptrekrutierer. Zudem wurde eine Publikation des innovativen klinischen Protokolls unter unserer Mitbeteiligung eingereicht werden (Behr et al, 2017). Die Endresultate der Studie, die eine Stabilisierung der antifibrotisch behandelten Patienten zeigte, wurden 2019 auf dem ERS vorgesellt und mittlerweile eine Publikation unter unserer Mitbeteiligung bei Lancet Respir Med angenommen (Behr, Prasse, Kreuter et al., LRM, in press)

DPLD-1: Prospective biosampling, phenotypic characterization and profiling using genetics, epigenetics, genomics, and proteomics for biomarker development (Identifizierung von Biomarkern basierend auf dem prospektiven Sammeln von Biomaterial und dessen phenotypische Charakterisierung und Profilierung mittels Genetik, Epigenetik, Genomik und Proteomik)

Im Rahmen der neu etablierten Biobank werden weiterhin Blutfraktionen, BAL und Lungenbiopsien gesammelt und zudem die klinischen Daten der Patienten im Verlauf erfasst. Hierzu werden derzeit Studien zur phenotypischen Charakterisierung von IPF und Patienten mit exogen allergischer Alveolitis durchgeführt, deren Ergebnisse im letzten Quartal 2021 vorliegen sollen.

DPLD-2.1. Routine prospective and retrospective analysis of 10 validated SNPs in DPLD cohorts (Routinemäßige prospektive und retrospektive Analyse von 10 validierten SNPs in DPLD Kohorten)

Die Sammlung von Bioproben wird aktuell noch fortgeführt. Analysen stehen noch aus.

DPLD-7.3. Prospective phenotyping of acute exacerbations in IPF using serum and lavage proteomics and genomics (Prospektive Phänotypisierung von akuten Exazerbationen in IPF mittels genomischer und proteomischer Untersuchungen von Serum und Lavage)

Eine Umfrage zur Diagnostik und Therapie der akuten Exazerbation in Deutschland wurde unter Leitung des TLRC 2017 durchgeführt und beendet und auf dem DGP Kongress vorgestellt (Polke 2018). Zudem wurde unter Leitung des TLRC eine internationale Umfrage zur Diagnostik und Therapie der akuten Exazerbation weltweit initiiert und in 2020 im Eur Res J publiziert (Kreuter et al). Diese Studie zeigte eine sehr große Heterogenität in der Diagnostik und Therapie der AE-ILD.

Ferner wurde unter Leitung des TLRC eine DZL-standortübergreifende Pilot-Studie zur akuten Exazerbation initiiert, die bis 2019 rekrutierte und bis Ende 2020 beobachtete (AE-IPF; FKZ 82DZLX04A2). Die Daten sind derzeit in der Evaluation. Ziel dieser Studie ist zur Vorbereitung auf eine nationale Studie zu testen, wie eine Früherkennung akuter Exazerbationen stattfinden kann und es werden Daten zum Mikrobiom und Proteom erhoben.

Zur Erprobung MR-gestützter Differenzierung der Exazerbation von stabilen Verläufen bei ILD wurde ein MR-gestütztes Protokoll getestet (Buzan et al., PLoS One 2017). Ferner werden Patienten mit einer akuten Exazerbation radiologisch und klinisch in einer Substudie evaluiert, erste Daten wurden auf dem ATS Kongress 2019 (Kreuter et al) vorgestellt. Das dazugehörige Manuskript wird demnächst zur Publikation eingereicht. Mittlerweile wurden 600 CT-Datensätzen mit Verläufen von ca. 180 Patienten mittels YACTA und LUFIT von der TLRC Plattform Imaging (UKHD und Thoraxklinik) ausgewertet. Weitere Bilddaten werden mittels IMBIO am DZL-Standort München automatisiert ausgewertet. Die visuelle Analyse eines Teils dieser Datensätze am DZL-Standort München wurde begonnen. Die lungenfunktionellen und klinischen Parameter dieser Patienten wurden zusammengestellt und ausgewertet. Erste Analysen zu technischen Unterschieden der verschiedenen Softwares und im Vergleich stabiler vs. progressiver Verläufe wurden erhoben und zur Vorstellung auf dem ERS und ECR angenommen. Die entsprechenden Manuskripte sind in Vorbereitung. Die gewonnenen Ergebnisse wurden bei Respiration zur Publikation angenommen (Ley-Zaporahn et al., Respiration, im Druck).

DPLD-9.1. Defining the cost efficacy of novel IPF therapies (nintedanib and pirfenidone) (Bestimmung der Kosteneffizienz von neuartigen IPF Therapeutika (Nintedanib und Pirfenidone))

Gesundheitsökonomische Daten aus dem EXCITING-ILD Register, das unter Leitung des TLRC steht, werden aktuell ausgewertet. Das Register hat insgesamt 601 Patienten mit verschiedenen ILD eingeschlossen. Im Rahmen dieses prospektiven Registers wurden gesundheitsökonomische Daten inkl. Hospitalisierung gesammelt. Die Daten werden derzeit aufbereitet und werden 2021 zur Publikation eingereicht.

Zudem wurde in einer standortübergreifenden DZL Substudie prospektiv die ILD-assozierten Gesundheitskosten und Lebensqualität untersucht. Bisher konnten 200 Patienten in die Substudie eingeschlossen werden. Die Auswertung aller Daten ist noch nicht abgeschlossen. Erste vorläufige Daten wurden bereits publiziert (Szentcs et al., Res Res 2018, Frank et al., Res Med 2019, Maqfuzu et al. Health and Quality of Life 2020).

In Zusammenarbeit mit dem Helmholtz Institut München wurde die Datenbank einer großen deutschen gesetzlichen Krankenkasse auf Kostenbedeutung interstitieller Lungenerkrankungen, Komorbiditäten und deren Kosten analysiert und publiziert

(Schwarzkopf et al, 2018 Resp Res, Wälscher et al., Resp Res 2020). Es zeigt sich, dass insbesondere die Kosten in Abhängigkeit der Komorbiditäten deutlich ansteigen.

DPLD-9.2. Defining the cost efficacy of lung transplantation in IPF (Bestimmung der Kosteneffizienz der IPF Lungentransplantation)

Bitte beachten Sie, dass die Thoraxklinik an diesem Meilenstein nicht beteiligt ist. Dies war in der mit dem AZA eingereichten Meilensteintabelle irrtümlich als aktiver Meilenstein angezeigt und wurde im Appendix zum Sachbericht 2017 korrigiert.

Pilotprojekt 2: Heimspirometrie APP

Antragsteller: Prof. M. Kreuter (PI Thoraxklinik), Dr. S. Wege (Thoraxklinik), Dr. B. Jobst (UKHD), Dr. O. Sommerburg (UKHD)

Flexible Mittel in Höhe von **10.000€** wurde für das Pilotprojekt Heimspirometrie APP zur Früherkennung einer Exazerbation vergeben. Die APP wurde zum ersten Mal im Rahmen der AE-IPF Studie getestet (PI: Prof. M. Kreuter) und ist grundsätzlich auch für andere Patientengruppen (e.g COPD, CF) anwendbar. Die Programmierung der APP wurde bei der Firma ‚Medical International Research‘ in Auftrag gegeben. Diese App wurde erfolgreich in der AE-IPF Studie eingesetzt und erwies sich als sehr zuverlässig. Analysen werden derzeit durchgeführt.

Krankheitsbereich Lungenhochdruck (Pulmonale Hypertonie)

PH-1.1: RNAseq and DNA methylome analysis in lung vascular cells and blood samples from PAH patients to gain disease specific information (RNAseq und DNA Methylom-Analyse in vaskulären Lungenzellen und Blutproben von PAH Patienten um krankheitsspezifische Informationen zu erhalten)

Im Zeitraum von 2016-2020 wurden für dieses Projekt kontinuierlich Patientenproben gesammelt und aufbereitet. Dafür wurde sowohl DNA als auch RNA von Patienten mit pulmonaler Hypertonie extrahiert. Das Patientenkollektiv umfasst primär Patienten mit idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie (PAH), aber auch Patienten mit assoziierten Formen wie PAH bei systemischer Sklerose, angeborenem Herzfehler oder mit einer hereditären Form wurden eingeschlossen. Insbesondere wurden PAH-Patienten eingeschlossen, die auf die Therapie mit Calcium-Kanal-Blockern mit fast normalisierten hämodynamischen Drucken reagieren, so genannte „Vasorseponder“. Dieses Patientenkollektiv ist von besonderem Interesse, da ein Verständnis über dieses besonders gute therapeutische Ansprechen helfen könnte auch bei PAH-Patienten, die nicht auf dies Calcium-Kanal-Blocker reagieren, eine Therapieergänzung zu entwickeln. Die klinischen Daten wurden protokolliert und Stammbäume erstellt, bzw. die Familiengeschichte erfasst. Um die Kosten für eine Transkriptom-Bestimmung auf RNA-

Ebene sowie eine DNA-Methylierung zu decken wurde im September 2020 ein DFG Antrag eingereicht mit dem Titel „Molecular analysis of pulmonary (arterial) hypertension and associated forms“. Dieser Antrag wird aktuell noch begutachtet.

Zudem konnten wir in 2020 mit Kollegen am Imperial College London und Dr. Soni Pullamsetti (UGMLC) erfolgreich Arbeiten abschließen, um für das von uns beschriebene PAH-Gen *KLF2* (Eichstaedt et al. 2017, Clin Sci 131:689-698; Verwertungskriterium 1) einen epigenetischen Regulationsmechanismus via microRNA aufzudecken (Sindi et al. 2020, Nat Com 11:1185; Verwertungskriterium 1).

Ein weiteres Augenmerk wurde in diesem Meilenstein auch auf die Penetranz der Erkrankung gelegt. Obwohl bei der hereditären PAH viele Angehörige von Patienten ebenfalls eine Mutation tragen, erkranken nur ca. 27% der Genträger. Daher könnten epigenetische Regulierungsmechanismen eine Rolle spielen, die dazu beitragen, dass die Krankheit bei einigen Familienmitgliedern manifest wird und bei anderen nicht. Ein äußerer Einfluss, welcher epigenetische Regulation verändert und im Zusammenspiel mit einer genetischen Veranlagung zur Krankheitsmanifestation führen könnte ist z.B. Hypoxie zum Zeitpunkt der Geburt. Diesen Umwelteinfluss, der sich auf die Krankheitsmanifestation auswirkte, konnten wir in 2020 bei einer Familie beschreiben, bei welcher zu einer PAH zusätzlich ein Höhenlungenödem auftrat (Eichstaedt et al. 2020, High Alt Biol Med 21:28-36; Verwertungskriterium 1). Um die Fragestellung der reduzierten Penetranz im Detail zu analysieren, wurden insbesondere auch Blutproben für DNA/RNA-Isolierung von gesunden Familienmitgliedern betroffener Patienten gesammelt. Diese Familienmitglieder tragen eine Mutation in einem PAH-Gen und sind jedoch bisher noch nicht erkrankt. Zudem sind wir Mitglied der einzigen internationalen Taskforce zu dieser Fragestellung (International Consortium for Genetic Studies in PAH, PAH-ICON, Task Force „Healthy Mutation Carriers“).

Zur molekularen Charakterisierung der Patienten auf DNA-Ebene entwickelten wir zudem ein PAH-spezifisches Gen Panel, welches auf Next Generation Sequencing beruht und zum Patent (Verwertungskriterium 2) in Europa und USA angemeldet wurde (Erfinder: Prof. Dr. med. Ekkehard Grünig, PD Dr. Christina A. Eichstaedt, Dr. rer. nat. Katrin Hinderhofer; „Gene panel specific for pulmonary hypertension and its uses“; PCT Nummer: WO2018/041959 A1; Patentregion Europa: EP17762088.7 und USA: Serial No 16/329,528).

PH-3.5 Analysis and exploitation of epigenetic mechanisms and signaling cascades underlying the beneficial effects of chronic exercise training in PH (Analyse und Nutzung epigenetischer Mechanismen und Signalkaskaden, die der vorteilhaften Wirkung einer chronischen Bewegungstherapie bei PH zugrunde liegen)

Die Studie untersuchte epigenetische Veränderungen, die durch eine 15-wöchige Bewegungs- und Atmungstherapie bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

hervorgerufen werden. Das niedrig dosierte, individuell angepasste Training ermöglicht eine Verbesserung der Lebensqualität, der körperlichen Belastbarkeit und der Hämodynamik. In einer randomisierten, kontrollierten Studie konnten bereits erste Pilot-Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchung einen positiven Effekt auf die Herzkraft in Ruhe und unter Belastung zeigen (Ehlken et al. 2016, Eur Heart J 37:35-44). Bei einem Kollektiv von 45 Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie, welche die 15-wöchige Rehabilitation etwa drei Wochen nach einer pulmonalen Endarteriektomie absolvierten konnten wir in 2020 zeigen, dass sich das Herzzeitvolumen signifikant verbessert (Nagel et al. 2020, Respiration 99:577-588; Verwertungskriterium 1). Nicht nur die operative Senkung des pulmonal arteriellen Drucks sondern auch das Trainingsprogramm im Anschluss konnte die Lebensqualität, die 6-Minuten-Gehstrecke signifikant steigern sowie die Größe des rechten Herzens signifikant reduzieren. Um den Effekt des Trainings detailliert zu erfassen, bildeten wir eine von der European Respiratory Society unterstützte Task Force zu dem Thema „Exercise training and rehabilitation in patients with severe pulmonary hypertension“. Hierzu veröffentlichten wir mit den europäischen PH-Experten ein umfassendes, von der European Respiratory Society befürwortetes Statement (Grünig et al. 2019, Eur Respir J 52:1800332; Verwertungskriterium 1). Den klinischen Nutzen des niedrig dosierte Bewegungs- und Atemtrainings konnten wir außerdem in 2020 zum ersten Mal mit den europäischen PH-Experten der Task-Force in einer europäischen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie zeigen. Dafür wurde das in Heidelberg entwickelte Trainingsprogramm in 11 Zentren in 10 europäischen Ländern etabliert werden (Grünig et al. 2020, Eur Heart J ehaa966; Verwertungskriterium 1). Der primäre Endpunkt, die 6-Minuten-Gestrecke, verbesserte sich nach 15 Wochen Training signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zudem verbesserte sich die WHO-Funktionsklasse, die Lebensqualität und die Sauerstoffaufnahme signifikant durch das 15-wöchige Training. Diese Studien untermauern den Anspruch, dass das spezialisierte Bewegungs- und Atmungstraining bei medikamentös stabil eingestellten Patienten wie in den bisherigen Leitlinien (Galiè et al. 2015, Eur Respir J 46:903-975) auch in zukünftigen Leitlinien empfohlen wird. Hierfür sprachen sich ebenfalls die PH-Expertengremien bei der Weltkonferenz 2018 in Nizza aus, zu welchen auch Prof. Dr. Ekkehard Grünig eingeladen war und aktiv bei der zukünftigen Ausrichtung der Therapie und Risikostratifizierung der PH-Patienten mitwirkte (Galiè et al. 2019, Eur Respir J 53:801889; Verwertungskriterien 1 und 5).

Diese mehrfach klinisch belegten und publizierten Verbesserungen gehen zudem mit Veränderungen von molekularen Mechanismen einher, welche in diesem Projekt näher charakterisiert wurden. Hierfür wurden die Expression von microRNA vor und nach dem Training analysiert, welche mittels eines PAX gene blood RNA Systems gesammelt und extrahiert und bis zur Analyse bei -80°C aufbewahrt wurden. Von 20 Patienten wurde zu 3 Zeitpunkten (vor der Rehabilitation, nach drei Wochen stationärer Rehabilitation und

12 Wochen Fortführung des Trainings zu Hause) in Bezug auf miRNA untersucht. Die Expressionsniveaus von 797 miRNA wurden mit einem nCounter basierten Array gemessen. Von den 797 miRNA wurden die 30 miRNA mit der stärksten Differenzierung zwischen den Zeitpunkten näher untersucht. Während keine der miRNA einen statistisch signifikanten Unterschied aufwies, waren Trends einer Erhöhung bzw. Reduktion der Expression zwischen Beginn der Rehabilitation und Abschluss zu erkennen. Die miR-19a-3p zeigte den stärksten Trend zu einer Erhöhung nach drei Wochen nach dem Training (Abb.1).

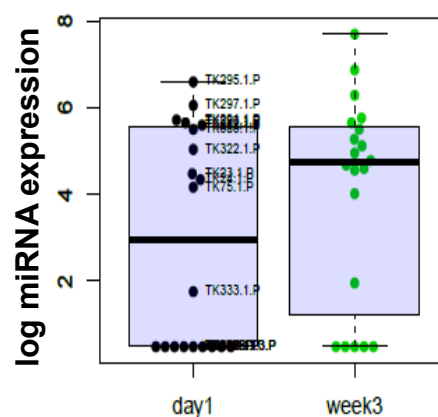


Abb.1 : Unterschied der Expression von miR-19a-3p vor und 3 Wochen nach dem Training

Die miRNA miR-19a-3p stieg im Trend nach drei Wochen Bewegungs- und Atmungstherapie bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie an.

Die miR-19a-3p miRNA ist bei Patienten mit Herzerkrankungen erniedrigt und eine Überexpression reduziert die Fibrotisierung von Gewebe. Daher könnte diese miRNA ein interessanter Kandidat für weitere Untersuchungen in einem größeren Kollektiv sein.

Zudem wurden 21 Proben vor und nach der Bewegungs- und Atmungstherapie genutzt, um einen miRNA Biomarker zu erarbeiten. Die Proben wurden auf 16 spezifische miRNA mittels Real Time Polymerasekettenreaktion untersucht (hsa-let-7g-5p, hsa-miR-17-5p, hsa-miR-20a-5p, hsa-miR-20b-5p, hsa-miR-26a-5p, hsa-miR-27a-3p, hsa-miR-27b-5p, hsa-miR-30e-3p, hsa-miR-30e-5p, hsa-miR-93-5p, hsa-miR-103a-3p, hsa-miR-135a-5p, hsa-miR-142-5p, hsa-miR-150-5p, hsa-miR-204-5p). Unterschiedliche Expressionslevel vor und nach dem Training trugen dazu bei, einen Marker für den positiven Effekt des Trainings zu entwickeln (miR-22+mir-21)/(mir-451+SpikeInRNA). Dieser Biomarker korrelierte signifikant mit der Veränderung des 6-Minuten-Gehtestes der Patienten (Grünig et al. 2018 Front Physiol 9:955; Verwertungskriterium 1).

Neben RNA-Proben wurden im Zeitraum von 2016-2020 kontinuierlich DNA-Proben von Patienten asserviert, welche an dem Rehabilitationsprogramm teilnahmen. Diese Proben von den Zeitpunkten vor und nach dem Training, können dazu dienen, Veränderungen von DNA-Methylierungsmustern näher zu charakterisieren. Hierfür wurde eine

detaillierte Probensammlung angelegt, auf welche in Zukunft zurückgegriffen werden kann. Diese Sammlung der deutschen Proben wurde durch weitere Proben aus europäischen Zentren ergänzt, welche bei der multizentrischen, randomisierten kontrollierten Studie teilnahmen (Grünig et al. 2020, Eur Heart J ehaa966).

2018: Pilotprojekt „microRNA Analyse in Exosomen und Serum“ (Flexible Mittel, Pilotprojek 3)

Für dieses Pilotprojekt wurden Serumproben von PAH Patienten gesammelt, welche an dem Atem- und Bewegungstraining teilnahmen. Die Serumproben dienten zur Extraktion von miRNA aus Exosomen, welche u.U. gezieltere Informationen liefern als die Analyse der frei im Blut zirkulierenden microRNAs. Die Proben wurde zu jeweils drei Zeitpunkten entnommen: zur Eingangsuntersuchung, nach 3 Wochen stationärer Rehabilitation und weiteren 12 Wochen Fortführung des Trainings zu Hause. Die klinischen Daten, welche zu diesen Zeitpunkten gemessen wurden, wurden zusammengetragen und ein möglichst homogenes Patientenkollektiv herausgesucht.

Aus den Serumproben konnte zunächst mittels Ultrazentrifugation und einiger kommerzieller Kits keine Exosomen gewonnen werden, da sie weder eindeutig mittels Western-Blot noch Elektronenmikroskopie nachweisbar waren. Letztendlich konnten wir mittels alternativer Protokolle erfolgreich Exosomen zu isolieren, welche mit einem Nanosight Gerät (Nanoparticle Tracking Analysis) nachgewiesen werden konnten. Dieses Nachweisverfahren wurde ebenfalls erfolgreich in einem Kollaborationsprojekt von uns am Imperial College London verwendet (Sindi et al. 2020, Nat Com 11:1185; Verwertungskriterium 1). Aus diesen Exosomen wurden im weiteren miRNA isoliert, deren ausreichende Existenz mit dem miRNA spezifischen Konzentrationsmessungs-Kit des Qubit bestätigt werden konnte.

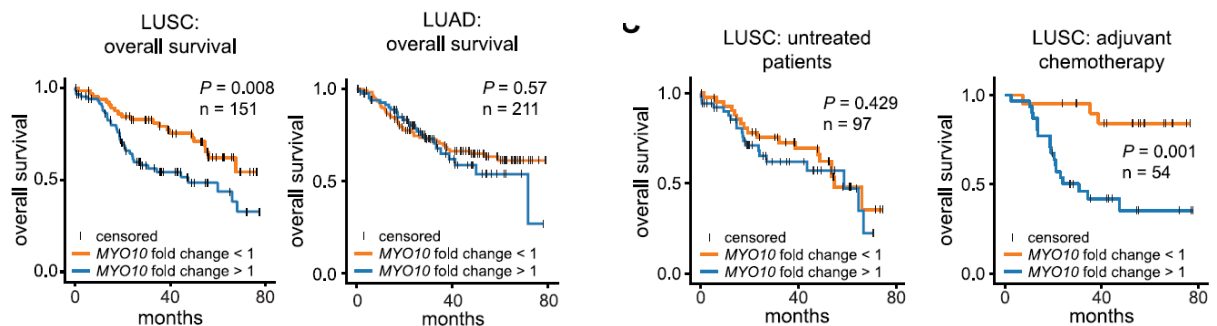
Aus dem Patientenkollektiv wurden 16 Patienten identifiziert, deren miRNA Proben aus Exosomen zu den drei Zeitpunkten mit einem Agilent Human miRNA Array in Zusammenarbeit mit dem DKFZ analysiert werden sollten. Trotz vorheriger Bescheinigung der Probenqualität durch das DKFZ erwies sich die tatsächliche Konzentration bei weiteren Überprüfungen der miRNA zu gering für weitere Untersuchungen. Da die Proben jedoch bereits aufgearbeitet sind, warten wir die Markteinführung eines neuen Arrays ab, welcher mit kleineren Ausgangsmengen von miRNA-Mengen aussagekräftige Ergebnisse erzeugen kann.

Krankheitsbereich Lungenkrebs

**LC-F1: Unravelling mechanisms contributing to deregulated TGF-β signaling in lung cancer and the impact on therapy resistance (LC basic science flagship project)
 Entschlüsselung der Mechanismen, die zur deregulierten TGF-β-Signalübertragung bei Lungenkrebs beitragen, und die Auswirkungen auf die Therapieresistenz.**

Zur Identifizierung der Funktion des TGF-β Signalweges im Lungenkrebs sowie Mechanismen und Effekte der Deregulierung in der Therapieresistenz wurden aus Patientenmaterial multizelluläre 3D-Tumorsphäroide etabliert. Dazu wurden Primärtumore dissoziiert und die Tumorzellsuspension auf Agar-beschichteten Kulturplatten ausgesät. Durch die Kultivierung in speziellem Serum-freien Medium bilden sich Sphäroid-Komplexe. Diese Methode wurde in 2016 etabliert und in einer Standardarbeitsanweisung (SOP) für die Disease Area Lung Cancer festgehalten. Kulturen von über 50 Patienten der Thoraxklinik in 2D und 3D wurden asserviert und stehen für Projekte zur Verfügung.

In Kooperation mit der AG Klingmüller (DKFZ, TLRC) wurde die Funktion von verschiedenen Myosin-Genen auf den TGFβ-Signalweg und Resistenzentwicklung in Lungenkrebs-patienten und -Zelllinien untersucht. Von der Thoraxklinik wurde Tumorgewebe und korrespondierendes nicht-neoplastisches kryokonserviertes Gewebe von 362 Patienten für Analysen zur Verfügung gestellt. Die Genexpression von MYL9, MYO1E, MYO10, MYO5C und MYH15 wurde mit klinischen Nachverfolgungsdaten der Thoraxklinik über einen Zeitraum von 80 Monaten korreliert. Hierbei wurde gezeigt, dass die Expression von MYO 10 prognostisch ist für das Gesamtüberleben von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Lunge und prädiktiv für das Ansprechen auf eine adjuvante Chemotherapie. Zusammen mit der AG Klingmüller wurden Ergebnisse über MYO10 als klinischer Biomarker und als therapeutisches Ziel publiziert (Dvornikov et al., Sci. Rep. 2018).



Aus Dvornikov et al. 2018: MYO10 Expression ist prognostisch für das Gesamtüberleben von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom und prädiktiv für das Ansprechen auf eine adjuvante Chemotherapie.

Ebenfalls publiziert wurden die Ergebnisse aus der Analyse der tumorsuppressiven Wirkung von Metformin. Untersucht wurde das prognostische Onkogen SOX4, das im Wnt und im TGF- β Signalweg involviert ist. Hier konnte in Zusammenarbeit mit der AG Klingmüller und der AG Plass gezeigt werden, dass die Wnt/ β -catenin abhängige Induktion von SOX4 durch Metformin mittels einer intrazellulären Azidifizierung blockiert wird (Melnik et al., Cell discovery, 2018).

Ein weiteres Projekt beinhaltet die Analyse der Expression bzw. der Menge des TGF- β Rezeptors in verschiedenen Bereichen des Tumors und die Korrelation mit der Invasion des Tumors. Dafür wurde zusammen mit der Chirurgie der Thoraxklinik von 20 Patienten mit Adenokarzinomen Gewebe aus dem Tumorzentrum, der invasiven Front und Normalgewebe asserviert. Dieses Gewebe wurde mit Hilfe der Pathologie Heidelberg evaluiert. In der AG Klingmüller soll das Gewebe mit Hilfe von Massenspektrometrie auf die Expression von TGF- β Signalmolekülen untersucht werden. Hierbei sollen diese Signalmoleküle Aufschluss über den Zusammenhang des TGF- β Signalwegs und der Aggressivität der Erkrankung geben. Eine Optimierung der Pufferkonditionen und der Lysebedingungen für die Isolierung der Rezeptoren wurde erreicht. In diesem Projekt hat sich aufgrund technischer Probleme mit der Massenspektrometrie eine Verzögerung ergeben. Eine Fortführung des Projektes in DZL 3.0 ist geplant.

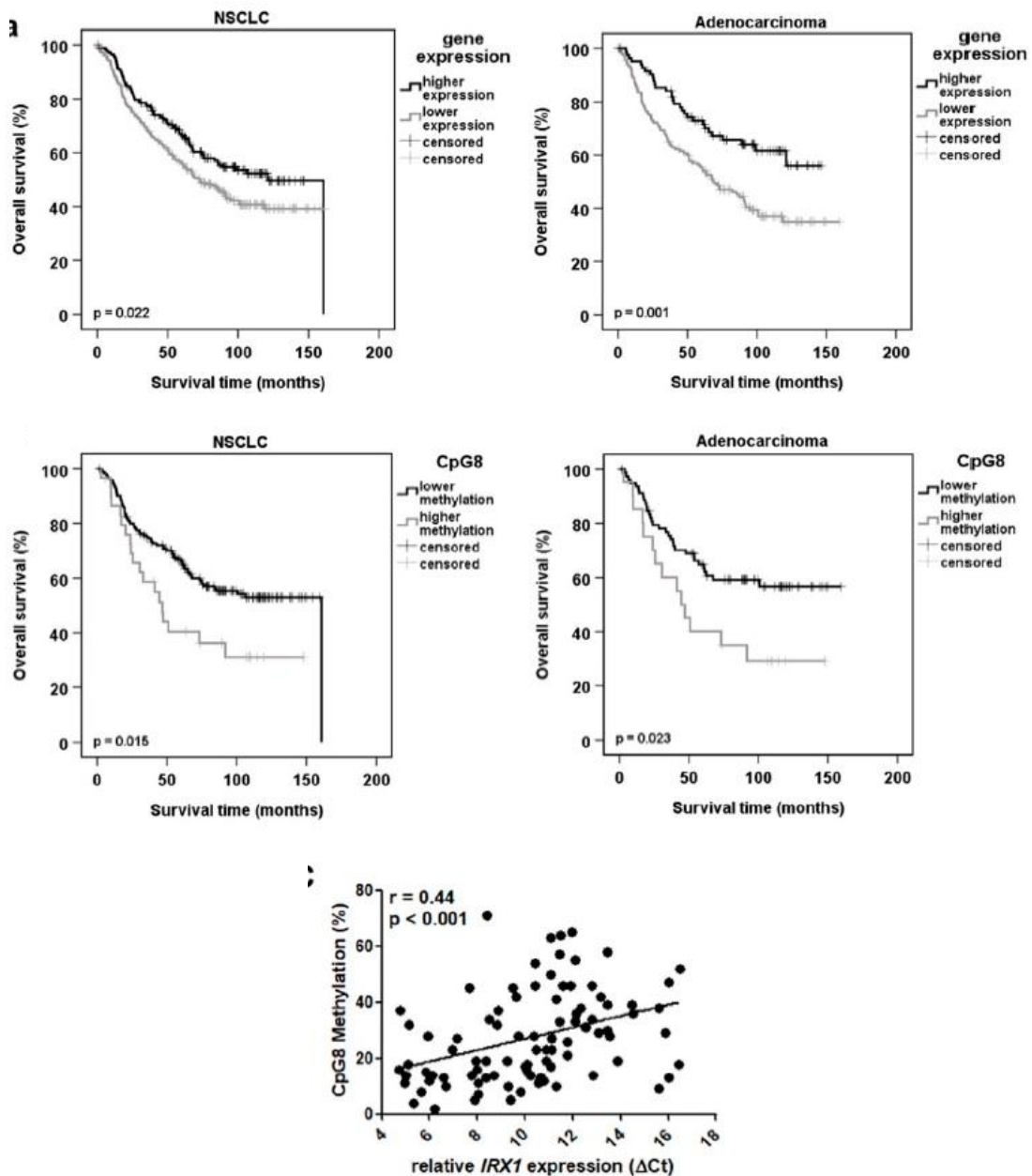
In Zusammenarbeit mit der AG Goldmann (ARCN) wurde ein Multiplex Bildgebungsansatz verwendet, um das Zusammenwirken von Stroma und Tumorzellen in Verbindung mit dem Immunsystemen des Patienten zu analysieren. Dafür wurden TMAs von über 200 Patienten der Thoraxklinik in frühen Lungenkrebsstadien mit verschiedenen Multiplex IHC Panels gefärbt und die Quantität im Tumorzentrum und am Tumorrand analysiert. Veränderungen des Stromas wurden anhand von machine-learning Bildanalysen identifiziert und quantifiziert. Die Aktivierung des TGF- β -Pathways in verschiedenen Immunzellpopulationen ermöglicht die Stratifizierung von Patienten, die eine hohe Progressionswahrscheinlichkeit aufweisen.

In 2020 wurden die TMAs hergestellt und der AG Goldmann / Marwitz zur Validierung von TGF- β verwandten Biomarkern zur Verfügung gestellt. Diese wurden mittels multiplex IHC gefärbt, gescannt und bildinformatisch ausgewertet. Eine Verknüpfung der experimentellen Daten mit den klinischen Daten ist erfolgt und der Datensatz befindet sich zurzeit kurz vor Ende der statistischen Analysen. Aufgrund der Datenmengen erforderte die Analyse der Bilder einen längeren Zeitraum als geplant.

Eine Verwertung in Form einer Publikation ist für 2021 geplant.

LC-F2: Molecular mechanisms of epigenetic deregulation in lung cancer and its utility for clinical translation (LC translational flagship project; Molekulare Mechanismen der epigenetischen Deregulation bei Lungenkrebs und ihr Einsatz in der klinischen Translation.

In einer Kooperation mit der AG Dammann (UGMLC) wurde das Methylierungsprofil von Tumorsuppressorgen in Adeno- und Plattenepithelkarzinomen der Lunge analysiert. Aus der Thoraxklinik wurde DNA aus 50 Adenokarzinomen, 50 Plattenepithelkarzinomen sowie korrespondierendem Normalgewebe übergeben. Die statistischen Überlebensanalysen zur Methylierung des Genes IRX1 wurden 2018 in der Thoraxklinik durchgeführt. Hierbei konnte ein deutlicher Trend zum besseren Gesamtüberleben bei unmethyliertem IRX1 bei Plattenepithelkarzinomen gezeigt werden. Bei Adenokarzinomen dagegen konnte kein Unterschied im Gesamtüberleben festgestellt werden. Es ergaben sich bei beiden Histologien interessante Aspekte in der Kombination der Methylierungsmuster bei Tumor- bzw. Normalgewebe, die ggf. in größerem Umfang validiert werden sollen. Es konnte gezeigt werden, dass der Verlust von IRX2 offensichtlich ein frühes Event in der Entwicklung des NSCLC ist. Weiterhin wurde DNA von weiteren 100 Patienten als Validierungskollektiv zur IRX2 Methylierungsanalyse zur Verfügung gestellt. Es wurde gezeigt, dass IRX1 als epigenetisch regulierter Tumorsuppressor in der Pathogenese von Lungenkrebs wirkt. Die Hypermethylierung sowie die Genexpression von IRX2 sind potentielle Biomarker für die Diagnose und Prognose des Adenokarzinoms (Küster et al., Cancers 2020).



Aus Küster et al. 2020; Geringeres Gesamtüberleben der NSCLC-Patienten ist abhängig vom Methylierungsstatus und der Genexpression von IRX1.

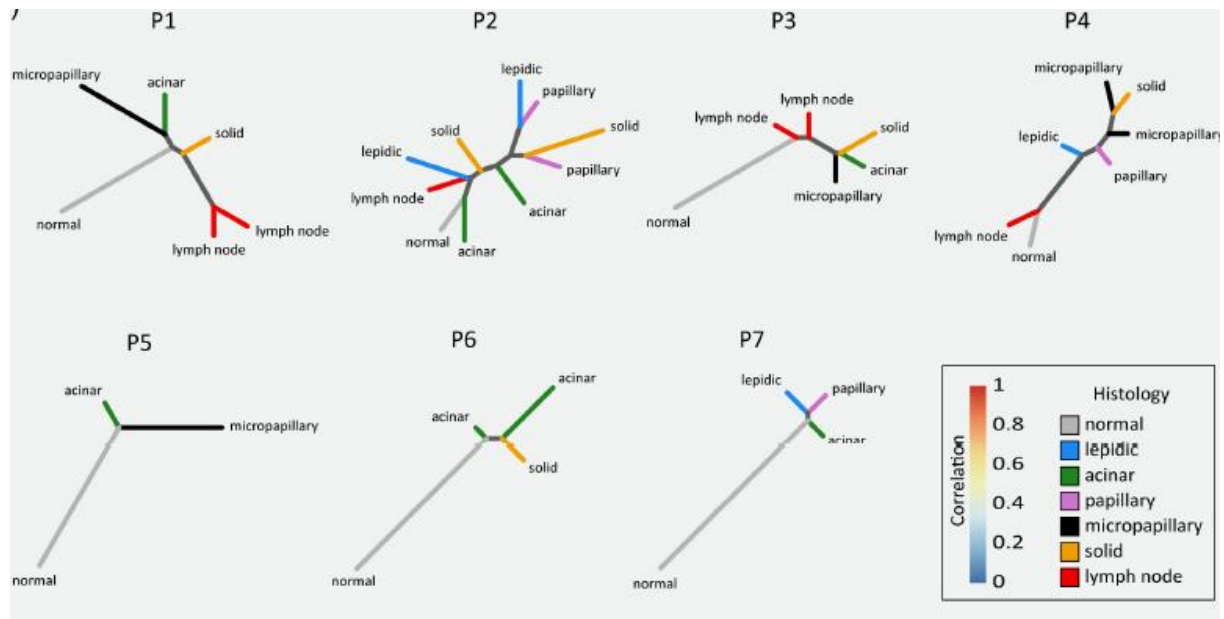
An die AG Ammerpohl (ARCN) wurden 23 Tumorbiopsien mit korrespondierenden nicht-neoplastischen Biopsien zur epigenetischen Analyse abgegeben (Paired-Biopsie Kohorte). Diese Proben flossen in die Validierung eines Panels ein, dass in einem früheren DZL Projekt zur Fragestellung der Validierung von histologischen Diagnosen mittels epigenetischer Analysen mittels der Paired-Biopsie Kohorte etabliert wurde. Die DNA-Methylierungsmuster von 8 Loci bzw. Regionen in 21 paired biopsies (jeweils Tumor und Kontrolle) wurden mittels Bisulfit-Pyrosequenzierung bestimmt. Die Sequenzierdaten haben die zuvor überwiegend mittels Array-Technologie erhobenen Datensätze zur

Identifizierung aberranter DNA-Methylierungsmuster in Biopsaten maligner Lungentumore in einer unabhängigen Probenkohorte bestätigen können. Die Ergebnisse wurden ausgewertet und in einer gemeinsamen Publikation verwertet, die sich derzeit im Review befindet.

In 2020 wurde eine Analyse des Methylierungsprofils von *PAEP* (Glycodelin-Gen) durchgeführt. Aus der Paired Biopsy Kohorte in ARCN und TLRC wurde die RNA von Tumor- und Normalbiopsien isoliert und auf die *PAEP*-Expression hin untersucht. Die Genexpression soll mit den Methylierungsdaten aus der Bisulfit-Sequenzierung korreliert werden. Eine Publikation dazu ist für 2021 geplant.

Die Rekrutierung für die DZL-geförderte multizentrische klinische Studie „Monitoring of patients with NSCLC – epigenetic analysis of liquid biopsies and RNA-analysis in exhaled breath condensates“ (EMoLung, FKZ 82DZL04A2) begann nach vorbereitenden logistischen Arbeiten, wie z.B. die Erlangung des Ethikvotums und die Unterweisung vom Standort UGMLC zur Gewinnung von Atemkondensaten, im November 2018. Für die Studie EMoLung erfolgt ein gesonderter Bericht.

In Zusammenarbeit mit der AG Sültmann (DKFZ, TLRC) und der AG Stenzinger (UKHD, TLRC) wurde zur Rekonstruktion der klonalen Evolution von histomorphologischen Mustern ein globales DNA Methylierungsprofiling von 27 primären Tumorregionen, 7 gematchten nicht-malignen Lungengewebsproben und 6 Lymphknotenmetastasen von 7 Patienten der Thoraxklinik durchgeführt. Hierbei wurde eine erhebliche Heterogenität der Methylierung innerhalb und zwischen den einzelnen Patienten sowie auch innerhalb von Segmenten mit demselben prädominanten Wachstumsmuster gezeigt, was auf eine unabhängige Entstehung der gleichen Histologie in verschiedenen Regionen des Tumor zu verschiedenen Zeiten und damit auf eine eher verzweigte als lineare epigenetische Evolution des Adenokarzinoms deutet (Dietz et al., Int J Cancer 2019).



Aus Dietz et al. 2019: Phylogenetisches Verhältnis verschiedener Gewebe-Segmente von 7 Patienten basierend auf DNA-Methylierungsveränderungen.

Die AG Plass (DKFZ, TLRC) hat 2018 von der Thoraxklinik DNA aus cryokonservierten Biopsien gemeinsam mit korrespondierender DNA aus Blutzellen von 6 Patienten mit Immuntherapie erhalten. Die Aufarbeitung der Biomaterialien eines weiteren Patienten aus ARCN wurde in der Thoraxklinik durchgeführt. Mit Hilfe epigenetischer Analysen soll ein immunologisches Profiling der Tumore und Immunzellen erstellt werden, um das Ansprechen bzw. Nichtansprechen von Patienten auf deren Immuntherapie genauer zu untersuchen. Hierbei könnten sich neue Targets erschließen, die für das Versagen der Immuntherapie verantwortlich sein könnten.

2020: Die Prozessierung, Analyse und Auswertung der Daten sind derzeit noch in Bearbeitung.

In Kooperation mit der AG Savai (UGMLC) wird das Methylierungsmuster der Tumor-assoziierten Makrophagen (TAM) untersucht. Hierzu wurden Gewebeproben operierter Patienten aus der Thoraxklinik übergeben. Anhand einer Auswertung von 10 Proben konnte gezeigt werden, dass TAMs im Vergleich zu normalen Makrophagen ein abweichendes Methylierungsmuster aufweisen. Eine Signalweganalyse zeigte, dass der CSF1 Regulationsweg der hauptsächlich betroffene Signalweg in TAMs ist. Eine weitere Analyse von 11 Patienten fand in 2020 statt. Die meisten der differentiell methylierten Regionen (DMRs) zeigten Hypermethylierung in TAMs im Vergleich zu normalen Makrophagen. Interessanterweise zeigte die Analyse der Methylierungsstellen, dass sich die hypermethylierten DMRs hauptsächlich im Genkörper und nicht in den Transkriptionsstartstellen (TSS) und im Promotor befinden. In Bezug auf CpG-Inseln (CGI),

die sich hauptsächlich in Genpromotoren befinden, findet die CGI-Hypermethylierung hauptsächlich in Uferbereichen (shore areas, 2000 kb Abstand von der CGI) statt, nicht in CGI-Sites. Alles in allem bestätigen diese Daten, die bisherigen Erkenntnisse, dass die DNA-Methylierung in Immunzellen nicht spezifisch für konventionelle regulatorische Elemente (d.h. Promotoren, TSS) ist und hauptsächlich in anderen Genomteilen wie Genkörper und "shore areas" auftreten. Noch wichtiger ist, dass der hypermethylierte Status der DNA in TAMs darauf hindeutet, dass TAMs ihre Monozyteneigenschaft während der Differenzierung bewahren können, was ihren vielseitigeren Phänotyp in der Tumormikroumgebung erklären kann. Letzteres erfordert jedoch weitere Untersuchungen zu DNA-Methylierungsmustern in hämatopoetischen und monozytären Lineage-Zellen parallel zu TAMs in menschlichen Lungenkrebspatienten. Schließlich zeigte die Signalweganalyse, dass der Arachidonsäure-Bindungsweg der wichtigste Signalweg ist, der in TAMs betroffen ist.

Aus einem gemeinsamen Projekt mit der AG Sültmann, AG Klingmüller, AG Warth (UKHD, TLRC) und AG Plass wurden in 2020 Daten zur Stratifizierung von Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko, die möglicherweise von einer adjuvanten Therapie profitieren würden, publiziert (Kim-Wanner et al., JTO 2020). Ziel war die Identifizierung von Methylierungsmarkern als wichtige Elemente zur Entwicklung neuer Behandlungsmodalitäten. Es wurde gezeigt, dass die Hypermethylierung der langen nichtkodierenden RNA PLUT prädiktiv für Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko ist.

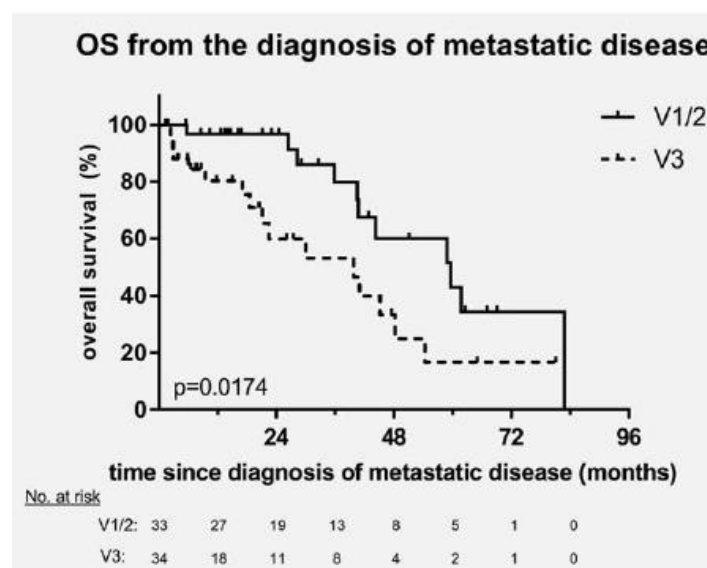
LC-F3: Tackling resistance in ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) ~~by iterating replication damage with G1 arrest (INTERCALATE)~~ (LC clinical flagship project; Bekämpfung der Resistenz bei ALK+ nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC))

INTERCALATE war als eine randomisierte klinische Phase II Studie in ALK+-NSCLC geplant, die nach Versagen des TKI Crizotinib die Wirkung einer Iteration von Replikationsschäden (Chemotherapie) mit G1-Arrest (TKI) untersuchen sollte. Da sich die in Zusammenarbeit mit der Pharmaindustrie geplante Studie INTERCALATE nicht realisieren ließ, wurde über die entsprechende Änderung des Meilensteins in 2018 informiert.

Der in DZL 1.0 begonnene Kohortenaufbau der sequentiellen Biomaterialakquise (SBA) mit begleitender tiefer phänotypischer Charakterisierung und regelhafter Blutentnahme zu Biopsiezeitpunkten sowie im Krankheitsverlauf wurde in DZL 2.0 fortgesetzt. Die Ergebnisse des Konzeptes der prospektiven Biomaterial-Akquise im fortgeschrittenen NSCLC wurden in 2020 publiziert (Wessels et al., 2020, TLCR). In DZL 2.0 wurde besondere Gewichtung auf den Einschluss von Patienten mit molekularen Alterationen gelegt, um die Treibermutationen und deren Bedeutung für die Therapie und Prognose zu analysieren sowie Resistenzmechanismen zu identifizieren. Durch die Erweiterung des Konzeptes um Patienten mit einer molekularen Alteration, die initial nicht den Einschlusskriterien der SBA-Kohorte entsprochen haben, konnte die Zahl der

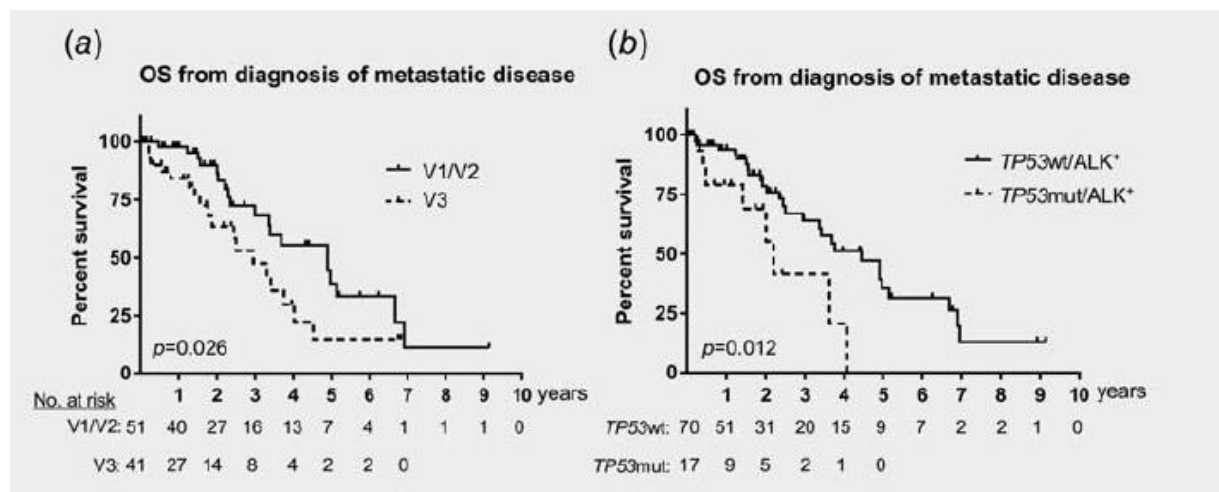
Biomaterialien von molekular alterierten Patienten, die für das DZL zur Verfügung stehen, deutlich erhöht werden. Parallel zur SBA wurden auch alle ALK+ Patienten mit verfügbaren klinischen Daten aus den DZL-Standorten sowie anderen großen Lungenkrebszentren in Deutschland (Berlin, Oldenburg, Essen) zusammengetragen inkl. retrospektiver Analyse von FFPE-Gewebematerial, welches nach der Routinediagnostik bei Erstdiagnose verfügbar war. Zudem wurden im Rahmen der vom DZL CTB gesponserten klinischen Studie „Sehr frühe Diffusions-MRT zum Therapiemonitoring beim BC“ (ERT-BC) ebenfalls Biomaterialien von EML4-ALK-translokierten Patienten gesammelt, die für weitere Projekte zur Verfügung stehen. Zu dieser Biomarkerstudie ist ein gesonderter Bericht erfolgt.

Bis zum Ende der Förderperiode konnten 275 Patienten in die EML4-ALK Sub-Kohorte rekrutiert werden, von denen Blutproben mit sequentiellen Verlaufsproben vorliegen. Zur Identifizierung kritischer molekularer Faktoren für das Therapieansprechen und die Resistenzentwicklung wurde eine detaillierte klinische Annotation des Kollektivs vorgenommen und ein gezieltes molekulares Profiling in Kooperation mit der Molekularpathologie Heidelberg (A. Stenzinger) eingeleitet. Aufgrund der maßgeblichen Rolle der ALK Translokation für die Biologie des ALK+NSCLC wurde der Fokus zunächst auf die Rolle der verschiedenen ALK Varianten gelegt. Dabei hat sich die EML4-ALK Fusionsvariante V3 als Hochrisiko-Faktor herausgestellt, welcher mit akzelerierter Metastasierung, frühem Therapieversagen unter Tyrosinkinaseinhibitoren und Chemotherapie sowie kürzerem Gesamtüberleben einhergeht (Christopoulos et al., 2018, Int J Cancer; Christopoulos et al., 2018 J Thoracic Dis).



Aus Christopoulos et al. 2018: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der detektierten ALK-Variante

Durch gezielte, parallele Typisierung vom Status des Tumorsuppressorgens TP53 und der ALK-Fusionsvariante sowie anschließende integrative Analyse der Krankheitsverläufe konnte ferner gezeigt werden, dass TP53 Mutationen und die EML4-ALK Fusionsvariante V3 unabhängig und synergistisch mit einer vermehrten Metastasierung, verkürztem TKI-Therapieansprechen sowie einem reduziertem Überleben assoziiert sind (Christopoulos et al., Int J Cancer, 2018; P. Christopoulos et. al., Cancers, 2019; P. Christopoulos et al., Oncotarget, 2019).



Aus Christopoulos et al. 2019: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der detektierten ALK-Variante und des p53-Status

Für die Entwicklung einer molekularen Risikostratifizierung des ALK+ NSCLC basierend auf einer integrativen Auswertung klinischer und pathologischer Daten wurde P. Christopoulos 2018 der TAKEDA Oncology Forschungspreis verliehen. Eine gezielte molekulare Profilerstellung mit Varianten- sowie Mutationsstatus (RNA NGS, DNA NGS) wurde in Kooperation mit der AG Stenzinger (UKHD, TLRC) von 102 ALK+ NSCLC Patienten durchgeführt.

Basierend auf den erlangten Kenntnissen wurde die biochemische Basis des V3-assoziierten höheren Risikos des ALK+NSCLC in vitro (AG Klingmüller DKFZ, TLRC; AG Sotillo, DKFZ, TLRC) und in der Maus (AG Sotillo, DKFZ, TLRC) analysiert. Zur Modellierung in präklinischen Systemen wurden von der AG Sotillo geeignete adenovirale Vektoren hergestellt, mit Hilfe derer die EML4-ALK V3 Translokation per CRISPR/Cas an kultivierten Zellen sowie in der Mauslunge nach Inhalation der Adenoviren induziert werden kann. Für die erfolgreiche Generierung des ersten V3-Mausmodells wurde Frau R. Sotillo ebenfalls 2018 der TAKEDA Oncology Forschungspreis verliehen. Die Interaktion der ALK+ Variante mit TP53 Mutationen wird ebenfalls in der Maus durch die AG Sotillo modelliert.

Die Charakterisierung der besonderen biochemischen Eigenschaften V3-tragender Zellen zwecks Identifizierung potentieller neuer Therapietargets für das Hochrisiko V3-

getriebene ALK+ NSCLC wurde mithilfe von der Expertise der Klingmüller Gruppe (DKFZ, TLRC) durch die quantitative Analyse der Signaltransduktion und mittels Phosphoproteomics verfolgt. Hier fand die erfolgreiche Etablierung der Methodik statt. Der AG Sültmann (DKFZ, TLRC) wurden 144 Plasmaverlaufsproben von 56 ALK+ Patienten zur Etablierung eines Nachweistests zur Detektion von ALK+ Translokationen in freier zirkulierender DNA zur Verfügung gestellt. Mittels *hybrid-capture-based panel sequencing* (NGS) wurden in der frei-zirkulierenden Tumor-DNA (ctDNA) dieser Plasmaproben Veränderungen im EML4-ALK Mutationsstatus über den Behandlungszeitraum untersucht. In einem Teil der unter Behandlung stehenden EML4-ALK-Patienten konnten neue Mutationen im *TP53* Gen im Plasma nachgewiesen werden, die eine Stratifizierung der Patienten bezüglich ihrer Überlebens-Prognose ermöglichten. Die Ergebnisse zeigen, dass der Nachweis einer *TP53* Mutation bei Krankheitsprogression mit einem vergleichbaren schlechten klinischen Verlauf mit reduziertem Therapieansprechen und Überleben assoziiert ist wie bei initialer Diagnose (Christopoulos et al., Cancers, 2018). Durch diese Resultate wird die Bedeutung der ctDNA Panel für die molekulare Profilerstellung und das longitudinale Monitoring von ALK+ NSCLC Patienten über den Nachweis von ALK Resistenzmutationen hinaus unterstrichen.

Der AG Sültmann wurden weiterhin 139 longitudinalen Plasmaproben von 59 ALK+ Patienten übergeben. Diese wurden sequenziert mittels AVENIO kit (panel-basiertes NGS) sowie sWGS (shallow Whole Genome Sequencing) um SNV (Einzelnukleotid-Variationen) und CNV (Kopienzahl-Variationen) nachzuweisen und mit dem klinischen Verlauf zu korrelieren. Die Ergebnisse haben den Stellenwert von longitudinalen ctDNA Analysen mit targeted NGS sowie sWGS für das Krankheitsmonitoring und die Therapiesteuerung gezeigt (Dietz et al., Cold Spring Harb Mol Case Stud 2019). Basierend auf den Daten von diesem Projekt wurde S. Dietz der TAKEDA Oncology Forschungspreis 2019 verliehen.

In 2020 wurden die Analysen weitergeführt und publiziert (Dietz et al, EBioMedicine 2020). 271 longitudinale Plasmaproben von 73 Patienten aus der Thoraxklinik Heidelberg sowie der Lungenclinic Großhansdorf (ARCN) flossen hier ein. Es wurde dargelegt, dass eine kombinierte Profilerstellung gezielter Mutationen und Veränderungen der Kopienzahl das Monitoring von ALK+ Patienten verbessern kann (Identifizierung von Therapieversagen, Detektion von Therapie-vermittelten genomischen Veränderungen).

Der Stellenwert des massenspektrometrischen Nachweises von ALK+-spezifischen Peptiden für die Verlaufsbeurteilung der Tumorlast wurde von der AG Klingmüller analysiert. Mehrere ALK-spezifische Peptide konnten im Zellkulturüberstand von ALK+ Zelllinien identifiziert werden. Anhand von Serumproben von ALK+ Patienten sollte die Messung der Fusionsproteine mittels Massenspektrometrie etabliert und optimiert werden. In diesen Patientenproben konnten im ersten Schritt keine Fusionsproteine detektiert werden. Aufgrund von technischen Problemen mit dem Massenspektrometer

der AG Klingmüller wurde dieses 2020 ausgetauscht. Gemeinsam mit der Covid-19-Pandemie führte dies zu einer starken Verzögerung des Projekts. In 2020 erfolgte zumindest die Anpassung der Methodik zur sensitiveren Detektion.

Nach der initialen Definition des molekularen Risikos im ALK+ NSCLC anhand der zwei Hauptfaktoren EML4-ALK V3-Variante und TP53 Mutationen (Christopoulos et al., Int J Cancer 2019) sollte die weitere Exploration im ALK Flagship Projekt in drei Hauptrichtungen fortgesetzt werden:

1. Tiefes molekulares Profiling von ALK+ NSCLC inkl. Nanostring Genexpressionsanalysen, EPIC-Methylierungs und CNA-Analysen, Digitalpathologie vergleichend mit EGFR+ NSCLC und WT NSCLC, das sehr gut (PFS > 1 Jahr) oder sehr kurz (PFS < 2 Monate) von der Immuntherapie profitiert hat (Thoraxklinik: P. Christopoulos, Pathologie: A. Stenzinger).

2. In 2020 wurde eine deutschlandweite Phase 2 Studie (ABP), welche den Einsatz von den Zweitgenerationsinhibitoren Brigatinib und Alectinib in der Erstlinientherapie vergleicht und longitudinales Profiling mit Rebiopsien und ctDNA Analysen beinhaltet, um den Stellenwert molekularer Eigenschaften für die Therapiesteuerung zu charakterisieren (PI: M. Thomas) initiiert. Die APB-Studie hat zum Ende des Berichtszeitraumes 13 Patienten eingeschlossen.

3. Modellierung der Therapie mit Zweit- und Drittgenerationsinhibitoren in vitro und in vivo (H. Sültmann, T. Stiewe, R. Sotillo), um die Tumorevolution und Resistenzentstehung mechanistisch zu dissezieren und neue therapeutische Targets zu identifizieren.

Für die vergleichenden Analysen von ALK+ mit EGFR+ NSCLC ist inzwischen eine klinische Annotation der EGFR+ Kohorte der Thoraxklinik abgeschlossen (n=400). Die gründliche klinische und molekular-pathologische Analyse dieser Kohorte hat gezeigt, dass die EGFR Variante, TP53 Status und Hirnmetastasierung zusammen das Gesamtrisikospektrum beim EGFR+ NSCLC abdecken (Christopoulos et al., Lung Cancer 2020). Ebenfalls ist die klinische Annotation der Immuntherapiekohorte vervollständigt (n=800), um die Probenselektion und Datenanalyse für den Immuntherapieanteil des tiefen molekularen Profilings sowie die Projektplanung für DZL 3.0 zu unterstützen. . Eine erste Publikation der klinisch-radiologischen Daten erfolgte in 2020 fokussiert auf die Oligoprogression unter Checkpointblockade (Rheinheimer et al., Cancers 2020).

Die Forschungsperspektiven wurden in 2019 und Januar 2021 publiziert (Christopoulos et al., Oncotarget 2019; Elsayed and Christopoulos Pharmaceuticals 2021).

LC-1.1 Establishment of advanced cell culture models including standard operating procedures for the cultivation of primary tumor cells, co-cultivation with cells of the tumor microenvironment, 3D culture systems, organ co-culture, primary tumor tissue fragments embedded in 3D-collagen gel co-culture and preclinical mouse models for lung cancer and inflammation (Etablierung von fortgeschrittenen Zellkulturmodellen einschließlich Standardarbeitsanweisungen für die Kultivierung von primären Tumorzellen, Co-Kultivierung mit Zellen der Tumormikroumgebung, 3D-Kultursysteme, Organ-Co-Kultur, primäre Tumorgewebefragmente eingebettet in 3D-Kollagen-Co-Kultur und präklinische Mausmodelle für Lungenkrebs und Entzündung)

In der zweiten Förderperiode wurden Grundlagen für DZL-weite SOPs im Bereich der primären Zellkultur geschaffen. So wurden mehrere SOPs zur Generierung von primären Kulturen aus Normalgewebe und Tumorgewebe erstellt sowie weitere SOPs für Zellkulturmodelle (wie die Air-Liquid-Interface-Kultur). Mit diesen SOPs wurden Dutzende Kulturen verschiedenster Art generiert, die vor allem für den Bereich Lung Cancer, aber auch für andere Disease Areas zur Verfügung standen und stehen. Unabhängig von den bereits generierten SOPs arbeiten wir weiter an der Etablierung neuer Zellkulturmodelle (vor allem 3D-Modellkulturen und haben hier z.B. mit der Firma QGel aus der Schweiz verschiedenste Kulturbedingungen und Matrices getestet. Auch wurde das Spektrum von Lung Cancer auf die Etablierung von Kulturen aus dem malignen Pleuramesotheliom und auch abseits der Disease Area Lung Cancer (z.B. DPLD) erweitert.

Der Fokus der primären Zellkultur lag im Jahr 2020 auf der Sichtung von Literatur und Erstellung von Protokollen für die Generierung von primären Kulturen aus dem malignen Pleuramesotheliom (MPM). Hier wurde gemeinsam mit den klinischen Kollegen besprochen, wie ab 2021 Kulturen aus Subtypen des MPM generiert werden können.

In Kooperation mit der Gruppe Sotillo (DKFZ, TLRC) sollen orthotope Mausmodelle unter Verwendung von Lungenkrebs-Zelllinien und primären Tumorzellen etabliert werden. Hierfür wurden die rechtlichen und ethischen Rahmenbedingungen geschaffen und ein Proof-of-Principle Modell mit Tumorzellkulturen der Thoraxklinik erstellt. Es wurden drei Lungenkrebszelllinien für die Injektion verwendet, die im Rahmen des Projekts mittels Ganzgenomsequenzierung charakterisiert wurden. Bei zwei der drei Zelllinien kam es in den immunsupprimierten Mäusen zu einer Tumorbildung. Histologische Untersuchungen zeigten, dass es sich bei den Tumoren um die Ausgangszellen handelte. Leider zeigte sich jedoch auch, dass von der Injektion bis zur Bildung der Tumore eine für den Modellorganismus sehr große Zeitspanne verging (mind. 6 Monate), müssen an dieser Stelle die Voraussetzungen und Bedingungen für ein Modell optimiert werden (z.B. weitere Zelllinien, Optimierung der Injektionsart).

Ergänzend zu den Xenograft-Modellen sollten aus normalen Zellkulturen der Lunge in Kooperation mit der AG Sotillo (DKFZ, TLRC) 3D-Organoidmodelle etabliert werden. Diese

wurden erfolgreich etabliert und mittels Immunfluoreszenzanalysen charakterisiert. Die Organoidkulturen sollen ebenso wie Air-Liquid-Interface Kulturen, die von der Thoraxklinik bereitgestellt wurden, in der AG Sotillo als Modellorganismen verwendet werden. Durch die Transduktion mit ALK-Varianten zu ALK-positiven Tumorkulturen sollen diese für die Charakterisierung von ALK-positiven Lungentumoren dienen. Eine Risikobewertung des DKFZ ergab, dass das Projekt ein zu hohes Risiko für die Entstehung eines Lungenkarzinoms bei Wissenschaftlern birgt. Daher wurde dieses Projekt in der AG Sotillo (DKFZ, TLRC) nicht weiterverfolgt. Die 3D-Organoidmodelle wurden zwischenzeitlich für ein weiteres Projekt in der AG Sotillo verwendet. In diesem wurden diese 3D-Kulturen mit Influenza-A infiziert, um zu untersuchen, welche Zellen der Lunge befallen werden und wie sich das Virus in der Lunge vermehren kann.

In 2020 konnte in diesen Modellen gezeigt werden, dass Influenza A sowohl zilierte Zellen, basale Zellen wie auch sekretierende Zellen infizieren kann. Interessanterweise nahm die Zahl der Alveolar Typ I Zellen nach der Infektion stark ab, was dafürspricht, dass diese Zellen besonders stark betroffen waren. Weiterhin konnte beobachtet werden, dass bestimmte Zytokine von den Organoiden sekretiert wurden, um das Immunsystem zu stimulieren. Die Ergebnisse werden aktuell in einem Manuskript zusammengefasst und sollen 2021 veröffentlicht werden.

Gemeinsam mit der AG Klingmüller (DKFZ, TLRC) wurde versucht, die Rolle der Fibroblasten und der extrazellulären Matrix in der Tumorentstehung und Proliferation zu untersuchen. Hierfür erhielt die AG zum einen Pärchen von Fibroblasten, die wir aus Tumoren und korrespondierendem Normalgewebe von 10 NSCLC-Patienten generiert haben. Diese Fibroblasten wurden bei der AG Klingmüller weiter kultiviert und die extrazelluläre Matrix dieser Fibroblasten analysiert, um Unterschiede zwischen Tumor-assoziierten Fibroblasten (TAFs) und normalen Fibroblasten im Bezug auf die Generierung extrazellulärer Matrix aufzudecken. Leider zeigte sich nach der Auswertung mittels Massenspektrometrie, dass die Matrix der Fibroblasten der Patienten selbst (Tumor vs Normal) häufig ähnlicher war, als z.B. die TAFs verschiedener Patienten. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass die Variabilität der einzelnen Patienten zueinander offenbar so hoch war, dass sich leider keine signifikanten Unterschiede über die 10 Patienten hinweg finden ließen, die man hätte weiterverfolgen können. Neben den Fibroblasten erhielt die AG Klingmüller auch dezellularisiertes Gewebe aus allen vier NSCLC-Stadien (n = 28) für massenspektrometrische Analysen. Hierbei wurde Tumor- und korrespondierendes Normalgewebe von Patienten mit einem Adenokarzinom so behandelt, dass sämtliche Zellen aus der Matrix entfernt wurden und letztlich nur noch das Gerüst, auf dem die Zellen saßen, übrigbleibt. Dieses Gerüst wurde anschließend für die massenspektrometrische Analyse verwendet, um Aufschluss über den Umbau der Matrix durch TAFs zu bekommen und welche Marker hier möglicherweise für die

Prognose der Patienten zur Verfügung stehen. Die Auswertung der Massenspektrometrie ergab, dass es in der extrazellulären Matrix des Tumors zu einer sehr starken Deregulation von Metalloproteasen und Lamininen kommt.

Um die Daten zu validieren und zu untersuchen, ob der Tumor selbst im Remodelling involviert ist, wurden in 2020 verschiedene Laminine auf RNA-Ebene in einer großen Zahl von Patientengeweben analysiert. Die Expressionsdaten wurden mit Überlebensdaten der Patienten verknüpft und der Einfluss der verschiedenen Gene auf die Prognose der Patienten untersucht. Mit der Erstellung eines Manuskripts wurde bereits in 2020 begonnen; die Veröffentlichung ist für 2021 geplant.

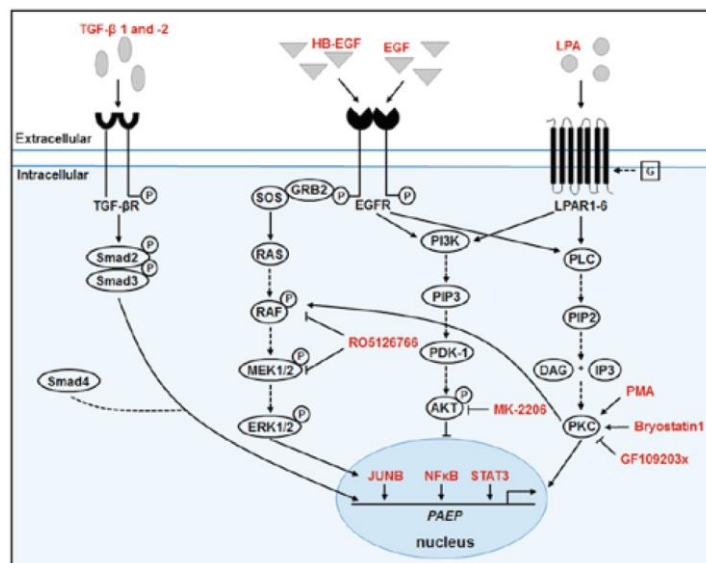
Im Rahmen der Kooperation mit der AG Klingmüller fanden an Material aus der Thoraxklinik auch Untersuchungen in der AG Eils (DKFZ) statt. Mittels mehrerer NSCLC-Zellkulturen wurden das Remodeling des Zytoskeletts und die damit verbundene erhöhte Zellfestigkeit in Abhängigkeit von TGFbeta beschrieben. Die Daten wurden 2019 erfolgreich publiziert. (Gladilin et al., Sci Rep 2019).

Gemeinsam mit Bioquant (UKHD) wurden Air-Liquid-Interface Kulturen aus der STF verwendet, um Adeno-assoziierte Viren (AAV) und ihre Infektiosität am respiratorischen Lungenepithel zu untersuchen. Ziel ist es, neue chimäre Gentherapie-Vektoren zu etablieren, die dafür verwendet werden sollen, bestimmte Zielzellen im Bronchialepithel zu infizieren. Als Beispiel sei hier die Reparatur des CFTR-Kanals genannt, welcher bekannt für die Rolle bei der Cystischen Fibrose (CF) ist. Die Air-Liquid-Kulturen wurden bei Bioquant infiziert und anschließend parallel per FACS und Immunfluoreszenz (IF) ausgewertet. Die IF-Färbungen fanden in der STF statt, die Auswertung am TLRC-Mikroskop. Hierbei konnten die Daten erfolgreich für zwei Publikationen verwendet werden (Fakhiri et al., Mol Ther Methods Clin Dev 2019; Fakhiri et al, Journal of Virology 2020). In 2020 wurde die Zusammenarbeit fortgeführt. Aktuell liegt der Fokus auf Weiterentwicklungen der AAV hin zu einer höheren Infektiosität für FOXI1-positive Zellen des respiratorischen Epithels, welche als Zielzelle für die Behandlung der CF gelten. Hier wurden FOXI1 Antikörper validiert und erste generierte Viren im IF-Modell gefärbt.

In Zusammenarbeit mit der AG Jechlinger (EMBL) wurde 2019 begonnen, Organoidkulturen von Colon-/Rectum- und Brustkrebsmetastasen in der Lunge aufzuarbeiten und in Kultur zu nehmen. Diese werden/wurden mittels Immunfluoreszenz charakterisiert und sollen für Drug-Testing verwendet werden. In 2020 wurde das Projekt fortgeführt und verschiedenste Kulturbedingungen getestet; bisher wurden 24 Patientenproben am EMBL kultiviert, von 9 erfolgreich zum Wachstum angeregten Kulturen erfolgte die Charakterisierung der Organoidkulturen mittels Immunfluoreszenz in der STF. Hierbei wurden Marker aus Darm- bzw. Brustkrebs getestet. Alle Kulturen, die gewachsen waren, zeigten hierbei typische Tumor-wuchsmuster und auch die Expression spezifischer, bekannter Tumormarker.

LC-1.2 Identification of molecular mechanisms promoting tumor progression of adenocarcinoma with a focus on the role of TGF-β signaling and utilization of multilevel mathematical modelling to suggest strategies for intervention and personalized treatment options (Identifizierung molekularer Mechanismen, die die Tumorprogression von Adenokarzinomen fördern, mit einem Schwerpunkt auf der Rolle der TGF-β-Signalübertragung sowie Nutzung der mehrstufigen mathematischen Modellierung, um Strategien für Interventionen und personalisierte Behandlungsoptionen aufzuzeigen).

In der vergangenen Förderperiode haben wir nachweisen können, dass die Glycodelin-Expression vor allem durch TGF-β stimuliert werden kann. Zur Regulation von Glycodelin ist 2018 eine Publikation erfolgt (Weber et al., Int J Oncol Epub 2018). Mit dem Wissen, dass Glycodelin unter dem Einfluss von TGF-beta steht sollten Ko-Kulturen mit Adenokarzinomzelllinien aus Patienten und Fibroblasten durchgeführt werden, um zu untersuchen, ob es Glycodelin auch in diesem Modell stimuliert wird.



Aus Weber et al. 2018: Übersicht der PAEP/Glycodelin Regulation aus zwei untersuchten NSCLC-Zelllinien.

Die in 2020 durchgeführten Versuche in Zelllinien mit einer hohen Glycodelinkonzentration zeigten, dass die Glycodelin-Expression beider Zelllinien nicht durch TGF beta stimuliert werden konnte. Da Kokulturmodelle mit Glycodelin und Fibroblasten nur in diesem Falle Sinn gemacht hätten, wurde dieses Modell nicht weiterverfolgt.

In einem gemeinsamen Projekt mit der AG Stenzinger (UKHD, TLRC) wurde in der Thoraxklinik RNA aus Formalin-fixiertem Paraffingewebe von 24 Patienten isoliert und der Pathologie übergeben. Im Rahmen des Projekts sollte die inter- und intratumorale Heterogenität der Genexpression als ein Surrogat für das immunologische Microenvironment unter Verwendung eines umfangreichen Genexpressionsansatzes (770 Gene) analysiert werden. Das Ziel ist, Abweichungen des Genexpressionsprofils als prädiktiven Marker für die Immuntherapie zu untersuchen.

In 2020 wurden die Proben mittels Nanostringtechnologie analysiert. Die Gensignaturen, die mit verschiedenen Immunzellpopulationen korrelieren, wurden bestimmt. Diese Immunzellpopulationen wurden mit Immunzellstatus und morphologischen Daten der Patienten korreliert. Die Ergebnisse werden aktuell final analysiert. Ein Manuskript ist in Bearbeitung und soll 2021 publiziert werden.

LC-1.4 Advance insight into the impact of chronic inflammation on carcinogenesis by utilizing preclinical animal models, advanced cell culture systems and quantitative mass spectrometry in collaboration with the Disease Area COPD (Vertiefung der Erkenntnisse über den Einfluss chronischer Entzündungen auf die Karzinogenese durch den Einsatz präklinischer Tiermodelle, fortschrittlicher Zellkultursysteme und quantitativer Massenspektrometrie in Zusammenarbeit mit der Disease Area COPD).

In der Thoraxklinik (TLRC) wurden in 2016 „Air liquid interface“ (ALI) Kulturmodelle aus primärem Bronchusgewebe sowie aus bronchialem Mikrosampling (BMS) etabliert. Hierfür wurde primäres Bronchusgewebe nach der Begutachtung durch einen Thoraxpathologen zur Verfügung gestellt. In einem weiteren Ansatz wurden epitheliale Lungenzellen aus endoskopisch gewonnenen Patientenmaterialien verwendet. Die Zellen wurden in speziellem Medium vermehrt und anschließend auf Filtern an der Luft-Flüssigkeitsgrenze ausgesät. Nach etwa drei Wochen bildete sich ein respiratorisches Epithel, das durch spezifische Immunfluoreszenzfärbungen charakterisiert. Die Gewinnung von Zellen aus chirurgischem Material oder mittels BMS wurde ebenso wie die Generierung von ALI-Kulturen als SOPs erstellt und im Rahmen der DZL Plattform Biobanking im Intranet veröffentlicht.

Die in der Thoraxklinik generierten ALI-Kulturen wurden in der vergangenen Förderperiode verschiedenen Kooperationspartnern am Standort (u.a. AG Mall, Disease Area COPD/CF) für weitergehende Analysen zur Verfügung gestellt. In der AG Mall (TLRC) wurden die Air-Liquid Interface-Kulturen für funktionelle Messungen in der Ussing Kammer verwendet. Mit dieser Technik können um Chloridströme in Zellkulturmodellen gemessen werden. Die ALI-Kulturen der Thoraxklinik wurden als Vergleich zu Kulturen aus Nasenepithelzellen verwendet.

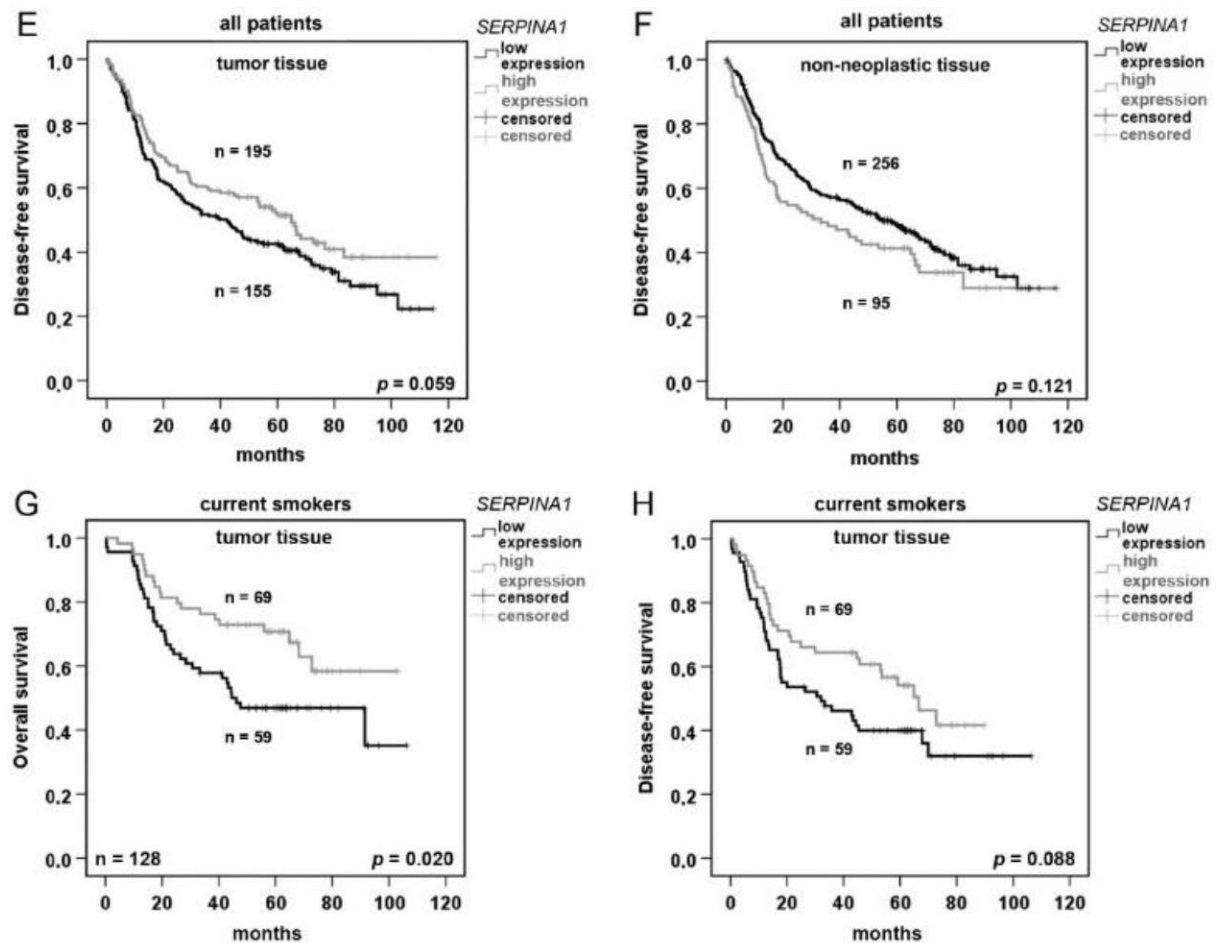
2020: Die Ergebnisse der Kulturen zeigten, dass die ALI-Kulturen der Lungenpatienten funktionsfähig sind und auf die Behandlung mit verschiedenen Ionenkanal-Aktivatoren oder -Inhibitoren sehr gut reagierten. Die Datengewinnung diente als Grundlage für künftige Forschungsprojekte.

Der AG Mall (TLRC) wurden 2018 von der Thoraxklinik Frischgewebeproben zur Verfügung gestellt, mit dem Ziel, Makrophagen und andere Immunzellen aus diesem Gewebe zu isolieren. Dabei sollte für verschiedene Erkrankungen (COPD/Asthma/CF) eine funktionelle Charakterisierung von Zellen des Immunsystems in chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen stattfinden. Es wurden 2018 und 2019 Testfärbungen an den isolierten Zellen durchgeführt. 2020 kam es hier aus verschiedensten Gründen (u.a. SARS-CoV-2 Situation, Elternzeit) zu keiner Fortführung des Projekts.

Gemeinsam mit der AG Klingmüller soll unter Verwendung des Q Exactive HF-X Hybrid Quadrupole-Orbitrap Massenspektrometers Gewebe von Patienten mit COPD und Lungenkrebs analysiert werden, um den Einfluss des TGF-beta Signalwegs bei der Karzinogenese zu untersuchen. Hierfür wurde 2017 das Projekt besprochen und Proben für erst Tests gesichtet. Aufgrund des Austauschs des Q-Exactive HFX Massenspektrometers der AG Klingmüller in 2020 konnte das Projekt bisher nicht weitergeführt werden. Das Projekt soll in der nächsten Förderperiode DZL3.0 weitergeführt werden.

Zusammen mit der AG Klingmüller (DKFZ, TLRC) wurde 2018 ein Projekt geplant, bei dem mit Hilfe der Massenspektrometrie Plasma-Proben von COPD-Patienten untersucht werden sollen, die später ein Lungenkarzinom entwickelten. Hierbei soll unter Verwendung des DZL-Data-Warehouses auch auf Proben der COSYCONET-Studie zurückgegriffen werden. Wir hoffen, an den verschiedenen DZL-Standorten Plasma-Proben von Lungenkrebspatienten zu erhalten, die auch in der COSYCONET-Studie Blut zur Verfügung gestellt haben. Die Studie soll die Früherkennung des Lungenkarzinoms fördern. Dieses Projekt wurde von der AG Klingmüller zurückgestellt und nicht weiterverfolgt.

Gemeinsam mit der AG Janciauskiene (BREATH) wurde die Rolle des Inflammationsmarkers SERPINA1/Alpha-1-Antitrypsin (AAT) beim Lungenkrebs analysiert. Hierbei wurde die Genexpression in 350 NSCLC Patienten untersucht und Überlebensanalysen durchgeführt. Weiterhin wurden die Werte von AAT im Blut von NSCLC Patienten gemessen und ebenfalls auf ihre prognostischen Eigenschaften untersucht. Die Expression von AAT wurden mit klinischen Entzündungsparametern in Bezug gesetzt. Die Daten wurden in einem Manuskript zusammengefasst und 2019 publiziert (Ercetin et al., Cancers, 2019).



Aus Ercetin et al. 2019: Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben von Patienten mit einem NSCLC in Abhängigkeit der SERPINA1 Genexpression und des Raucherstatus.

2020: Weiterführend wurde in Zusammenarbeit mit der AG Janciauskiene (BREATH) die Expression von TMPRSS2 in NSCLC Patienten charakterisiert. TMPRSS2 ist auch bekannt als SARS-CoV-2 Rezeptor und ist bisher im Lungenkarzinom kaum charakterisiert. TMPRSS2 wird von AAT prozessiert und stellt daher einen weiteren interessanten Biomarker dar. Wir konnten zeigen, dass TMPRSS2 im Lungenkarzinom sehr stark herunterreguliert ist und dass eine höhere Expression zu einer signifikant höheren Überlebensprognose führt. Weiterhin konnten wir die Korrelation von AAT und TMPRSS2 zeigen. Die Arbeiten wurden Anfang 2021 abgeschlossen, das Manuskript befindet sich aktuell kurz vor der Einreichung.

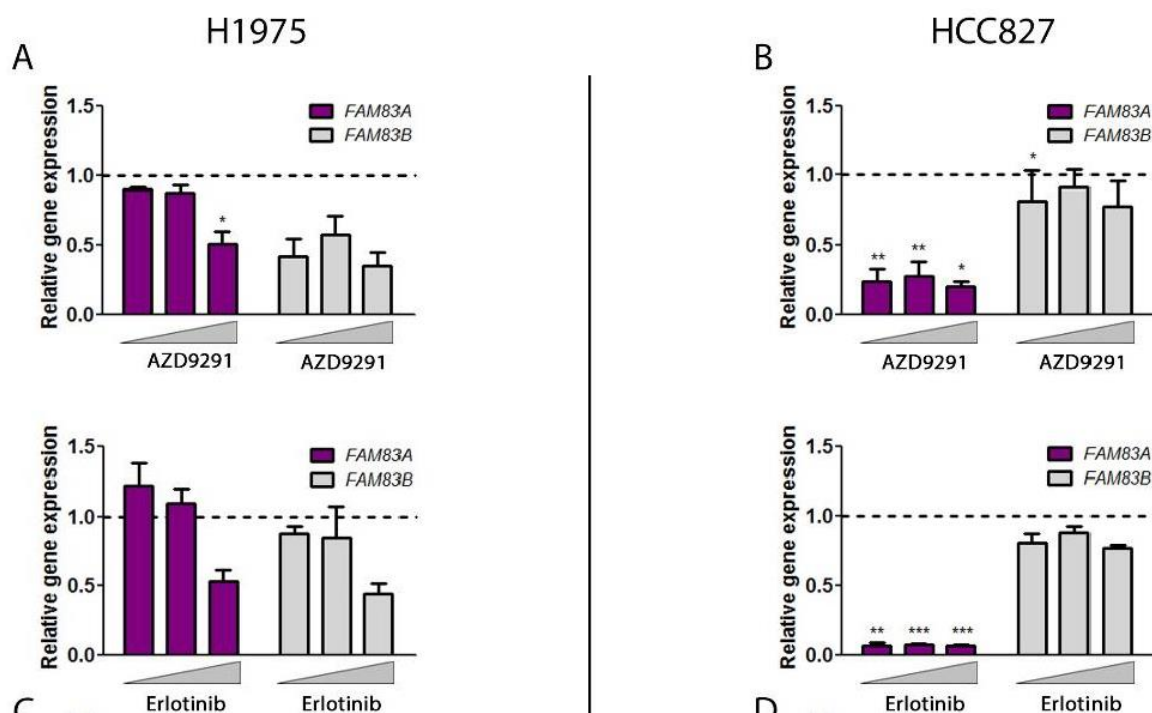
LC-1.5 Elucidation of mechanisms promoting chemotherapy resistance or resistance against targeted therapy with an emphasis on the role of p53 mutations with oncogenic gain-of-functions and PI3 Kinase/AKT signaling (Aufklärung von Mechanismen, die eine Chemotherapie-Resistenz oder eine Resistenz gegen eine zielgerichtete Therapie fördern, mit Schwerpunkt auf der Rolle von p53-Mutationen mit onkogenem Funktionsgewinn und PI3-Kinase/AKT-Signalisierung).

Eine in der Thoraxklinik etablierte Lungenkrebs-Zelllinie (2106T) wurde mit dem Zytostatikum Cisplatin kontinuierlich behandelt. Nach mehreren Wochen Behandlung konnten gegen Cisplatin-resistente Zellklone isoliert werden. Von diesen resistenten sowie den Ausgangszellen wurden Genexpressionsprofile mittels der Affymetrix-Plattform (U133 Plus 2.0 Microarray) erstellt. Die Daten der Cisplatin-resistenten sowie der parentalen Zelllinie werden den Kooperationspartnern am DKFZ für weitere genetische und epigenetische Analysen zu Resistenzmechanismen zur Verfügung gestellt. In der AG Warth (UKHD, TLRC) wurde untersucht, ob die Resistenzentwicklung zur Mutation von mitochondrialen Genen geführt hat. Leider konnte diese Hypothese nicht bestätigt werden. Die fortführenden Arbeiten zu diesem Projekt wurden ab 2019 zurückgestellt, da die erfolgten Untersuchungen Teil einer naturwissenschaftlichen Doktorarbeit waren. Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde der Fokus auf andere Projekte gelegt. Da die hier erbrachten Ergebnisse nicht ausreichen, um eine Publikation daraus zu generieren, wurde dieses Projekt vorerst zurückgestellt.

Der AG Sültmann (DKFZ, TLRC) wurden 2018 zwei Fibroblastenkulturen von Patienten zur Verfügung gestellt. Die Fibroblasten wurden für Kokulturmodelle mit Lungenkrebszelllinien verwendet. Hierbei wurden Organoide gezüchtet und anschließend mit zielgerichteter Therapie behandelt, um zu untersuchen, ob die Fibroblasten zu einer Resistenzentwicklung gegen die Medikation beitragen. Primäre Tumorkulturen mit EGFR- oder ALK-Mutation sollten für die Kokulturmodelle zur Verfügung gestellt werden. Da die Sequenzierung von vermeintlich EGFR- und ALK-positiven Zellkulturen keine dieser Mutationen aufwies, wurden keine Tumorkulturen zur Verfügung gestellt. Zwei Fibroblastenlinien der Thoraxklinik wurden für die Ko-Kulturen von NSCLC-Zelllinien (H1975, H2228) ausgewählt. Die Ko-Kulturen wurden anschließend mit klinisch zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI, Brigatinib, Lorlatinib) behandelt. In 2020 wurden die Ergebnisse dieser Versuche ausgewertet. Diese zeigten, dass durch die Anwesenheit der Fibroblasten die Tumorzellen ein signifikant vermindertes Ansprechen auf TKI hatten.

Ein weiteres Projekt beinhaltet die Analyse von Mitgliedern der FAM83-Familie im Hinblick auf deren Einfluss bei TKI-Resistenz. Die Rolle der FAM83-Familie im Lungenkarzinom ist noch nicht bekannt, für die Mitglieder A und B wurde aber ein Einfluss auf die TKI-Resistenz beim Mammakarzinom beschrieben. Wir haben die Gen-Expression

der Familienmitglieder und deren prognostischen Einfluss untersucht. Weiterhin wurden Tests mit Tyrosinkinase-Inhibitoren bei Krebszelllinien durchgeführt, die eine EGFR-Mutation tragen. Die Daten des Projekts wurden publiziert (Richtmann et al., Cancers 2019). Auf Basis von Genexpressionsanalysen von 362 Patienten wurden prognostische Auswertungen im Hinblick auf das Überleben durchgeführt. Es wurde gezeigt, dass die untersuchten Gene FAM83 A und B einen signifikant negativen Einfluss auf die Prognose haben. Anhand von Zellkulturexperimenten wurden die Ergebnisse validiert.



Aus Richtmann et al. 2019: Genexpression von FAM83A und FAM83B nach Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren in NSCLC-Linien im Vergleich zu unbehandelten Zellen.

In Zusammenarbeit mit der AG Stenzinger (UKHD, TLRC) der Pathologie Heidelberg wurden die Formalin-fixierten Gewebeproben von 3.000 Patienten der Thoraxklinik analysiert. Nach der DNA und RNA Extraktion wurde eine Parallelsequenzierung zur Detektion von Mutationen und Genfusionen durchgeführt. Dabei wurden die Durchführbarkeit und die Vorteile des NGS-basierten Profiling vom NSCLC in der klinischen Routine (Kostenvorteil, kurze Dauerlaufzeit, geringe Ausfallraten, geringe Gewebeanforderung) im Vergleich mit der Einzelgensequenzierung aufgezeigt. Dies unterstützt individualisierte Therapieentscheidungen, die molekulare Stratifizierung für klinische Studien sowie die translationale Forschung. Die Ergebnisse wurden publiziert (Volckmar et al., Int J Cancer 2019).

In der Thoraxklinik wurde eine retrospektive klinische und molekulare Analyse von 400 NSCLC Patienten mit einer EGFR-Mutation durchgeführt. Dabei wurde gezeigt, dass die EGFR-Variante, der TP53 Status und das Mutationsmuster bei Erstdiagnose, insbesondere die Präsenz von Hirnmetastasen, die TKI Effizienz in EGFR+NSCLC unabhängig von anderen klinischen Variablen bestimmen. Die Daten dieses Projektes wurden 2020 ausgewertet und erfolgreich publiziert (Christopoulos et al., Lung Cancer 2020). Des Weiteren wurde die Charakterisierung der sequentiellen Implementierung von zielgerichteten Therapie bei Patienten mit EGFR+ NSCLC durch den Posterpreis Lunge/Pleura der 2019 Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie in Berlin ausgezeichnet (Christopoulos et al. 2019) und im Januar 2021 vollpubliziert (Magio s et al. 2021).

LC-2.1 Continued identification and validation of blood derived epigenetic risk markers and of miRNAs (Fortführung der Identifizierung und Validierung von blutbasierten epigenetischen Risikomarkern und von miRNAs).

In einem Projekt mit der AG Sültmann (UKHD, TLRC) wurde geprüft, in wie weit sich das Exom des Tumors im Serum widerspiegelt. Tumorproben und gematchte Serumproben von 6 Patienten der Thoraxklinik wurden mittels WES analysiert. Dabei wurde gezeigt, dass die Sequenzierung der zirkulierenden zellfreien DNA zusätzliche molekulare Informationen über klinisch relevante Fakten und die klonale Heterogenität von Tumoren liefert. Die Ergebnisse wurden publiziert (Dietz et al., PLoS One, 2016).

In Kooperation mit der AG Sültmann und AG Warth/Stenzinger (UKHD, TLRC) bearbeiteten wir ein Projekt zum Thema Tumorheterogenität. 19 Adenokarzinome von Patienten der Thoraxklinik wurden für diese Analysen zur Verfügung gestellt. Die AGs Sültmann und Warth/Stenzinger haben die räumliche Verteilung von EGFR und KRAS Alterationen systematisch über die ganze Tumorquerschnittfläche in Korrelation mit dem Tumorzellgehalt und den histopathologischen Mustern untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine hohe inter- und intratumorale Heterogenität (Dietz et al., Int J Cancer, 2017). Ebenfalls in Kooperation mit der AG Sültmann und der Pathologie (AG Lasitschka, UKHD, TLRC) wurde ein weiteres Projekt zum Thema Tumor-Heterogenität durchgeführt. Hier wurden zur Identifizierung von Wachstumsmuster-spezifischen Gensignaturen im Adenokarzinom 20 Tumore mit dem soliden und 20 Tumore mit dem lepidischen Muster analysiert. Es konnten verschiedenen Transkriptomunterschiede definiert werden (Zabeck et al., PLoS One, 2018).

In ca. 30 longitudinalen Serumproben von ALK-Patienten, die der AG Sültmann 2019 zur Verfügung gestellt wurden, wurden verschiedene micro RNAs untersucht, die in Verlaufsproben mit der Anzahl der EML4-ALK Kopienzahl bzw. der Art der Fusion in Relation gebracht wurden, um mögliche parallele Marker zur EML-4-ALK Fusion zu finden.

Ziel der Untersuchung ist es, ein Markerpanel für die longitudinale Verfolgung der Erkrankung zu entwickeln.

Die Arbeiten werden in einer medizinischen Doktorarbeit ausgewertet (Lisa Gu, cand. med.). Die Publikation dieser Daten steht noch aus.

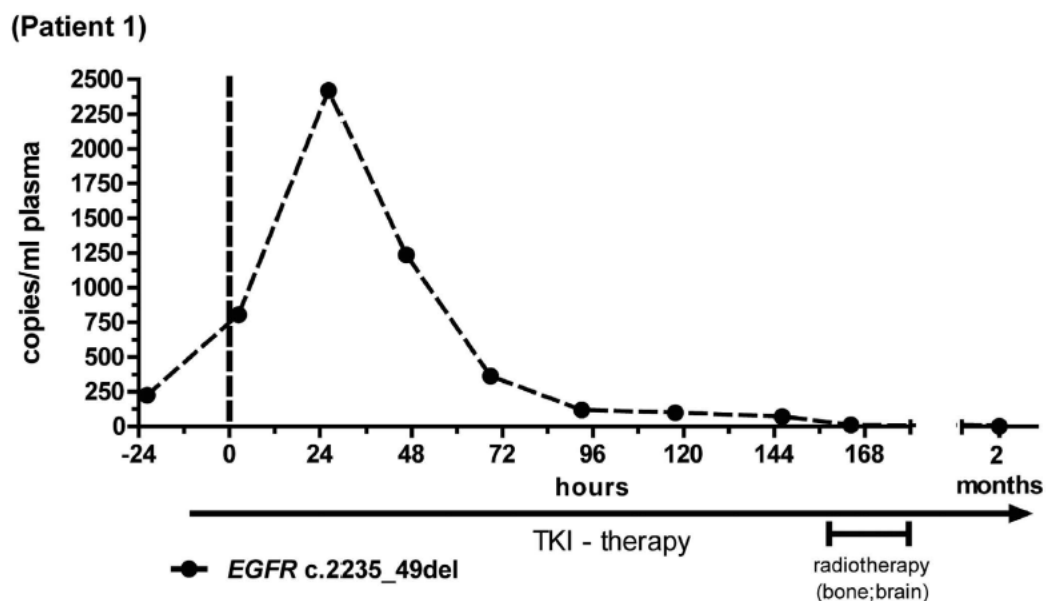
An die AG Dammann (UGMLC) wurde DNA von Lungentumoren abgegeben mit dem Ziel, epigenetische Biomarker für das Lungenkarzinom zu identifizieren. Auf dieser Grundlage soll evaluiert werden, ob diese potentiellen Marker auch im Blut der Patienten nachgewiesen werden können (z.B. über die Isolation von freier, zirkulierender Tumor-DNA). Die Untersuchung von Blutproben hat bisher noch nicht stattgefunden, da in 2020 Analysen an einem weiteren epigenetischen Marker durchgeführt wurden. Für das Gen ZAR1 wurde die Methylierung anhand der bereitgestellten Proben untersucht. Diese Daten werden aktuell ausgewertet. Im Anschluss sollen Blutproben der Thoraxklinik auf das Vorhandensein von epigenetischen Markern (IRX1, ZAR1, u.a.) untersucht werden.

Von der AG Sültmann wurde nach Vorversuchen im Überstand von Zellkulturen anhand von Gewebeproben von NSCLC-Patienten der Thoraxklinik eine Machbarkeitsstudie zur genomweiten Analyse von Hydroxymethylierungssignaturen in ctDNA durchgeführt und die Methode etabliert. 5-Hydroxymethylcytosin (5hmC) ist eine epigenetische DNA-Modifikation, die mit der Genregulierung und Expressionsänderungen während der Tumorentstehung in Verbindung gebracht wird. Die Ergebnisse der *principle component analysis* zeigten eine klare Separierung zwischen gesunden Individuen und NSCLC Patienten. Es konnten 51 Regionen mit alterieren 5hmC-Werten in Patientenproben identifiziert werden, die mit einer gesteigerten Genexpression in NSCLC Patienten korreliert, von denen mehrere mit einem schlechteren Überleben und einer Krankheitsprogression verbunden sind. Das Protokoll wurde in 2020 zur Messung epigenetischer Faktoren in zirkulierender freier DNA (cfDNA) bei einer Patientenkohorte (ALK+ Patienten) angewendet. Die Ergebnisse der Analysen mit Blutplasma zeigten eine hohe Korrelation zwischen den Methylierungsdaten (5mC-Seq) und den Mutationsdaten (Panel-Seq und sWGS) derselben Patientenproben. Die Daten befinden sich derzeit in der Auswertung.

Ein weiteres Projekt zur Analyse von 5hmC wurde in Zusammenarbeit mit der AG Plass (DKFZ, TLRC) durchgeführt. Hier wurde eine neue sensitive Methode, die die Verwendung von Kapillar-Elektrophorese in Verbindung mit Fluoreszenz-Detektion verbindet, zur Detektion von DNA Hydroxymethylierung eingesetzt. Für die erfolgreiche Etablierung der Methode wurde von der Thoraxklinik Tumorgewebe und gematchtes Normalgewebe von 6 NSCLC Patienten zur Verfügung gestellt. Die quantitative Bestimmung von veränderten 5hmC-Level könnte potentiell als Biomarker für zelluläre Differenzierung und Tumorigenese dienen.

LC-2.2 Analysis of circulating tumor (ct) DNA and exploitation of ctDNA mutation assay for cancer detection to monitor treatment in defined subgroups as well as molecular characterization of circulating tumor cells (CTCs), identification during targeted and cytotoxic therapies of subsets which possess stem-like and resistant characteristics (Analyse zirkulierender Tumor (ct)-DNA und Anwendung von ctDNA-Mutationsassays für die Krebsdetektion zur Therapiekontrolle in definierten Subgruppen sowie molekulare Charakterisierung von zirkulierenden Tumorzellen (CTCs), Identifizierung von Subgruppen, die stammzellähnliche und resistente Eigenschaften besitzen, während gezielter und zytotoxischer Therapien).

Im Rahmen der DZL-weiten SBA-Kohorte wurden Serum- und Plasmaprobe von Patienten mit nachgewiesenen somatischen Mutationen für EGFR und EML4-ALK gesammelt. Plasmaprobe von EGFR-mutierten Patienten wurden der Gruppe Sültmann (DKFZ, TLRC) für weitere Analysen zur Verfügung gestellt. In Korrelation mit den in der Thoraxklinik dokumentierten klinischen Daten konnten entscheidende Ergebnisse zum Therapiemonitoring gewonnen werden. Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden 2016 veröffentlicht (Riediger et al, Scientific Reports, 2016).



Aus Riediger et al. 2016: Nachweis einer EGFR-Mutation unter Therapie.

Die Gruppe Sültmann hat mehrere technische Möglichkeiten exploriert und sich für capture-basiertes NGS Panel sequencing mit dem Roche AVENIO ctDNA kit zur Quantifizierung onkogener Translokationen, wie z.B. ALK und ROS1, und Resistenzmutationen sowie Co-Mutationen, wie TP53 im Plasma von NSCLC Patienten entschieden. Sie hat anschließend gemeinsam mit der Thoraxklinik Heidelberg sowie dem Institut für Pathologie Heidelberg (AG Stenzinger, UKHD, TLRC) im Rahmen des HIPO-2

Programms zusätzliche Finanzierung für die Durchführung dieser Analysen beantragt. Ziel ist es, den Stellenwert eines - zusätzlich zu den routinemäßig vorgesehenen radiologischen Untersuchungen durchgeführten - ctDNA Monitorings in ALK+ NSCLC zu untersuchen und seinen potentiellen Nutzen für die Verbesserung der Patiententherapie und -prognose nachzuweisen. 144 longitudinalen Plasma Proben von 56 NSCLC Patienten mit TKI-Behandlung wurden von der AG Sültmann mittels Gesamt-Genom-Sequenzierung untersucht, um die Kopienzahlen der Fusion unter Therapie zu bestimmen. Die Kopienzahl wurde untersucht, um mögliche Resistenzen frühzeitig zu detektieren. Der AG Sültmann wurden Vollblutproben von 30 der oben genannten ALK-Patienten übergeben. Aus diesem Vollblut wurden verschiedene Fraktionen isoliert (Thrombozyten, Mikrovesikel, Plasma und zirkulierende Tumorzellen). Zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) wurde in den verschiedenen Bestandteilen des Bluts quantifiziert/bestimmt, um zu untersuchen, wo die ctDNA am besten nachweisbar ist. Ziel ist die Entwicklung einer Multimarkersignatur, die einhergeht mit der Anzahl der DNA-Kopien oder der Art der ALK-Fusion.

Eine in 2019 entstandene Publikation (Dietz et al., Cold Spring Harb Mol Case Stud 2019) veranschaulicht den potentiellen klinischen Nutzen des nicht-invasiven longitudinalen molekularen Profiling anhand der Analyse von multiplen Plasma- und Serumbiomarkern. Die ctDNA Sequenzierung und das Profiling von Alterationen der Kopienanzahl sowie die Serumproteinkonzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten der Therapie dienen der Beurteilung des Remissionsstatus, der Untersuchung der Mechanismen des Therapieversagens, der Vorhersage des klinischen Verlaufs sowie dem Verständnis der Dynamik von therapieresistenzen Klonen in ALK+ NSCLC.

In 2020 wurden die Analysen weitergeführt und publiziert (Dietz et al, EBioMedicine 2020). 271 longitudinale Plasmaproben von 73 Patienten aus der Thoraxklinik Heidelberg sowie der Lungenclinic Großhansdorf (ARCN) flossen hier ein. Es wurde dargelegt, dass eine kombinierte Profilerstellung gezielter Mutationen und Veränderungen der Kopienzahl das Monitoring von ALK+ Patienten verbessern kann (Identifizierung von Therapieversagen, Detektion von Therapie-vermittelten genomischen Veränderungen).

LC-2.3 Development of serum proteomics to profile patient subgroups and healthy subjects with the ultimate aim to identify relevant biomarker combinations (Entwicklung von Serumproteomik zur Profilerstellung von Patientensubgruppen und gesunden Probanden mit dem Ziel der Identifikation von wichtigen Biomarkerkombinationen).

Der Gruppe Klingmüller (DKFZ, TLRC) wurden Blutproben von gesunden Probanden übergeben zur Optimierung der quantitativen massenspektrometrischen Analyse der Proteinzusammensetzung aus Serum. Im Anschluss an die Optimierung wurden der AG Klingmüller jeweils 10 Plasma-Proben von benignen Lungenerkrankungen, von NSCLC-

Patienten im Stadium I sowie im Stadium IV bereitgestellt. Mit Hilfe von massenspektrometrischen Analysen sollte die Proteinzusammensetzung des Plasmas untersucht werden. Hier konnten deutliche Unterschiede nachgewiesen werden. Bedingt durch Optimierungen in der Massenspektrometrie, um die Sensitivität der Methode zu erhöhen, sowie technischen Schwierigkeiten mit dem Analysegerät (wurde letztlich ausgetauscht) hat sich die Messung weiterer Proben verzögert. Auch der Lockdown im Rahmen des SARS-CoV-2 führt in 2020 dazu, dass keine weiteren Proben analysiert werden konnten. Das Validierungskollektiv (n = 100) soll in 2021 analysiert werden.

LC-3.1 Advancement of digital pathology and novel imaging for tracking of the tumor cell compartment and the respective immune cell composition (Weiterentwicklung der digitalen Pathologie und neuartige Bildgebungsverfahren zur Überwachung des Tumorzellkompartiments und der entsprechenden Immunzellzusammensetzung).

In Kooperation mit dem Pathologischen Institut in Heidelberg (vorher AG Warth, jetzt AG Stenzinger, UKHD, TLRC) wurde begonnen, Software zur digitalen Analyse von Paraffinschnitten zu testen (QuPath). Ziel dabei war, Glycodelin und Immunzellmarker anzufärben und die Expression der Marker mittels digitaler Pathologie zu analysieren. Hierfür wurden mehrere Tissue-Micro-Arrays (TMA) für Glycodelin und verschiedene Immunmarker (CD3, CD4, CD8, CD56, PD-L1) gefärbt.

Leider mussten wir feststellen, dass der geringe Durchmesser der TMA-Stanzen für eine Auswertung von Immunmarkern nicht geeignet war, da gerade diese eine inhomogene Expression in NSCLC-Tumoren aufwiesen. Daher sollte in einem nächsten Schritt Färbungen von ganzen Tumoren durchgeführt werden. Die Pathologie hat in den letzten Jahren mehr als 30 Tumore so aufgearbeitet, dass man mit Hilfe der entsprechenden Paraffinblöcke eine komplette Schnittfläche der Tumore erhält. Dabei kann ein Tumor durchaus aus 30 einzelnen Paraffinblöcken bestehen. Wir haben initial einige kleinere Tumore auf die Glycodelin-Expression getestet und anschließend automatisiert Glycodelin sowie verschiedene Immunmarker färben und die Verteilung und Korrelation von Glycodelin mit diesen Markern untersuchen wollen.

In Kooperation mit dem Pathologischen Institut wurden 2018 Tumorsegmente verschiedener Tumore mit Glycodelin und Immunzellen mittels Immunfluoreszenz kogefärbt. Die Segmente sind Teil großer Tumore, die systematisch in kleinere Segmente unterteilt wurden. Leider führte die grundsätzlich starke Autofluoreszenz des Lungengewebes dazu, dass die Untersuchung der Koexpression von Glycodelin und Immunzellen mittels Immunfluoreszenz kaum möglich war. Auch unter Verwendung verschiedener "Quenching"-Kits konnte die Autofluoreszenz nicht vermindert werden, ohne die Färbung sehr stark abzuschwächen. Daher wurden als Alternative mehrere Ko-

Färbekits für die immunhistochemische (IHC) Färbung von Glycodelin, CD4 und CD8 getestet. Ziel soll es sein, die gesamten Tumore mit Glycodelin und Immunzellen zu färben, um zu untersuchen, wie und ob die Verteilung von Glycodelin die Immunzellzusammensetzung beeinflusst. Die Auswertung der Schnitte sollte dabei mit der Software QuPath erfolgen. 2020: Leider war keins der verwendeten Kits geeignet, in der IHC Glycodelin und Immunzellen ausreichend gut darzustellen, um diese Färbungen mittels digitaler Pathologie auszuwerten. Daher wurde in Kooperation mit der AG Goldmann (ARCN) und dem dort angeschafften VECTRA Polaris System von Perkin Elmer Glycodelin mit verschiedenen Markern mittels Immunfluoreszenz angefärbt. Die software-basierte Reduktion der Autofluoreszenz funktionierte dabei sehr gut. Aktuell läuft die Auswertung der Kofärbungen.

Eine weitere Analyse immunhistochemischer Marker für die Subtypisierung von NSCLC wurde in Zusammenarbeit mit der AG Kriegsmann (UKHD, TLRC) der Pathologie durchgeführt. Dabei wurden von der Thoraxklinik die klinischen Daten von 1244 Patienten zur Verfügung gestellt. Die Ergebnisse wurden publiziert (Kriegsmann et al., Pathology 2019).

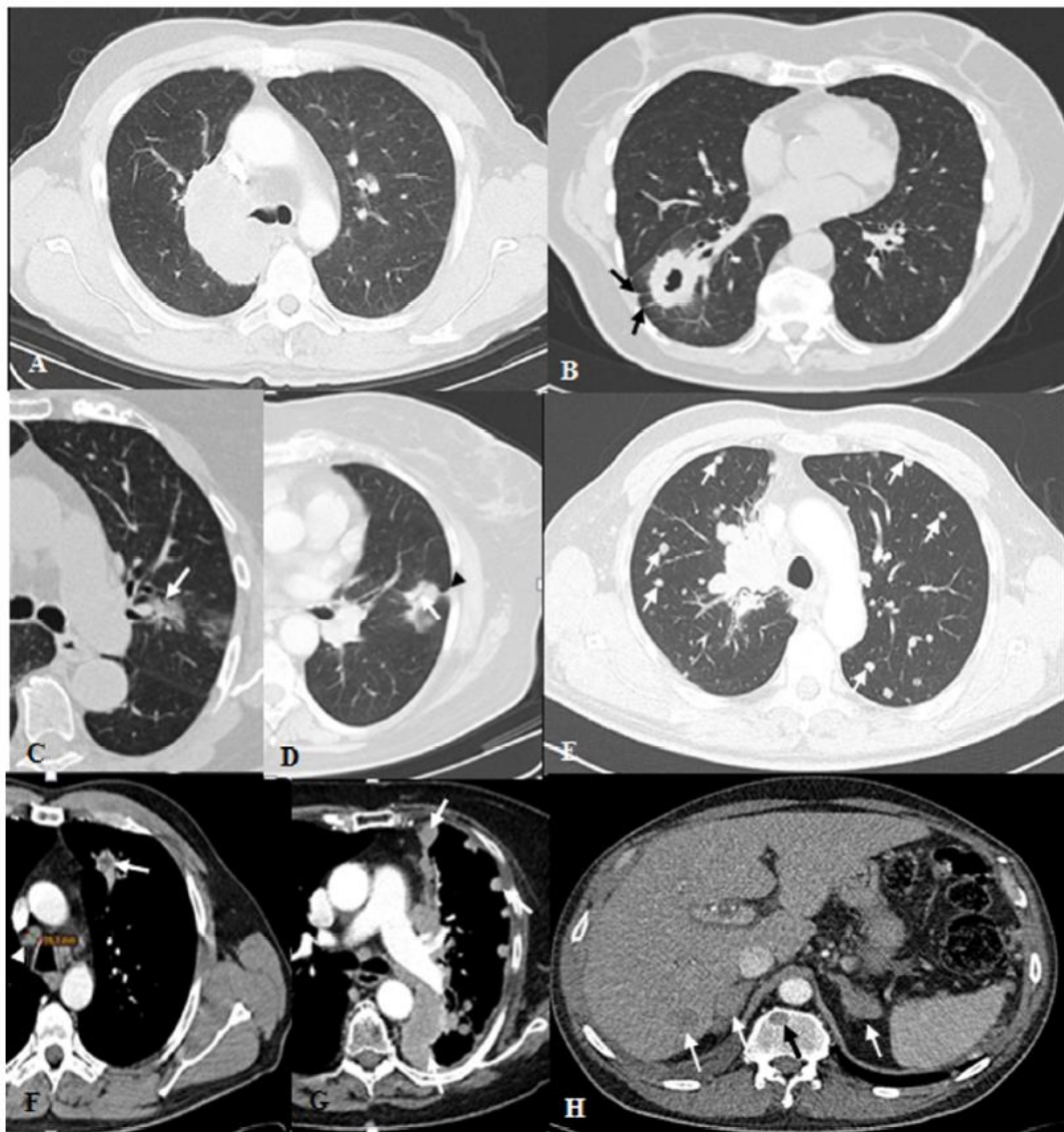
2020: Im Rahmen der Untersuchungen der AG Klingmüller (DKFZ, TLRC) zum Meilenstein LC-1.1 wurden verschiedene Markerproteine (Laminine und Metalloproteasen) mittels IHC gefärbt und zusammen mit der Pathologie (AG Kriegsmann) über QPath analysiert. Die Daten sollen für ein Manuskript verwendet werden, dass in 2021 publiziert werden soll.

LC-3.2 Analysis of the regulation of angiogenesis in rapidly progressing adenocarcinoma by molecular profiling and microenvironment-assessment in surgical cohorts, validation in preclinical models and clinical trial context, identification of tumor angiogenesis and anti-angiogenesis targeting signaling pathways, development of a combinatorial strategy of anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and anti-angiogenic therapy (Analyse der Regulation der Angiogenese bei schnell fortschreitendem Adenokarzinom durch molekulare Profilerstellung und Erfassung der Mikroumgebung in chirurgischen Kohorten, Validierung in präklinischen Modellen und im Kontext klinischer Studien, Identifizierung von Tumorangiogenese- und Anti-Angiogenese-gerichteten-Signalwegen, Entwicklung einer kombinatorischen Strategie aus Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) und Anti-Angiogenese-Therapie).

In Kooperation mit der AG Klingmüller (DKFZ, TLRC) sollte ein HGF/EGF-Modell für die Sensitivität gegenüber Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) entwickelt werden. Für dieses Projekt wurden Lysate aus Tumor und korrespondierende Lunge sowie primäre Zellkulturen aus der Thoraxklinik bereitgestellt. Parallel dazu wurde die Genexpression

von EGFR und MET in einem großen Patientenkollektiv der Thoraxklinik gemessen (n = 350). Hier zeigte sich, dass das Verhältnis von EGFR zu MET entscheidend für die Überlebensprognose der Patienten ist. In weiteren Versuchen sollten die Rezeptoren in den Lysaten mit Hilfe von Massenspektrometrie quantifiziert werden, um die Daten aus den Genexpressionsassays zu validieren. Es war jedoch aus technischen Gründen nicht möglich, ausreichende Mengen von Transmembran-Rezeptoren (zu denen EGFR und MET gehören) zu detektieren. Daher wurde 2019 an der Optimierung von Protokollen gearbeitet, um die Qualität der Messung zu optimieren. Aus der Biobank wurden anschließend Gewebematerial mit nachgewiesenen EGFR-Mutationen gesichtet und aufgearbeitet. Dieses wurde der AG Klingmüller 2020 zur Verfügung gestellt und konnte wegen Einschränkungen im Rahmen der Covid-19 Pandemie noch nicht für die Massenspektrometrie verwendet werden. In 2021 sollen das Projekt fertiggestellt und publiziert werden.

In einer weiteren Studie fand eine retrospektive Auswertung mit umfangreicher Untersuchung zur Assoziation der CT Morphologie und klinischen Befunden bei EGFR-Mutation statt. Hierbei wurden 282 NSCLC Patienten eingeschlossen (n=138 EGFR+ Exon 18-21, n=144 WT). Anhand der Auswertung des prätherapeutischen CT-Scans wurden charakteristische Muster in der Bildgebung bei EGFR+ Patienten ausgewertet. Das Auftreten von Pleura-Tags sowie von Pleura- und Lebermetastasen geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von EGFR-Mutationen in Adenokarzinom Patienten einher. Die gezeigte EGFR+-Assoziation von klinischen und CT-basierten Bildgebungsmerkmalen könnten einen wichtigen Beitrag zur Patientenstratifizierung in der EGFR-Testung liefern (Zhao et al., PLoS One, 2017).



Aus Heussel et al, 2017: CT Charakteristika des pulmonalen Adenokarzinoms mit EGFR-Mutationen.

LC-3.3 Elucidation of the role of IL-6, IL-22 and of TGF- β on T-cell responses in the tumor microenvironment to optimize treatment options utilizing checkpoint inhibitors, targeted NK-therapy and TLR-9 activation (Aufklärung der Rolle von IL-6, IL-22 und TGF- β auf T-Zell-Antworten in der Tumor-Mikroumgebung zur Optimierung von Behandlungsoptionen mit Checkpoint-Inhibitoren, gezielter NK-Therapie und TLR-9-Aktivierung).

In einer Vorarbeit der Gruppe Klingmüller (DKFZ, TLRC) wurden in Kokultursystemen aus Lungenkrebszellen und Fibroblasten die Zytokinmengen in den Überständen der Kulturen untersucht. Dabei wurde entdeckt, dass Zytokine wie HGF oder IL-6 in unterschiedlichen Mengen von Fibroblasten sekretiert wurden, je nachdem ob diese alleine oder in Kokultur mit Krebszellen in Abhängigkeit von TGF- β gehalten wurden. Um die Beobachtungen zu validieren, wurden in der Thoraxklinik Tumorzellkulturen und Fibroblasten-Kulturen des gleichen Patienten generiert. Ausgewählte Patienten-Fibroblasten/-Tumorzell-kulturen wurden der AG Klingmüller für weitere Experimente übergeben. Die Überstände der Kulturen wurden verwendet, um verschiedene Interleukine und TGF- β zu messen. Hierbei wird aktuell die Zusammensetzung der Interleukine und deren Konzentrationen zwischen den malignen und benignen Fibroblasten verglichen, um den Einfluss der Fibroblasten auf z.B. das Tumorwachstum besser zu verstehen. Die Auswertung der Daten erfolgte Lockdown-bedingt in 2020 nur teilweise und wird 2021 fortgesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass Tumorzellen, die auf durch TGF- β induzierter extrazellulärer Matrix kultiviert wurden, ihren Phänotyp von epithelial zu mesenchymal änderten.

Als Vorarbeiten für Triple-Kulturen (Tumorzellen, Immunzellen, Fibroblasten) wurden in der Thoraxklinik Fibroblasten von Patienten mit TGF- β stimuliert. Dies wurde durchgeführt, um zum einen zu untersuchen, ob die Fibroblasten durch die Stimulation aktiviert werden können. Weiterhin sollte untersucht werden, ob die Stimulation von Fibroblasten sowie von primären Zellkulturen einen Einfluss auf die Expression von Glycodelin hat, welches nachgewiesenermaßen das Immunsystem beeinflusst.

Die Kokulturmodelle haben gezeigt, dass die Glycodelin-Expression bei den beiden Zelllinien, die als Modell verwendet wurden, durch eine TGF- β -Zugabe nicht aktiviert werden konnte. Daher wurde der Fokus in 2020 auf die Kokultur mit Immunzellen und den Tumorzellen gelegt. Hier fanden verschiedene Vorversuche statt um optimale Kokulturzeiten und Glycodelin-Konzentrationen zu finden. Dieses Projekt wird unter der DZL 3.0 – Förderung weitergeführt.

LC-3.4 Identification of the differential activation of tumor fibroblasts in the tumor microenvironment and influence of the communication of tumor associated fibroblast, immune cells and tumor cells on tumor progression (Identifizierung der differentiellen Aktivierung von Tumorfibroblasten in der Tumormikroumgebung und Einfluss der

Kommunikation von tumorassoziierten Fibroblasten, Immunzellen und Tumorzellen auf die Tumorprogression).

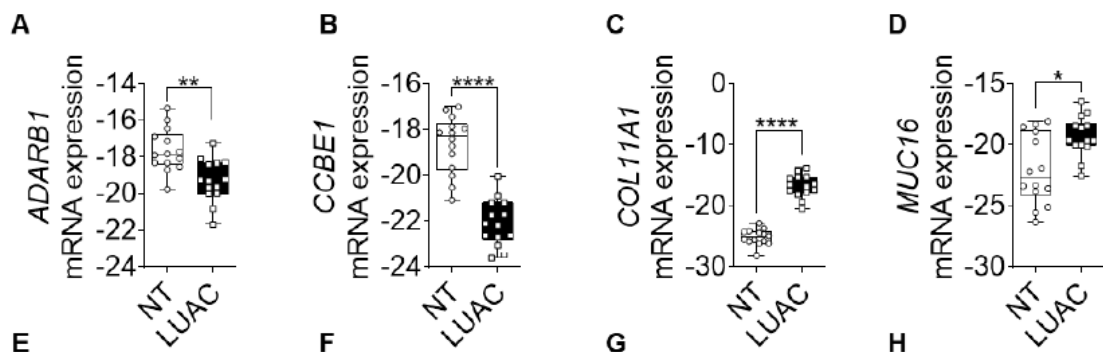
Aus dem Gewebe von Patienten mit NSCLC wurden Tumor-assoziierte Fibroblasten generiert. Diese wurden den Gruppen Klingmüller (TLRC, DKFZ) und Savai (UGMLC, Bad Nauheim) zur Verfügung gestellt.

In der AG Klingmüller sollten die primären Fibroblasten für die Etablierung eines Kokulturmodells mit Tumorzellen verwendet werden. Aktuell wird dieses Kokulturmodell verwendet, um die Zellen mit verschiedenen therapeutischen Substanzen zu testen. Hierbei soll genauer untersucht werden, wie die Fibroblasten die Toleranz der Tumorzellen bezüglich der Wirkstoffe verändern können. Die Fibroblasten wurden stimuliert, um extrazelluläre Matrix (ECM) zu generieren, die über Proteomanalysen näher charakterisiert wurde. Hierbei wurde eine Reihe von Proteinen gefunden, die in den verschiedenen Fibroblastentypen (Tumor und Normal) unterschiedlich exprimiert waren. In der Thoraxklinik wurden ausgewählte Gene der gefundenen Proteine auf ihre Expression in einem Patientenkollektiv von n = 350 Patienten (Tumor- und Normalgewebe) untersucht und mit klinischen Daten korreliert (Überleben, Tumorstadium, Histologie). Aktuell wird diese Kohorte erweitert, da sich zeigte, dass die Gene offensichtlich in Adenokarzinomen eine wichtige Rolle spielen. Die Genexpressionsanalysen wurden in 2020 abgeschlossen und mit der Erstellung eines Manuskripts begonnen, das in 2021 veröffentlicht werden soll.

Der AG Klingmüller wurde 2019 ein passendes Pärchen einer primären Tumorkultur und einer Kultur von Tumor-assoziierten Fibroblasten zur Verfügung gestellt. Hier sollen die Fibroblasten stimuliert werden, um extrazelluläre Matrix (ECM) zu bilden. Anschließend soll untersucht werden, wie die Tumorzellen auf der ECM wachsen und wie sich die Expression verschiedener Tumormarker in Abhängigkeit der ECM ändern. Aufgrund des Lockdowns im Rahmen der Covid-19 Pandemie in 2020 kam es hier zu keinem Fortschritt des Projekts.

Die AG Savai hat des Weiteren die Bedeutung vom Fibroblasten Wachstumsfaktor-14 (FGF-14) im Adenokarzinom *in vitro* und *in vivo* Experimenten analysiert. Zu diesem Projekt wurden von der Thoraxklinik RNA Proben von Lungenkrebspatienten beigetragen. In Patientenproben wurde eine Herunterregulierung von FGF14 detektiert, korrelierend mit reduziertem Gesamtüberleben und onkogenem Mutationsstatus (KRAS, EGFR). Mit den zusätzlichen Ergebnissen dieses Projektes, dass 1) eine FGF-14 Überexpression zu einen suppressiven Phänotyp *in vitro* führt, der durch ein FGF-14 Silencing aufgehoben werden kann, 2) eine FGF-14 Überexpression die Tumorprogression in subkutanen Tumoren *in vivo* reduziert und 3) downstream Zielgene von FGF-14 mit NSCLC

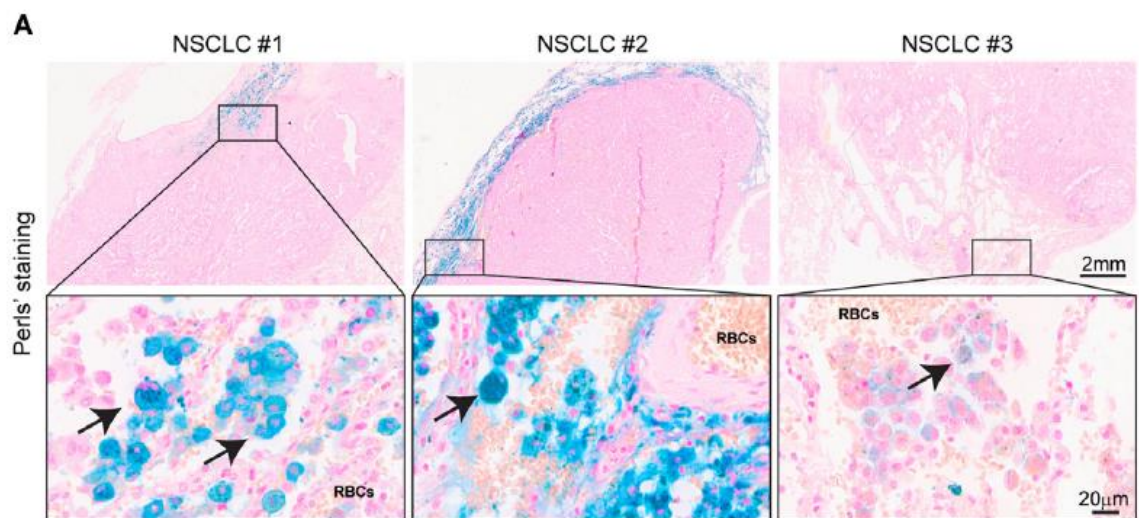
Proliferation und Migration assoziiert sind, liefert dieses Projekt starke Hinweise darauf, dass FGF-14 eine Rolle bei der Regulierung von proliferations- und migrationsbezogenen Genen spielt und dadurch die Progression in NSCLC hemmt. Diese Ergebnisse könnten die Entwicklung neuer therapeutischer Optionen ermöglichen (Turkowski et al., Cells 2020).



Aus Turkowski et al., 2020: mRNA Expressionsanalyse von FGF-14 Zielgenen in LUAC-Patientenproben (n=18) im Vergleich zu Nicht-Tumorgewebe (NT)

LC-3.5 Effects of M1 and M2 macrophages as well as of lymphocytes on tumor invasion and metastasis (Effekte von M1- und M2-Makrophagen sowie von Lymphozyten auf die Tumorinvasion und Metastasierung).

Die Thoraxklinik hat Tumor-Gewebeschnitte von 19 NSCLC-Patienten für eine Kooperation mit der Gruppe Muckenthaler (RKU, TLRC) zur Analyse zur Verfügung gestellt. Jeder Paraffin-Gewebeschnitt enthielt Tumorzentrum, Tumorrand und Tumorumgebung. In den Geweben wurde der Eisengehalt von Tumor-assoziierten Makrophagen (TAM) und die Infiltration von Immunzellen sowie der Zytokingehalt ermittelt. Hier konnte gezeigt werden, dass in Tumor-assoziierten Makrophagen (TAMs) Eisen akkumuliert, in Tumorzellen dagegen nicht. Diese Eisen-beladenen Makrophagen konnten überwiegend in hämorrhagischen Gebieten der Tumorumgebung lokalisiert werden. Des Weiteren konnten in diesen Arealen eine gesteigerte Infiltration von Neutrophilen sowie eine erhöhte Expression von Zytokinen und Chemokinen, die das Einwandern von Makrophagen und Neutrophilen fördern, nachgewiesen werden. Diese Daten lassen vermuten, dass Eisen und Häm aus Erythrozyten von defekten Gefäßen stammend den Phänotyp der TAMs prägen und die Zytokin-Produktion triggern. Es wird vermutet, dass eine Eisenzufuhr für die TAMs therapeutisch bedeutsam sein könnte. Die Ergebnisse wurden publiziert (Da Silva et al., Front Immunol 2017).



Aus da Silva et al., 2017: Lokalisation von Eisen-beladenen Tumor-assoziierten Makrophagen in NSCLC Gewebe.

Eine weitere Kooperation mit der AG Muckenthaler beinhaltete die Untersuchung des Einflusses von Eisen-beladenen TAM in der Tumor-Mikroumgebung auf das Patientenüberleben. Von der Thoraxklinik wurden 102 NSCLC Archiv-Gewebeproben und entsprechende klinische Daten beigetragen. Die Proben wurden von der AG Muckenthaler auf Eisenwerte und Makrophagenzahl untersucht. Dabei wurde gezeigt, dass Patienten mit einem Adenokarzinom und Eisenansammlung in der Tumormikroumgebung höhere Zahlen an M1-artigen proinflammatorischen TAMs und einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten ohne Eisenansammlungen aufwiesen. Dieser Zusammenhang konnte in der Plattenepithelhistologie dagegen nicht nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse deuten auf Eisen als prognostischen Marker für das Patientenüberleben und als potentiell therapeutisches Ziel (Thielmann et al., Sci Rep 2019).

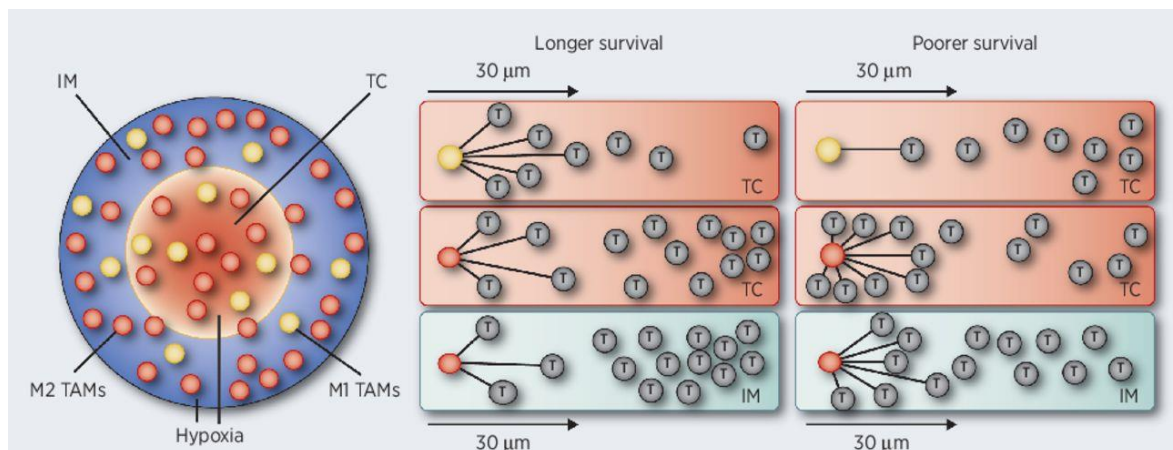
Der AG Savai (UGMLC), wurden insgesamt n=100 Gesamt-RNA Proben von NSCLC Patienten (n=25 Tumor, 25, Adenokarzinom; n= 25 Tumor, 25 nicht-malignes Gewebe, Plattenepithelkarzinom) inklusive der klinischen Daten zur Verfügung gestellt. Die AG Savai hat *in vitro* Experimenten *long non-coding* (lnc)RNAs identifiziert, die nur in Makrophagen exprimiert wurden. In der von der Thoraxklinik gelieferten Gesamt RNA wurde die Expression dieser lncRNAs untersucht.

Der AG Savai wurde darüber hinaus OP-Tumorgewebe von 14 Patienten übergeben. Mittels FACS sollen die Makrophagen isoliert werden und ein Single-Cell Sequencing durchgeführt werden. Die Patienten gehören einer speziellen Studie an, bei der diese vor geplanter Operation eine Immuntherapie erhalten. Mit Hilfe des Single Cell Sequencing

sollte untersucht werden, wie sich die Eigenschaften der Makrophagen auf die Therapie ändern.

Durch Einzelzell-RNA Sequenzierung von sortierten, tumorassoziierten Makrophagen konnten elf Makrophagen-Subtypen beim Adenokarzinom der Lunge identifiziert werden. Derzeit untersucht die Arbeitsgruppe Savai mit Hilfe von *in vitro* und *in vivo* Modellen die biologischen Funktionen dieser Makrophagen-Subtypen.

In einer weiteren Kooperation mit der AG Savai wurde die Dichte und die Topologie verschiedener TAM Phänotypen untersucht und mit dem Gesamtüberleben korreliert. Dazu wurden Makrophagen vom Tumorzentrum, vom invasiven Rand sowie vom angrenzenden Normalgewebe mittels RNA-Sequenzierung analysiert. Von 104 Patientenproben wurden von der Pathologie (Partner UKHD) Microarrays hergestellt. M1 und M2 Makrophagen wurden von der AG Savai mittels Immunfluoreszenzfärbung identifiziert und eine Tumorzell-TAM *proximity analysis* durchgeführt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass eine deutliche Heterogenität der TAMs zwischen den untersuchten Tumorregionen sowie eine M2 Prädominanz besonders am invasiven Rand vorliegt. Diese Prädominanz und eine direkte Nähe der M2 TAMs zu den Tumorzellen ist mit einem schlechten Überleben assoziiert. Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der Dichte, der räumlichen Verteilung und der Genexpression von TAM-Phänotypen als prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben bei Lungenkrebs (Zheng et al., Cancer Res, 2020).



Aus Zheng et al., 2020: Schematische Darstellung der Verteilung von Tumor-assoziierten Makrophagen und deren Bedeutung für die Überlebensprognose.

LC-3.6 Exploration of novel functional imaging (PET-based) in preclinical models and clinical demonstrator cases to characterize tumor compartments and track changes to predict efficacy / non-efficacy of innovative therapies (Erforschung neuartiger funktioneller Bildgebung (PET-basiert) in präklinischen Modellen und klinischen Demonstratorfällen zur Charakterisierung von Tumorkompartimenten und Nachverfolgung von Veränderungen zur Vorhersage der Wirksamkeit/Nicht-Wirksamkeit innovativer Therapien).

Zur Validierung nicht-invasiver funktioneller Bildgebung wurden für die Kooperation mit der Gruppe Haberkorn (UKHD, TLRC) als klinischer Demonstrator 8 Patienten mit Lungentumoren aus der Thoraxklinik an die Radiologische Universitätsklinik überwiesen. Diese Patienten zeigten im FDG-PET/CT suspekten Lymphknoten mit einer potentiellen Auswirkung auf die Operabilität. Bei diesen Patienten wurde zusätzlich ein $\alpha\beta6$ Integrin PET/CT durchgeführt. Dabei konnte von der Gruppe Haberkorn gezeigt werden, dass das $\alpha\beta6$ Integrin bindende Peptid spezifischer als FDG in der Darstellung ist. Die Daten werden mit der histologischen Analyse und den klinischen Daten abgeglichen und befinden sich derzeit in Auswertung.

Des Weiteren wurde der Gruppe Haberkorn drei Plattenepithelzelllinien zur präklinischen Untersuchung der Bindungseigenschaften des markierten $\alpha\beta6$ Integrin-bindenden Peptids zur Verfügung gestellt. Die Ergebnisse der Bindungsexperimente mit diesen Zelllinien ergaben, dass die Zellen nur eine sehr geringe Anzahl an $\alpha\beta6$ Integrin Molekülen auf ihrer Oberfläche aufwiesen. Somit wurden von der Gruppe Haberkorn andere kommerziell erhältliche Zelllinien für präklinische Bindungsstudien untersucht.

Im Gegensatz zu normalen Fibroblasten sind Krebs-assoziierten Fibroblasten durch die spezifische Expression von FAP (*fibroblast associated protein*) charakterisiert. FAP stellt mit einer relativ hohen tumorspezifischen Expression ein Ziel für FAP-Inhibitoren (FAPI) dar. In einem klinischen Demonstrator in Zusammenarbeit mit der Abteilung Nuklearmedizin der Radiologischen Klinik wurden die Gewebeverteilung und Dosimetrie von zwei FAPI Agentien dieser neuen Klasse von Radiopharmazeutika in verschiedenen Krebsarten analysiert. Die Ergebnisse wurden in 2019 publiziert (Kratochwil et al., J Nucl Med 2019, Giesel et al., Eur J Nuc Med Mol Imaging 2019).

Für NSCLC (n=25) wurde eine hohe ^{68}Ga -FAPI-Aufnahme mit einem hohen Tumor-Hintergrund-Kontrastverhältnis gezeigt. FAPI-PET-CTs stellen eine neue diagnostische Methode der Bildgebung für Krebspatienten dar, die aufgrund der schnellen Tracerkinetik den klinischen Arbeitsablauf erleichtern sowie nach Kopplung mit einem geeigneten therapeutischen Radionukleotid einem theragnostischen Ansatz dienen können.

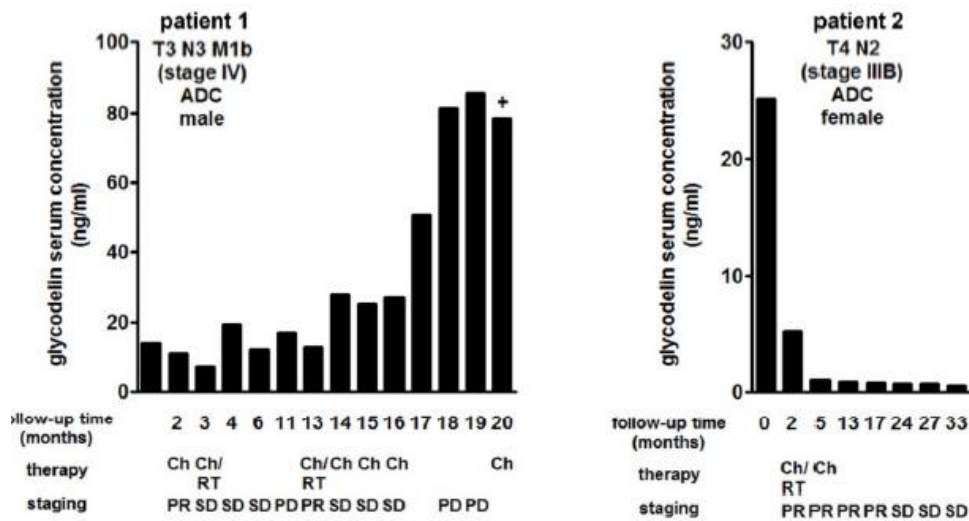
In 2020 wurden die Ergebnisse von der AG Haberkorn erweitert und für eine Publikation ausgewertet (erscheint in 2021). Die Halbwertszeit von ^{68}Ga mit 68 Minuten führt zu Problemen in der Herstellung und Handhabung. Aus diesem Grund wurde die

Anwendbarkeit von ^{18}F mit einer Halbwertszeit von 110 Minuten im Vergleich in vivo anhand von 10 Lungenkrebspatienten evaluiert. Hier wurde gezeigt, dass ein vergleichbares optimales Tumor-Hintergrund-Verhältnis nach 1 Stunde nach Injektion vorliegt. Der hohe Kontrast und die geringe Strahlenlast favorisieren multiple klinische Anwendungen. Weitere klinische Evaluierungen sind erforderlich, um die vielversprechenden Ansätze zu evaluieren.

LC-4.1: Advancement of the monitoring of treatment efficacy during systemic therapy and appropriate treatment stratification by assessment of circulating tumor DNA (ctDNA) and proteins (Weiterentwicklung der Kontrolle der Behandlungseffizienz während der systemischen Therapie und geeignete Therapiestratifizierung durch die Auswertung von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) und Proteinen).

Ergänzend zur DZL-geförderten klinischen Studie Early Response Trial (ERT) sollte in dem Biomarker Teilprojekt "Biomarker Exploration in Ongoing DZL-Study Early Response Capturing in the Treatment of Adenocarcinoma" (PI Michael Meister; FKZ 82DZLR24A2) mit Hilfe von Biomarkern untersucht werden, ob ein sehr frühes Therapie-Ansprechen im Blut zu detektieren ist. Die Zeitpunkte der Blutentnahmen korrelierten mit den MRT-Aufnahmen und sollten Zeichen der Apoptose im Blut und im MRT als prädiktive Faktoren identifizieren. Protein-basierte Marker wie Glycodelin, Gluthatione, Caspase-cleaved Cytokeratin 18 Fragmente (M30 Antigen), soluble Keratin 18 sowie Nukleinsäuren-Quantitäten waren Teil des Analyseplans. Durch die Kombination von MRT und Blut-basierten Biomarkern könnten morphologische und biologische Veränderungen der Tumorzellen nach Therapiebeginn das Ansprechen evaluieren. Für dieses Projekt, das bereits abgeschlossen und publiziert wurde (Janke et al., Cancers 2020), erfolgte ein gesonderter Bericht.

Bedingt durch die Förderung des DZL Clinical Trial Antrag "Biomarker Exploration in Ongoing DZL-Study Early Response Capturing in the Treatment of Adenocarcinoma" (PI Michael Meister; FKZ 82DZLR24A2) ab Juli 2017 ruht dieser Meilenstein im Hinblick auf den Nachweis von ctDNA. Dieser Meilenstein wurde allerdings weiterentwickelt, da es wissenschaftlich sehr sinnvoll ist, neben der ctDNA auch Proteine nachzuweisen, die von Tumoren ins Blut abgegeben werden können. Hier wurde die Glycodelin-Konzentration in den prätherapeutischen Blutproben wie auch im Verlauf bei inoperablen Patienten untersucht. Die prätherapeutischen Konzentrationen wurden mit den klinischen Daten kombiniert und zeigten, dass Patienten mit einer hohen Konzentration im Blut ein schlechteres Überleben aufweisen. Die Daten wurden 2018 publiziert (Schneider et al. Cancers).



Aus Schneider et al., 2018: Glycodelin Serum-Konzentrationen bei inoperablen NSCLC-Patienten unter Therapie.

In 2019 wurden weitere Glycodelin-Analysen in der Thoraxklinik durchgeführt. Tumorzellen, die Glycodelin stark sezernieren, wurden mit verschiedenen Immunzellen kokultiviert. Es wurde gezeigt, dass Glycodelin an Immunzellen bindet. Um die Auswirkung von Glycodelin auf die Immuntherapie zu untersuchen, wurde Glycodelin im Serum von 149 inoperablen immuntherapierten Patienten gemessen und mit dem progressionsfreien Intervall (PFS) korreliert. Dabei wurde gezeigt, dass hohe Serumkonzentrationen von Glycodelin mit einem reduzierten PFS assoziiert sind.

2020: Mit weiteren Bindungsassays konnte gezeigt werden, dass Glycodelin an verschiedene Immunzelltypen bindet. Weiterhin wurde das Glycosylierungsprofil von Glycodelin untersucht. Die Daten aus der Messung von Glycodelin bei immuntherapierten Patienten wurden 2020 fertig aufbereitet und ausgewertet. Diese Daten sollen 2021 gemeinsam mit den Bindungsassays und den Kulkulturmodellen veröffentlicht werden.

Für ein Projekt mit der AG Klingmüller wurden klinische Daten von Patienten der Thoraxklinik vom DZL Data Warehouse zur Verfügung gestellt. Anhand dieser Daten wurde erfolgreich ein mechanistisches mathematisches Modell für das Anämie-Management unter Chemotherapie entwickelt. Dieses Modell wurde 2020 finalisiert. Das Modell kann als Assistenz-Tool bei der Entscheidung für die beste geeignete therapeutische Intervention bei Chemotherapie-induzierter Anämie dienen.

LC-4.2 Validation of digital NGS and methylation profiling (450 K Illumina) in ctDNA to monitor and predict efficacy or resistance and specific modes of resistance (Validierung von digitalem NGS und Methylierungs-Profilierung (450 K Illumina) in ctDNA zur Überwachung und Vorhersage von Wirksamkeit oder Resistenz und spezifischen Resistenzformen).

Im Rahmen der 2016 gestarteten ERT-BC-Studie (Laufzeit: 2016 – 2019), die das sehr frühe Ansprechen auf eine Chemo- oder zielgerichteten Therapie untersucht, wurde für das Biomarker-Teilprojekt zu den verschiedenen Behandlungszeitpunkten Serum und Plasma von den Patienten gesammelt. Diese wurden der Arbeitsgruppe Sültmann zur Verfügung gestellt. Mit Hilfe von NGS sollten hier Resistenzprädiktoren ermittelt und das Ansprechen der Patienten auf die Therapie untersucht werden. Für die Dauer der Laufzeit des Biomarkerprogramms (07/2017-12/ 2018) ruhte der Meilenstein. Dieses Teilprojekt wurde bereits abgeschlossen und publiziert (Janke et al., Cancers 2020).

In einem Projekt mit der AG Stenzinger (UKHD, TLRC) sollte untersucht werden, ob zirkulierende freie mitochondriale DNA aus Tumoren im Blut detektiert werden kann und sich möglicherweise für die Diagnostik eignet. 2019 wurde Plasma für die Sequenzierung von freier, mitochondrialer ct-Tumor-DNA an die AG Stenzinger übergeben.

Für den Nachweis mitochondrialer DNA wurde ein Panel erstellt und in 2020 anhand der Proben validiert. Es wurden Proben gesichtet, die für die Validierung dieses Panels 2021 gemessen werden sollen. Hierbei sollen gepaarte Gewebeproben und Blutproben analysiert werden, um Mutationen in beiden Patientenmaterialien nachzuweisen bzw. zu korrelieren.

Der AG Sültmann (DKFZ, TLRC) wurde Plasma und Serum für eine ultra-tiefe DNA-Sequenzierung (>10.000x) zur Verfügung gestellt. Diese haben in Zusammenarbeit mit der AG Kaaks (Epidemiologie, DKFZ, TLRC) ein Amplikon-basiertes 22-Gen-Panel für die Früherkennung konstruiert. Da die Erwartungen an dieses Panel jedoch nicht erfüllt wurden und zudem zu dem Zeitpunkt ein Anreicherungs-basiertes Gen-Panel zu Verfügung stand, wurde dieses Projekt nicht weiterverfolgt.

Die vorgesehenen Ressourcen für diesen Meilenstein wurden abschließend für die Bearbeitung der Punkte LC-F3, LC-2,1, LC-2.2 eingesetzt mit dem Ziel der Entwicklung einer Multimarkersignatur aus Blutproben zur Therapieüberwachung und Resistenzdetektion. Der klinische potentielle Nutzen der Analyse von multiplen Plasma- und Serummarkern im nicht-invasiven longitudinalen molekularen Profiling dient der Prädiktion des klinischen Verlaufs und der Analyse der Mechanismen des Therapieversagens.

LC-4.3 Exploitation of DWI-MRI and perfusion analysis to capture early advent of response and resistance to predict efficacy / non-efficacy of innovative therapies

Dieser Meilenstein ruht bzw. wurde über die separate Finanzierung des multizentrischen Early Response Trial (ERT-Studie) zur Evaluation früher Signalveränderungen mittels Perfusions- und Diffusionssequenzen in der funktionellen MRT fortgeführt (FKZ: 82DZLF14A2; 2016-2020).

In die ERT-Studie wurden sowohl Patienten unter TKI-, als auch unter Chemotherapie eingeschlossen. Die frühen Signaländerungen in Perfusions- und Diffusionssequenzen werden mit den Langzeitergebnissen der RECIST- 1.1 Evaluation, die im Rahmen routinemäßiger Staging-CT-Untersuchungen stattfindet, korreliert. Zudem werden das progressionsfreie Überleben und die Ansprechrate ausgewertet. Das frühe Erkennen von Non-Respondern mit Hilfe ultrafrüher MRT-Messungen könnte zu früher Adaption der Therapiestrategie führen und damit sowohl zu weniger Nebenwirkungen und Kostenersparnis als auch möglicherweise zu einem besseren Überleben der Patienten.

Plattform Biobank und Datenmanagement

PLB-1 Biobanking

PLB-1.1 Full implementation of a centralized, automated, pseudonymized patient and biospecimen registry (Verwertung 7) – Implementierung eines zentralisierten, automatisierten, pseudonymisierten Patienten- und Bioproben-Registers

Das Patienten- und Bioprobenregister ist Bestandteil des zentralen DZL-Datwarehouse (siehe PLB-2.1 Datenmanagement). Nach Schaffung der technischen Voraussetzungen wurden ab 2017 auch erste Bioprobendaten ins Datawarehouse integriert.

Für den Bereich Biobanking wurde ein einheitlicher Phänotypen- und Spezimenkatalog entwickelt, der hierarchisch gegliedert und modular aufgebaut ist. Mit Hilfe dieses harmonisierten Katalogs ist es möglich, Bioproben einheitlich zu charakterisieren, um sie standortübergreifend im zentralen Datawarehouse zusammenzuführen und für zentrale Abfragen nutzbar zu machen.

TLRC spezifische Aktivitäten 2016-2020:

Das TLRC hat sich frühzeitig für die DA LC in die konzeptionelle Umsetzung einer zentralisierten und harmonisierten Datensammlung eingebracht. In 2016 wurde dazu für die DA LC in einem Pilotprojekt der komplette Workflow der Datenintegration und Harmonisierung abgebildet und getestet. Erste Daten aus unterschiedlichen Quellen und Systemen (KIS, LIS, Datenbanken, Excel-Spreadsheets) wurden exportiert und mittels Talend Open Studio in eine lokale i2b2 Datawarehouse-(DWH)Instanz überführt. Für die

Weiterverarbeitung der Daten wurde der Generic Case Extraktor als Exportwerkzeug entwickelt (Firnkorn et al., 2016). Zur Übertragung erster Datensätze (phänotypische Daten und Biobankdaten) ans DZL DWH wurde der Upload-Client des zentralen Datenmanagements aus Gießen genutzt.

Im Jahr 2017 wurde im Wesentlichen die Weiterentwicklung dezentralen Datawarehouses am UGMLC unterstützt (vornehmlich im Bereich Lungenkarzinom). Lokale Aktivitäten konzentrierten sich auf die Entwicklung eines Konzepts zum Aufbau eines klinischen Forschungs-DWH. Unter Verwendung von tranSMART wurde ein Pilotprojekt initiiert und in Betrieb genommen. Gegenüber i2b2 zeichnet sich tranSMART durch seine erweiterten Funktionalitäten für einfache statistische Analysen aus.

Das TLRC hat sich insbesondere um den Ausbau und die Erweiterung der Lungenkrebs- und Cystische Fibrose (CF)-spezifischen Parameter im DZL-Data Warehouse sowie in die Datendefinitionen im CoMetar - Metadatatrepository eingebracht. Stand 2018 wurden bislang die Daten und Probeverfügbarkeit von insgesamt 3626 Patienten ins DZL-DWH hochgeladen. Die Möglichkeit für den Upload weiterer Bestandsproben aus der Lungenbiobank wurde geprüft, und ein positives Votum der Ethikkommission Heidelberg für vorherige Consent-Versionen eingeholt. Im weiteren Jahresverlauf 2019 hat sich die Anzahl der übertragenen Patienten ans DZL DWH von anfangs 3632 Patienten um 2339 auf 5971 Patienten erhöht. Im weiteren Verlauf ist die Gesamtanzahl klinischer Parameter (Distinct Fact Count) von 373 auf 562 Parameter angestiegen. Die Anzahl der übertragenen Datenpunkte (Total Fact Count) durch das TLRC ist im Jahr 2019 von 339.367 auf 1.108.638 Facts angewachsen. Für eine feingranuläre Differenzierung des Komorbidoms wurden weitere ICD-10 Diagnosen aus dem §21 Krankenhausentgeltgesetz - Datensatz ergänzt. Forscher des TLRC aus Uniklinik und DKFZ wurden bei der Nutzung von i2b2 für konkrete Forschungsvorhaben unterstützt.

In Zusammenarbeit mit der Plattform Imaging wurde ein erster Entwurf zur Erweiterung der Ontologie um Medical Image Analytics auf computertomographischen Bildern erstellt und in Cometar überführt. Erste Metadaten zu Bildanalysen (YACTA) aus der Plattform Imaging wurden ans DZL DWH übertragen. Mitte 2020 waren nunmehr insgesamt 6781 Patienten des TLRC ans DZL DWH hochgeladen. Weitere Vorhaben haben sich auf die Verbesserung der Benutzbarkeit von i2b2 durch eine strukturelle Umgestaltung der Ontologie in i2b2b konzentriert. Die Kooperationsprojekte unter Nutzung des DZL-DWH „Cross sectional analysis and improvements to the data processing mandatory for sustainable usability of clinical data and phenotype in translational research“ und “Adeno Lung Cancer and Allergy/Asthma: An Unexpected Positive Relationship of unknown pathomechanism“ wurden weiter bearbeitet. Leider hat der Ausfall der digitalen Infrastruktur in Gießen, verursacht durch den Cyberangriff auf die

Universität/Uniklinikum und die Covid-19 Pandemie zu Verzögerungen geführt. Dennoch konnte gegen Ende 2020 die Anzahl der hochgeladenen Patienten auf n=7439 gesteigert werden (Stand 01/2021). Die vom DZL eV finanzierten DWH-Projekte wurden in 2020 fortgesetzt und aufgrund der Pandemiesituation bis ins Jahr 2021 verlängert. Über diese DWH-Projekte wird an anderer Stelle berichtet werden.

PLB-1.2 Prospective sampling of biospecimens from all types of pulmonary patient cohorts in the frame of a DZL-wide, harmonized informed consent procedure (e.g. approximately 1000 BAL, 5000 blood and 3000 lung tissue samples) (Verwertung 7) – Prospektive Sammlung von Bioproben aller pulmonaler Patientenkohorten im Rahmen eines DZL-weiten, harmonisierten Zustimmungsverfahrens (z.B. ca. 100 BAL, 5000 Blut- und 3000 Lungengewebeproben)

und **PLB-1.3 Integration and long-term storage of biospecimens of existing studies/collections (Verwertung 7) – Integration und Langzeit-Lagerung von Bioproben bereits vorhandener Studien/Sammlungen**

In den Biobanken aller DZL-Standorte wurde der DZL Broad Informed Consent im Laufe des Jahres 2016 eingeführt, bei den lokalen Ethikkommissionen zur Genehmigung eingereicht und ist seitdem in Benutzung. Über den gesamten Zeitraum 2016-2020 wurden an allen Standorten kontinuierlich Biomaterialien gesammelt und eingelagert. Zum Zeitpunkt 01/2021 enthielt das DZL-Datawarehouse Daten von 26.000 Patienten mit Blutproben, 8.200 Patienten mit bronchoalveolärer Lavagen, 9.300 Patienten mit Lungengewebe, 700 Patienten mit Abstrichen und Bürstungen, 6.600 Patienten mit isolierten Zellen und 11.000 Patienten mit Urinproben.

Auch Bioproben aus bestehenden Studien und Sammlungen, die auf einer breitgefassten Einwilligung, analog zum DZL Broad-informed Consent, beruhen, wurden mit ins DZL-Datawarehouse integriert.

PLB- 1.2 TLRC spezifische Aktivitäten 2016-2020

Seit Ende 2015 wurde für alle Patienten der lokal adaptierte DZL-Broad Informed Consent verwendet. Im Jahr 2016 wurde der Betrieb der Lungenbiobank HD komplett auf 2-D Barcode-Röhrchen umgestellt und an das Probenverwaltungsprogramm „StarLims“ der Biomaterialbank Heidelberg angeschlossen. Hierfür wurden Minimaldatensätze für Probenbeschaffenheit (PLB Consent) und phänotypische Falldaten definiert und hinterlegt. Diese Tools erlauben detaillierte Zusammenstellungen von Probenübersichten hinsichtlich verfügbarer Materialien, Zuordnung zu spezifischen Kohorten/Studien sowie hinterlegte Patienten-Einverständniserklärungen. Die erfassten Parameterfelder wurden im Rahmen verschiedener Projekte erweitert und umfassen mittlerweile über 90 verschiedene Informationsfelder. Der TLRC Broad Informed Consent wurde im Jahr 2018 an die Datenschutzgrundverordnung angepasst und mit einem erneuten, positiven Votum beurteilt.

Insgesamt erfolgten während DZL 2.0 rund 23.000 Blutabnahmen von 7150 Patienten, bei denen routinemäßig Serum, Plasma und Buffy Coat der Patienten in mehr als 331.000 Aliquots eingelagert wurde. Während im Jahr 2016 noch 19 verschiedene Biomaterialarten von Patienten eingelagert wurden, erhöhte sich diese Anzahl bis Ende 2020 auf nunmehr 30. Die Liquid-Sammlung umfasst zwischen 2016 und 2020 neben Blutderivaten auch eine große Anzahl von Kulturzellen wie PBMCs oder primäre Kulturen aus Tumor- und Normalgewebe (über 750 Kulturen von 450 Patienten), Atemkondensate (ca. 250 Sammlungen von 130 Patienten), Bronchioalveolare Lavagen (ca. 600 Patienten) in knapp 10.000 Aliquots. In der DZL2.0 Förderperiode wurden von rund 2900 Patienten bei 3200 Eingriffen Cryo-Gewebeproben in mehr als 22.000 Aliquots asserviert. Der hauptsächliche Anteil an malignen Proben lag hier beim Lungenkarzinom (ca. 63 %). Daneben wurde Gewebe von Patienten mit Metastasen extrathorakalen Ursprungs (ca. 19 %), Malignem Pleuramesotheliom (ca. 3 %) oder Thymom/Thymuskarzinom (ca. 3 %) akquiriert. Patienten mit benignen Lungenerkrankungen verteilen sich insbesondere auf die Gruppen DPLD (ca. 5 %), gutartige Raumforderung wie Hamartome/Hamartochondrome (ca. 2 %) sowie COPD (ca. 1,5 %).

Im Jahr **2020** wurden 3400 Blutabnahmen bei Patienten durchgeführt, bei denen routinemäßig Serum, Plasma und Buffy Coat in mehr als 53.000 Aliquots eingelagert wurde. Es wurde in 2020 außerdem insgesamt Gewebe von 653 Patienten bei 690 Eingriffen in der Biobank eingelagert. Im Rahmen des Kohortenaufbaus ist in 2020 die longitudinale Sammlung von Blutderivaten, PBMCs und Pleuraergüssen (1200 Aliquots) bei Patienten mit Malignem Pleuramesotheliom hinzugekommen, da mit diesen Materialien im DZL3.0 eine intensivere Forschung stattfinden soll.

Im Rahmen der NUM-Aktivitäten (Netzwerk Universitätsmedizin) beteiligt sich die Lungenbiobank auch am NAPKON-Kohortenaufbau (Nationales Pandemie Kohorten Netz). Notwendige Vorarbeiten wie Ethikantrag, Anschaffung von Geräten und Umbau von Räumlichkeiten für die Sammlung Atemwegserreger-spezifischer Proben erfolgten bereits in 2020. 2021 startet die Sammlung verschiedenster Materialien Covid-19 positiver Patienten im Rahmen der NAPKON.

PLB-1.3 TLRC spezifische Aktivitäten 2016-2020

In der vergangenen Förderperiode wurde die standortübergreifende SBA- und Paired Biopsy-Probensammlung fortgeführt. 2016 startete zusätzlich die gezielte Sammlung von Blut, BAL und Biopsien von Patienten aus der Disease Area DPLD. Hier konnten z.B. bis zum Jahr 2020 über 3000 Blutabnahmen, über 600 Bronchioalveolare Lavagen und 125 Biopsien eingelagert werden. Im Rahmen von DZL clinical trials in der Förderperiode 2016-2020 wurden Proben von 48 Patienten im Rahmen der multizentrischen ERT-Biomarkerstudie, sowie Proben von aktuell 87 Patienten im Rahmen der multizentrischen EMOlung-Studie gesammelt.

Zwischen 2016 und 2020 wurden insgesamt 75 Projekte an allen DZL-Standorten mit Proben und/oder Daten aus der Lungenbiobank versorgt. Zusammengenommen wurden in diesen Projekten rund 3300 Proben aus 19 verschiedene Biomaterial-Arten verwendet. 2020 wurden 24 Projekte innerhalb des DZL mit Proben und/oder Daten ausgestattet. Die Lungenbiobank Heidelberg war zwischen 2016 und 2020 mit Biomaterialien und Daten an insgesamt 98 Publikationen maßgeblich beteiligt (Co-Autoren Muley / Schneider / Senghas / Firnkorn).

Im Jahr **2020** war die Lungenbiobank und ihre Vertreter an 26 Publikationen beteiligt. Diese Zahl lag im Vergleich trotz der Covid-19-Pandemie und den damit einhergehenden Lockdown deutlich über dem Durchschnitt (2016-2020) von knapp 20 Publikationen/Jahr.

PLB-1.4 *Development and implementation of consent management procedures (Verwertung 7) – Entwicklung und Implementierung von Zustimmungsverfahren und deren Management*

Der 2015 entwickelte DZL-Broad Informed Consent wurde überarbeitet, an die europäische Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) angepasst und mit dem Hessischen Landesdatenschützer als Vorsitzenden der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaft der Landesdatenschützer abgestimmt. Die aus der PL-B heraus initiierte Erarbeitung eines Broad Consents für Kinder wurde durch Zusammenarbeit der BioMaterialBank Nord und dem PopGen-2.0-Netzwerk in Abstimmung mit der DA AA (Pädiater) und Mitgliedern des Arbeitskreises der medizinischen Ethikkommissionen (AKEK) abgeschlossen. Die Texte für Kinder, Jugendliche und deren Sorgeberechtigte wurde in 2020 DZG-weit, der NAPKON-Initiative sowie anderen interessierten Gruppen zur Verfügung gestellt.

TLRC spezifische Aktivitäten 2016-2020

Lokal wurde ein Consent-Management-System für die Broad-Consent- und IIT-Consent-Verwaltung im KIS der Thoraxklinik etabliert. Die Information über retrospektiv vorhanden Consente wurde aus Subsystemen ins KIS hochgeladen und steht nun für alle Bestandpatienten zentral online zur Verfügung.

Insgesamt liegen aktuell Consent-Informationen zu 12954 Patienten mit 15907 Einträgen vor. Darunter befinden sich jedoch auch 356 abgelehnte Einträge von 345 Patienten.

Die positiven Einwilligungen verteilen sich wie folgt:

- 5044 auf die lokale Biobankeinwilligung (Vorgängerversion des Broad Consent)
- 8261 auf den DZL- Broad Consent sowie 1465 auf die lokale Erweiterung des DZL- Broad Consents
- 1137 auf studienspezifische Einwilligungen.

Diese Informationen sind bisher noch nicht vollständig ins DZL-DWH hochgeladen, da vorab die unterschiedlichen lokalen Quelldateien harmonisiert, geprüft und zunächst in das lokale Laborverwaltungssystem (Starlims) geladen werden müssen. Danach können bisher noch nicht berücksichtigte Daten dem DZL-DWH zusätzlich zur Verfügung gestellt werden. Dies soll sukzessive im Laufe von DZL 3.0 umgesetzt werden. Ein entsprechendes Votum der Ethikkommission Heidelberg für den Datenupload liegt bereits vor.

PLB-1.5 *Development of further SOPs to cover all material acquisition and storage procedures (Verwertung 7) – Entwicklung weiterer SOPs zur Abdeckung aller Materialgewinnungs- und Lagerungsverfahren)*

Die in der 1. Förderperiode begonnene Ausarbeitung von SOPs für alle Bereiche des Biobankings (Probengewinnung, Probenprozessierung) wurde fortgesetzt, bestehende SOPs wurden weiterentwickelt, bzw. mit bereits vorhandenen SOPs aus DZL-Studien abgeglichen und standortübergreifend angepasst.

TLRC spezifische Aktivitäten 2016-2020

In der DZL 2.0 Förderperiode wurden im Rahmen gemeinsamer Treffen und Telefonkonferenzen mit den anderen Standorten verschiedene SOPs entworfen, finalisiert und verabschiedet, die Standort-übergreifend gelten. Hierbei wurden die verschiedenen SOPs an dem Standort entworfen, an dem die Durchführung dieser am routiniertesten ablief. Dabei wurden sowohl klassische Biobank-SOPs entworfen, wie auch methodische, Biobank-assoziierte SOPs. Die Thoraxklinik hat z.B. SOPs zur Sammlung und Verarbeitung von kryo-konserviertem Gewebe, der Sammlung und Verarbeitung von kryo-konservierten Biopsien entworfen. Im Rahmen der Biobank-assoziierten Dienstleistungen wurden SOPs für die Generierung von Patienten-basierten Zellkulturen und Luft-Flüssig-Grenz-(Air liquid interface) Kulturen entworfen und gemeinsam verabschiedet. Diese SOPs sind die Grundlage zahlreicher, standortübergreifende Projekte, die seitdem mit Hilfe der SOPs entstanden sind.

Im Jahr 2020 wurden Konzepte entworfen und vereinbart, mit denen in DZL 3.0 „friendly Audits“ an den lokalen DZL-Biobanken stattfinden sollen. Hierbei wird die Lungenbiobank der Thoraxklinik durch Marc Schneider vertreten werden.

PLB-1.6 *Development/participation in DIN/ISO standard definition for biobanking (Verwertung 7, 1) – Entwicklung von/Beteiligung an DIN/ISO Standarddefinitionen für das Biobanking)*

Mitglieder der PL-B waren aktiv an der Erarbeitung/ Erstellung der Biobanken Norm (ISO-Norm 20387 „Biotechnologie – Biobanking – Allgemeine Anforderungen an das Biobanking“) mit, die Ende August 2018 veröffentlicht wurde.

PLB-1.7 Implementation of Quality Management measures for DIN/ISO biobanking certificate (Verwertung 7) – Implementierung von Qualitätsmanagement-Maßnahmen für DIN/ISO Biobanking-Zertifikate

Mitglieder der PL-B im Bereich Qualitätsmanagement waren an der Erstellung eines QM-Handbuches des German Biobank Nodes (GBN) beteiligt, welches die Grundlage für die Umsetzung der DIN/ISO Biobanknorm an den Standorten darstellt. Auch das in der German Biobank Alliance (GBA) etablierte System der „friendly“ Audits“ zur Umsetzung und Verbesserung lokaler Qualitätsmanagement Maßnahmen wurde für das DZL übernommen. Einzelne Mitglieder der PL-B sind inzwischen zu Auditoren ausgebildet.

PLB-1.8 Site specific teaching of scientists regarding specific biobanking issues (Verwertung 0) – standortspezifische Ausbildung von Wissenschaftlern in Bezug auf spezifische Probleme beim Biobanking

An den einzelnen Standorten wurden SOPs zur Probengewinnung erarbeitet und das medizinische Personal darin geschult. Inhalte der Schulungen waren die Themen Aufklärung/Einwilligung, Pseudonymisierung/Datenschutz und Qualitätssicherung bei Probengewinnung, Verarbeitung und Einlagerung.

TLRC spezifische Aktivitäten 2016-2020

In regelmäßigen, wöchentlichen Labormeetings wurden Änderungen an allen DZL-relevanten Abläufen, SOPs, Kohorten und Studien besprochen. Mit der Einführung des Probenverwaltungssystem „STARLIMS“ fanden zu Beginn umfassende Schulungen durch die Biomaterialbank Heidelberg (BMBH), im späteren Verlauf für alle neuen Mitarbeiter durch Marc Schneider statt. Im Rahmen der Zentralisierungskonzepte der deutschen Biobankenlandschaft (cBMBs, GBN, GBA) fanden regelmäßige persönliche und seit 2020 auch webbasierte Meetings statt. Das Biobank- und Laborpersonal nahm an Weiterbildungsmaßnahmen der German Biobank Alliance (GBA) teil. Unter anderem fanden hier Fortbildungen zur Aufarbeitung von Kryogewebe und der Isolierung von PBMCs statt. Außerdem wurden Fortbildungen zum Thema Probeversand per Luftpost (IATA) besucht. Darüber hinaus hat die Lungenbiobank bei mehreren Ringversuchen teilgenommen (DNA-/RNA-Isolierung aus Blut (2019), PBMC-Isolierung (2020) und Zählung, SARS-CoV-2 RNA-Isolation und PCR (2020).

PLB-1.9 Production of films, graphic materials and presentations for DZL educational purposes (internal website, optional also open for general public) (Verwertung 0,1) – Produktion von Film- und Grafikmaterialien und Präsentationen für DZL (Weiter-)Bildungsmaßnahmen (interne Website, optional auch für die Öffentlichkeit)

Hier wurde auf entsprechende Angebote des German Biobank Node (GBN) zurückgegriffen, die zeitgleich entwickelt wurden. So hat der GBN eine Online-Forum auf der Lernplattform ILIAS für technische AssistentInnen von Biobanken eingerichtet, die

einen fachlichen Austausch untereinander ermöglicht. Auch für den Bereich „Stakeholder-Engagement“ hat der GBN Empfehlungen für Biobanken erarbeitet, auf die im DZL zurückgegriffen wurde. Hierzu zählen u.a. das „Kommunikationstoolkit“ besteht aus einer Plakatserie und Flyern, die die Biobanken an ihren Standorten und in den Kliniken verwenden.

TLRC spezifische Aktivitäten 2016-2020

Informationsflyer des GBN (German Biobank Node) (Kampagne „Biobanken verstehen“) wurden für den Standort Thoraxklinik angepasst und liegt in der Klinik als Infomaterial für Patienten aus. Zusätzlich wurde ein Infobanner für die bessere Wahrnehmung des „Biobanking“ als Dauerausstellung im Foyer des Haupteinganges postiert. Auch DZL-Flyer und Flyer des Lungeninformationsdiensts wurden in der Vergangenheit an verschiedenen Standorten in der Thoraxklinik ausgelegt.

Die Webseite des TLRC wurde in **2020** neugestaltet. In diesem Zusammenhang wurden auch die Inhalte der Lungenbiobank überarbeitet.

PLB-1.10 TMF proposal: Development of data-interfaces for the use of the “Deutsches Biobankenregister” as a primary biospecimen catalogue – *Entwicklung eines Dateninterface zur Nutzung des Deutschen Biobankenregisters als primären Bioprobenkatalog:*

Um alle zum DZL gehörenden Biobanken oder Sammlungen auf einer externen Webseite (DZL-Homepage) als Probenkatalog sichtbar zu machen, sollte eine „Spiegelfunktion“ des Deutschen Biobankenregisters (DBR) implementiert werden. Anstelle der Schaffung neuer Kataloge und übergeordneter Dachstrukturen, in die vorhandene Patientenkollektive und Bioproben eingetragen werden müssen, sollte die bereits vorhandene Struktur des DBR genutzt und weiter ausgebaut werden. Hierzu wurde unter Federführung des DZL bei der TMF ein Projektantrag eingereicht. Dieser hat zum Ziel zu ermitteln, mit welchem Programmieraufwand und Kosten das DBR um die benötigten Funktionalitäten erweitert werden kann. Ein durchgeführter Code-Review ergab, dass die Erweiterungen prinzipiell möglich sind, allerdings einen recht hohen finanziellen Aufwand zur Folge haben. Da parallel Aktivitäten zur Anpassung des DBR an das europäische Biobankenregister (BBMRI Directory 2.0) liefen, wurden keine weiteren Aktivitäten seitens des DZL mehr unternommen. Im Jahr 2017 wurde das Deutsche Biobankenregister im Rahmen der europäischen Harmonisierung auf das vom BBMRI verwendete Molgenis-System umgestellt.

PLB-1.11 *Further harmonization of operating procedures and policies concerning equipment and storage among all DZGs (Verwertung 0, 7) – weitere Harmonisierung von OPs und Strategien bezüglich Geräten und Lagerung (von Proben) innerhalb der DZG*

Mitglieder der DZL-PL-B und -DM stimmen sich regelmäßig mit Vertreter*innen der derzeit geförderten DZGs sowie der TMF ab. Nach Erstellung eines ausführlichen Vergleichs der Infrastrukturen (Inhalt, Status) wurden Arbeitsgruppen für die Themen Ethik, Qualitätsmanagement und Kerndatensatz gegründet. Die Zusammenarbeit der DZGs im Bereich Öffentlichkeitsarbeit mündete in einer gemeinsamen Webseite sowie einem Journal.

Darüber hinaus ist die Plattform mit diversen nationalen Biobankstrukturen in Deutschland gut vernetzt. Vertreter der Plattform nehmen regelmäßig an den Treffen der TMF-AG Biomaterialbanken und AG-IT teil. Weiterhin besteht eine enge Anbindung an den GBN (German Biobank Node), vor allem im Bereich Qualitätsmanagement und IT. Einzelne DZL-Biobanken sind in der seit Mai 2017 operativ tätigen und vom GBN geleiteten German Biobank Alliance vertreten, deren Ziel es ist das Biobanking weiter zu vernetzen und den Austausch von Proben und Daten zu fördern.

TLRC spezifische Aktivitäten 2016-2020

Dr. Muley, Herr Firnkorn und Herr Senghas nahmen als Vertreter der Lungenbiobank bzw. der DZL-Plattform Biobanking an diversen DZG-Treffen zur Harmonisierung von Prozessen und Förderung der Vernetzung der DZGs teil.

Dr. Muley und Dr. Schneider nahmen regelmäßig an den (virtuellen) Treffen der AG Biomaterialbanken und dem Nationalen Biobankensymposium der TMF teil, um sich mit Partnerbiobanken auszutauschen und aktuelle Geschehnisse in der Biobankenlandschaft zu verfolgen.

Am Standort Heidelberg ist die Lungenbiobank stark vernetzt und Teil der Biomaterialbank Heidelberg (BMBH) und der akkreditierten NCT-Gewebebank. Auch hier fanden regelmäßige Treffen statt, um das Biobanking am Standort Heidelberg zu fördern. Seit 2017 ist die Lungenbiobank Teil der Deutschen Biobanken Allianz (GBA), die sich aus 11 zentralisierten Biobanken (cBMBs) gegründet hat. Die Lungenbiobank Heidelberg nimmt außerdem am Programm der „friendly audits“ der GBA teil.

PLB-2 Data Management

PLB-2.1 *Establishment of a DZL-wide, central data warehouse structure employing i2b2 as central software solution (Verwertung: 7) – Etablierung eines DZL-weiten, zentralen Data Warehouse mit i2b2 als zentraler Software-Lösung*

Die im Bereich Datenmanagement entwickelte zentrale DZL-Datawarehouse-Struktur auf Basis von i2b2 ist 2017 in den operativen Betrieb übergegangen. Nach und nach wurden

weitere Datenbanken, Register und Kohorten angebunden und eingespielte Daten wurden periodisch aktualisiert. Hierbei handelt es sich um einen dynamischen Prozess, der laufend verbessert wird. Anfang 2017 erhielten die DZL-PIs ihre Zugangsdaten, um Abfragen im Data Warehouse durchführen zu können.

PLB-2.2 *Complete annotation of all clinical parameters from different local registries with relevance to lung diseases (Verwertung 7) – vollständige Annotation aller klinischer Parameter aus verschiedenen lokalen Registern mit Relevanz für Lungenkrankheiten*

Parallel zur Integration neuer Datenbanken erfolgte eine stetige Weiterentwicklung bei der Harmonisierung der Datensätze und der Erweiterung des Minimaldatensatzes. Analog zu dem im Bereich Biobanking entwickelten einheitlichen Phänotypen- und Spezimenkatalog, wurde ein Katalog für klinische Parameter entwickelt. Diese Parameter wurden über entsprechende Codes mit standardisierten medizinischen Nomenklaturen wie LOINC, SNOMED, ICD-10, SPREC etc. verknüpft. Wenn dies nicht möglich war, wurden eigene Terminologie-Codes implementiert. Die Codes und Definition der klinischen Parameter, sowie die Codes der Phänotypen- und Spezimenliste wurden in einem Online Nachschlagewerk, dem Collaborative Metadata Repository (CoMetaR), hinterlegt. Mit Hilfe dieses Tools, das ebenfalls einer stetigen Weiterentwicklung unterliegt, können sich DZL-PIs zur Annotation und Zuordnung von Datenfeldern informieren und gegebenenfalls Anpassungen veranlassen.

TLRC spezifische Aktivitäten 2016-2020

Das TLRC hat sich hier v.a. bei der Erweiterung der LC und CF - Daten eingebracht (vergl. PLB-1.1)

PLB-2.3 *Integration of existing phenotyping tools and clinical registries as well as cohorts into the DZL data warehouse (Verwertung 7) – Integration vorhandener Phänotypisierungs-Werkzeuge und Kohorten in das DZL Data Warehouse*

Stand 01/2021 sind 39.400 Patienten im DZL Data Warehouse registriert. Die Anzahl verfügbarer Parameter beträgt 2.440.000. Die Datentiefe messen wir pro Datenquelle als die Anzahl unterschiedlicher Parameter, die übertragen werden. In Summe beträgt dieser Wert 2138.

PLB-2.4 *Integration of data banks of DZL-associated institutions (CAPNETZ, COSYCONET, PROGRESS) into the DZL data warehouse (Verwertung 7) – Integration von Datenbanken der DZL-assozierten Einrichtungen (CAPNETZ, COSYCONET, PROGRESS) in das DZL Data Warehouse*

Die unter **PLB-2.3** genannten Zahlen beinhalten auch Daten DZL-assoziierter Einrichtungen. Im Jahr 2018 wurden die Daten von ca. 11.900 Patienten der CAPNETZ-

Studie sowie ca. 2.700 Patienten der COSYCONET-Studie in das zentrale Data Warehouse integriert.

PLB-2.5 Integration of biospecimen availability per patient into the DZL data warehouse – Integration der Verfügbarkeit von Bioproben pro Patient in das DZL Data Warehouse

Zum Zeitpunkt 01/2021 enthält das DZL-Datawarehouse Daten von 26.000 Patienten mit Blutproben, 8.200 Patienten mit bronchoalveolärer Lavagen, 9.300 Patienten mit Lungengewebe, 700 Patienten mit Abstrichen und Bürstungen, 6.600 Patienten mit isolierten Zellen und 11.000 Patienten mit Urinproben.

TLRC spezifisch Aktivitäten 2016-2020: Siehe hierzu PLB-1.2

PLB-2.6 Integration of biomaterial-based omics data into data warehouse – Integration von biomaterial-basierten -Omics Daten in das DZL Data Warehouse

Aus der Plattform Biobanking und Datenmanagement heraus wurde die Etablierung einer „Omics Plattform“ (DZL integrative Omics Plattform, DIOP) initiiert. Im Herbst 2017 fand hierzu ein Auftakttreffen statt, bei dem Arbeitsfelder und Workpackages identifiziert und definiert wurden. Das WP 1 ‚DZL-weiter Survey‘ wurde 2019 abgeschlossen und auf dem DZL-Jahrestreffen und in unterschiedlichen Gremien vorgestellt. Dieses bildete die Grundlage für weitere DIOP-Aktivitäten in DZL 3.0. In 2019 wurden in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) erste (Prote-)Omics-Datensätze in das DZL-DWH eingespeist.

TLRC spezifisch Aktivitäten 2016-2020: Diese Erweiterung wurde unter Federführung des TLRC vorgenommen.

PLB-2.7 Linkage of imaging data to phenotyping data and results of biomaterial based research – Vernetzung von Bildgebungs- mit Phänotypisierungsdaten und den Ergebnissen aus Biomaterialien

Stand 01/2021 enthält das Data Warehouse Informationen zu durchgeführten bildgebenden Verfahren für ca. 20.000 Patienten (17.900 Patienten mit Radiographien, 7.100 Patienten mit CTs, 4.400 Patienten mit Bronchoskopien, 3.800 Patienten mit Magnetresonanzbildern, 3.000 Patienten mit Szintigraphien und 2300 Patienten mit PETs).

TLRC spezifisch Aktivitäten 2016-2020:

Ausgehend von den Arbeiten der Plattform Imaging (YACTA) wurden durch das TLRC ein Entwurf von 120 Konzepten zur näheren Beschreibung von Metadaten resultierend aus medizinischen Bildanalysen erstellt. Diese umfassen technische Parameter zur Beschreibung der Einstellungen des Bildgebungsverfahrens und weitere Parameter zur

Beschreibung der Ergebnisse angewandter Analyseverfahren für Atemwege und Parenchym. Erste Patientendaten wurden im Jahr 2020 bereits in das DZL-DWH hochgeladen.

PLB-2.8 *Site specific teaching of scientists regarding the use of the DZL data warehouse (basic algorithm only) – standortspezifische (Weiter-)Bildung von Wissenschaftlern zur Nutzung des DZL Data Warehouse (Grundlagen)*

Neben der Vorstellung des DZL-Datawarehouses auf den Jahrestreffen und Disease Area Meetings mit Hand-on Workshops, sowie Demonstration der Nutzung des DZL-DWH in lokalen Standort Seminaren, wurden verschiedene „Teaching“-Videos zur Nutzung des Datawarehouse erstellt und auf der Homepage des DZL eingestellt.

TLRC spezifisch Aktivitäten 2016-2020:

Vorstellung des DWH auf Nachwuchswissenschaftler Meetings, Retreats (LC) und lokalen Vorträgen (Thoraxklinik) sowie in Jahresmeeting-Workshops

PLB-2.9 *Data export on request and as specified within bylaws – auf Anfrage und Grundlage der Data Warehouse-Geschäftsordnung Datenexport*

und **PLB-2.10 *Data export to be used for Systems Medicine Analysis – Datenexport zur Nutzung für system-medizinische Analysen***

Im Rahmen von 4 Projekten wurden in den Jahren 2019 und 2020 5 Datenexporte durchgeführt. Diese umfassten ca. 10.300/10.500/300/500/9.400 Patienten. Für die Durchführung zweier dieser Projekte wurden standortübergreifende Datensätze angefordert.

PLB-2.11 *Development of web-based forms – Entwicklung web-basierter Formulare*

Das Formular zur Beantragung von Daten und/oder Biomaterial wurde als PDF auf der DZL Webseite veröffentlicht und kann dort digital ausgefüllt werden.

PLB-2.12 *Standardized reporting within DZL and outside – standardisierte Berichterstattung innerhalb und außerhalb des DZL*

Über den Fortschritt der Plattform wurde bei den DZL-Jahrestreffen und im Rahmen zweimonatlicher Telefonkonferenzen mit dem Board of Directors berichtet.

Plattform Imaging / Bildgebende Verfahren

PLI-1.2 Development and validation of Imaging Biomarkers / Definition of standardized imaging read-outs as endpoints or surrogates / Implementation of imaging biomarkers in prospective DZL-trials (Entwicklung und Validierung von Imaging Biomarker / Definition standardisierter Readouts als Endpunkte oder Ersatzendpunkte / Einsatz der Imaging Biomarker in prospektiven klinischen Studien des DZL)

Aus der TLRC Image-Datenbank wurden fast 600 CT-Datensätzen von COPD-Patienten bzw. Teilnehmern an einer Lungenkrebs-Screening-Studie mit Verläufen von ca. 180 Patienten mittels YACTA und LUFIT (UKHD und Thoraxklinik) sowie mittels IMBIO am DZL-Standort München automatisiert ausgewertet. Die visuelle Analyse eines Teils dieser Datensätze am DZL-Standort München wurde begonnen. Die lungenfunktionellen und klinischen Parameter dieser Patienten wurden zusammengestellt und verglichen. Analysen zu technischen Unterschieden der verschiedenen Softwares und zum Fortschreiten der COPD wurden erfolgreich publiziert:

Fully Automated Pulmonary Lobar Segmentation: Influence of Different Prototype Software Programs onto Quantitative Evaluation of Chronic Obstructive Lung Disease. Lim HJ, Weinheimer O, Wielpütz MO, Dinkel J, Hielscher T, Gompelmann D, Kauczor HU, Heussel CP. PLoS One. 2016 Mar 30;11(3):e0151498.

Quantitative CT detects progression in COPD patients with severe emphysema in a 3-month interval. Konietzke P, Wielpütz MO, Wagner WL, Wuennemann F, Kauczor HU, Heussel CP, Eichinger M, Eberhardt R, Gompelmann D, Weinheimer O. Eur Radiol. 2020 May;30(5):2502-2512.

Effect of smoking cessation on quantitative computed tomography in smokers at risk in a lung cancer screening population. Jobst BJ, Weinheimer O, Trauth M, Becker N, Motsch E, Groß ML, Tremper J, Delorme S, Eigentopf A, Eichinger M, Kauczor HU, Wielpütz MO. Eur Radiol. 2018 Feb;28(2):807-815.

Longitudinal airway remodeling in active and past smokers in a lung cancer screening population. Jobst BJ, Weinheimer O, Buschulte T, Trauth M, Tremper J, Delorme S, Becker N, Motsch E, Groß ML, Trotter A, Eichinger M, Kauczor HU, Wielpütz MO. Eur Radiol. 2019 Jun;29(6):2968-2980.

Des Weiteren war die PLI mit einem Antrag zum Thema "Characterisation of CT Radiomic Features in Lung Cancer Patients" zur Nutzung des DZL Data Warehouse im Jahr 2019 erfolgreich (Laufzeit bis 2021). Dies baut auf den Erfahrungen und Ergebnissen aus einem EU-Projekt (LUCINDA) zur datenbasierten Vorhersage der Dignität von Lungenrundherden auf.

Lung cancer prediction by Deep Learning to identify benign lung nodules. Heuvelmans MA, van Ooijen PMA, Ather S, Silva CF, Han D, Heussel CP, Hickes W, Kauczor HU, Novotny P, Peschl H,

Rook M, Rubtsov R, von Stackelberg O, Tsakok MT, Arteta C, Declerck J, Kadir T, Pickup L, Gleeson F, Oudkerk M. Lung Cancer. 2021 Jan 31;154:1-4.

PLI-2.2 Data-Integration /Datenintegration (Cosyconet, DZL trials, Prognosis)

Für die Jahre 2016 – 2020 wurden von der Thoraxklinik die Daten von MR-COPDII (82DZLS24A2) und ERT-BC (82DZLF14A2) in die TLRC Image Datenbank des Partners UKHD überführt.

III. Erfolgskontrollbericht

Bitte fügen Sie dem Schlussbericht einen kurzen Erfolgskontrollbericht bei, der nicht veröffentlicht wird und folgende Punkte enthalten muss:

1. Beitrag des Ergebnisses zu den förderpolitischen Zielen des Förderprogramms,

- Einbindung von über 240 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, Ärzten und Ärztinnen in das DZL-Netzwerk
- Beschäftigung von 525 Personen (344 VZÄ) aus DZL-Mitteln; hiervon 69 % weiblich
- Finanzierung von 21 Professuren und Nachwuchsgruppenleitungen; hiervon 44 % weiblich
- Kooperation zwischen 29 führenden deutschen Forschungseinrichtungen an fünf Standorten
- Über 700 Publikationen mit Impact-Faktor >10 und über 50 Patente aus DZL-mitfinanzierten Projekten
- Anbindung weiterer Institutionen, Kohorten und Register als assoziierte DZL-Partner (RKI, NAKO, Berliner Institut für Gesundheitsforschung (BIH), PROGNOSIS, ped-CAPNETZ, PROGRESS, COSYCONET)
- Assoziierung großer Thorax-Kliniken (ARCN, TLRC, CPC-M)
- Rekrutierung von international ausgewiesenen Wissenschaftlern aus dem In- und Ausland
- Erweiterung des internationalen Beirats, bestehend aus renommierten Wissenschaftlern, um einen Vertreter der Industrie
- Durchführung von Jahrestreffen mit bis zu 500 Lungenforschern
- Fortführung der Förderung aus kompetitiven Mitteln für frühe klinische Studien (*investigator initiated*) und Etablierung der Förderlinie zur Erstellung von Anträgen für solche Studien beim DZL und weiteren öffentlichen Förderern (BMBF, DFG).
- Beteiligung an mehr als 250 klinischen Studien der Phasen I – IV
- Ausbau der zentralen Daten-, Gewebe-, und Bilddatenbanken mit einheitlichen SOPs

- Einverständniserklärungen von bis dato >37.000 Patienten für Daten- und Biomaterialnutzung
- Integration erster Omics-Datensätze im Bereich Datenmanagement
- Etablierung periodischer Updates im DZL Data Warehouse
- Entwicklung eines *Broad Informed Consent* für pädiatrische Studien
- Aufbau der DZL Academy zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses mit entsprechenden Förder- und Fortbildungsveranstaltungen (in Präsenz und digital); Abschluss des Programms „Deutsch-Französische Lungenschule“; jährliche Munich International Autumn School for Respiratory Medicine (MIAS)
- Informationen für Patienten über den Lungeninformationsdienst des DZL (www.lungeninformationsdienst.de)
- Etablierung der stärkeren Vernetzung der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung und Beginn erster gemeinsamer Projekte im Bereich Öffentlichkeitsarbeit (Zeitschrift Synergie, Patientenbeteiligung, etc.) und Forschung (Bereich Medizinalchemie)
- Empfehlung des Wissenschaftsrats zur Institutionalisierung der DZG
- Erhalt des renommierten Balzan-Preises im Jahr 2019

Im Bereich der **Translation** (vom Forschungsergebnis zum Patienten) wurden in der zweiten Förderperiode exemplarisch folgende Ergebnisse erzielt:

- Entwicklung neuer pharmakologischer Ansätze (GATA-3-DNAzym) zur Behandlung von Asthma, COPD und Akutem Lungenversagen
- Maßgebliche Fortschritte in der Früherkennung und Behandlung von Säuglingen mit Mukoviszidose (CF)
- Identifizierung von Troponin I als Biomarker für die Vorhersage der Sterblichkeit bei COPD
- Identifizierung genetischer Marker für die Entstehung von Fibrose und deren Krankheitsverlauf (DPLD)
- Abbauprodukt aus Kollagen 4/Tumstatin als neuer potenzieller diagnostischer Serum-Biomarker für die Atemwegsverlegung bei Asthmapatienten identifiziert (AA)
- Nachweis der Reduktion negativer klinischer Ereignisse bei CTEPH bei Kombinationstherapie mit Ambrisentan und Tadalafil von Beginn an im Vergleich zur Monotherapie (PH)
- Nachweis der Zunahme der Anfälligkeit für *P. aeruginosa*-Infektionen durch Verringerung der Mikrobiomdiversität nach Antibiotikabehandlung (ALI)
- Nachweis der EML4-ALK Fusionsvariante V3 als Hochrisiko-Faktor für ALK+NSCLC Patienten, der mit akzelerierter Metastasierung, frühem Therapie-versagen unter

Tyrosinkinaseinhibitoren und Chemotherapie sowie kürzerem Gesamtüberleben einhergeht (LC).

- Wirkstoffe, die mTORC1 dauerhaft aktivieren und damit die Autophagie von therapieresistenten Tumorzellen hemmen, sind ein vielversprechender neuer Ansatz für Patienten mit Tumoren, deren Resistenz von mTOR abhängt (LC).
- Etablierung der Wach-ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) bei Lungen-erkrankungen im Endstadium (ELD)
- Entwicklung innovativer Wege zu einer implantierbaren Lunge (ELD)
- Anwendung neuer Bildgebungsverfahren am Menschen (PLI)
- Identifizierung neuer therapeutischer Targets in allen Krankheitsbereichen und Überführung in die vorklinische Testung
- Entwicklung neuer Zell- und Tiermodelle
- Etablierung neuer Patientenkohorten und -register
- Ausbau der Kooperationen mit der Industrie im Bereich der Plattform Imaging Durchführung verschiedener IITs mit Industriebeteiligung (z.B. GI Hope, Relief, GATA-3)

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

Krankheitsbereich COPD

- Entwicklung und Etablierung von interventionellen Verfahren des Lungenemphysems mit Überführung in die klinische Routine (COPD-3.3)
- Analyse der COSYCONET Kohorte und Identifikation eines prognostischen Parameters bei COPD Patienten (oxygeniertes Hämoglobin; COPD-F3)
- Evaluierung und Implementation neuer CT-Verfahrens zur Erfassung und Quantifizierung unterschiedlicher Phänotypen der COPD (Emphysem, chronische Bronchitis) zur Therapiesteuerung (COPD-F3).

Krankheitsbereich Zystische Fibrose (Mukoviszidose)

- Morpho-funktionelle MRT-Untersuchungen bei CF und COPD sind bei klinisch stabilen Patienten ebenfalls stabil reproduzierbar (CF-4.2).
- Kontrastmittelfreie MRT-Untersuchungen korrelieren mit dem funktionellen Defizit in der kontrastmittelgestützten MRT bei CF (CF-4.2).
- Automatisierte Quantifizierung der kontrastmittelgestützten Perfusions-MRT korreliert mit der Schweregrad der CF und COPD basierend auf der Spirometrie und dem MRT-Score (CF-4.2).

- Hypertrophierte Bronchialarterien treten in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere gemessen durch den MRT-Score auf, und können mittels MRT früh erkannt werden (CF-4.2).

Krankheitsbereich Interstitielle (diffuse parenchymatöse) Lungenerkrankung

- Identifizierung des Proteins NEDD4.2 als Kandidatengen für die Modulation der pulmonalen Inflammation sowie struktureller Veränderungen, welche zur Aufklärung molekularer Mechanismen und der Identifikation neuer therapeutischer Angriffspunkte beitragen werden und folglich Etablierung eines neuen Mausmodells für Lungenfibrose (DPLD-7.1).
- Identifikation der Heterogenität von Diagnostik und Therapie der akuten Exazerbation der Lungenfibrose sowie neuer Prognosefaktoren (DPLD-F2; DPLD-7.3)
- Etablierung neuer Biomarker bei IPF die Verlauf und ggf. Therapieansprechen prognostizieren können (DPLD-F2; DPLD-7.3)

Krankheitsbereich Lungenhochdruck (Pulmonale Hypertonie)

- Exosomale miRNA Regulation für das PAH-Gen *KLF2* beschrieben (PH-1.1; Sindi et al. 2020, Nat Com 11:1185).
- Identifikation eines miRNA Biomarkers der mit körperlicher Verbesserung einherging bei PAH Patienten nach einem niedrig dosierten Atem- und Bewegungstraining (PH-3.5; Grünig et al. 2018 Front Physiol 9:955).
- Erarbeitung eines ERS-Statements zu Rehabilitation bei PH Patienten (PH-3.5; Grünig et al. 2019, Eur Respir J 52:1800332).
- Etablierung des Heidelberg-spezifischen Trainingsprogrammes in 10 europäischen Ländern (PH-3.5; Grünig et al. 2020, Eur Heart J ehaa966).
- Experten Empfehlung für die Durchführung des spezifischen Trainingsprogrammes bei der Weltkonferenz für PH, welche in die nächsten Leitlinien zur Therapie der PH einfließen werden (PH-3.5; Galiè et al. 2019, Eur Respir J 53:801889).

Krankheitsbereich Lungenkrebs

- Die EML4-ALK Fusionsvariante V3 wurde als Hochrisiko-Faktor identifiziert. TP53 Mutationen und ALK-V3 wirken unabhängig und synergistisch (LC-F3).
- Longitudinale ctDNA Analysen mit kombinierter Profilerstellung verbessern das Monitoring und die Therapiesteuerung von EGFR+ und ALK+ Patienten (LC-F3).

- Ein longitudinales Monitoring der Glycodelin Serumkonzentration kann bei inoperablen Patienten in der klinischen Diagnostik eine Progression früher nachweisen als eine Bildgebung (LC-F2).
- Eisen und Häm in der Tumorumgebung prägen den Phänotyp der TAMs in Richtung M1-artigen proinflammatorischen TAMs und triggern die Zytokinproduktion (LC-3.4).

Plattform Biobank und Datenmanagement

Das **zentrale DZL-Datwarehouse** mit einem Patienten- und Bioprobenregister ist in den operativen Betrieb übergegangen. Parallel zur Integration neuer Datenbanken erfolgte eine stetige Weiterentwicklung bei der Harmonisierung der Datensätze und der Erweiterung des Minimaldatensatzes. Kernstück ist ein Online-Nachschlagewerk, das „Collaborative Metadata Repository“ (CoMetaR), in dem alle Codes und Definitionen der klinischen Parameter sowie die Codes der Phänotypen- und Spezimenliste hinterlegt wurden. DZL-PIs können sich so mit Hilfe standardisierter medizinischer Nomenklaturen wie LOINC, SNOMED, ICD-10, SPREC zur Annotation und Zuordnung von Datenfeldern informieren und gegebenenfalls Anpassungen veranlassen.

Folgende Ergebnisse sind spezifisch für die Plattform Biobank an der Thoraxklinik:

- Etablierung eines Consent-Management-System für die Broad-Consent- und IIT-Consent- Verwaltung im KIS der Thoraxklinik.
- Bis Mitte 2020 waren insgesamt 6781 Patientendaten des TLRC ins DZL DWH hochgeladen.
- Zwischen 2016 und 2020 wurden insgesamt 75 Projekte an allen DZL-Standorten mit Proben und/oder Daten aus der Lungenbiobank versorgt. Zusammengenommen wurden in diesen Projekten rund 3300 Proben aus 19 verschiedene Biomaterial-Arten verwendet.

Plattform Imaging /Bildgebende Verfahren

Ausgehend von den Arbeiten der Plattform Imaging (YACTA-Bildanalyse) wurden gemeinsam mit dem TLRC Datenmanagement ein Entwurf von 120 Konzepten zur näheren Beschreibung von Metadaten resultierend aus medizinischen Bildanalysen erstellt.

3. Fortschreibung des Verwertungsplans. Diese soll, soweit im Einzelfall zutreffend, Angaben zu folgenden Punkten enthalten (Geschäftsgeheimnisse brauchen nicht offenbart zu werden):

- *Erfindungen/Schutzrechtsanmeldungen und erteilte Schutzrechte (eigene oder andere, die in Anspruch genommen wurden), sowie deren standortbezogene Verwertung (Lizenzen u.a.) und erkennbare weitere Verwertungsmöglichkeiten*

Krankheitsbereich Pulmonale Hypertonie

PCT Nummer: WO2018/041959 A1; Patentregion Europa: EP17762088.7 und USA: Serial No 16/329,528): “Gene panel specific for pulmonary hypertension and its uses” (Erfinder: Prof. Dr. med. Ekkehard Grünig, PD Dr. Christina A. Eichstaedt, Dr. rer. nat. Katrin Hinderhofer)

- *Wirtschaftliche Erfolgsaussichten nach Projektende (mit Zeithorizont) - z.B. auch funktionale Vorteile, Nutzen für verschiedene Anwendergruppen am Standort Deutschland, Umsetzungs- und Transferstrategien (Angaben, soweit die Art des Vorhabens dies zulässt).*

Krankheitsbereich Pulmonale Hypertonie

Aktuelle Verhandlung mit Agilent Technologies zur Erwerbung von Lizenzrechten des PAH-Gen Panels (PH-3.5)

- *Wissenschaftliche und/oder technische Erfolgsaussichten nach Projektende (mit Zeithorizont) - u.a. wie die geplanten Ergebnisse in anderer Weise (z.B. für öffentliche Aufgaben, Datenbanken, Netzwerke, Transferstellen etc.) genutzt werden können. Dabei ist auch eine etwaige Zusammenarbeit mit anderen Forschungsstellen, Netzwerken oder Institutionen u.a. einzubeziehen*

Krankheitsbereich Pulmonale Hypertonie

Mitglied im International Consortium for Genetic Studies in PAH (PAH-ICON) zur genetischen und epigenetischen Charakterisierung von PAH-Patienten (PH-3.5).

- *Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit für eine mögliche notwendige nächste Phase bzw. die nächsten innovatorischen Schritte zur erfolgreichen Umsetzung und Verwertung der Ergebnisse*

Krankheitsbereich COPD

- Die Gewinnung und Auswertung der Exhalate wird weitergeführt, mit dem Ziel diese Methode langfristig in der klinischen Diagnostik bei unterschiedlichen Lungen-erkrankungen zu implementieren (COPD-2.3).
- Überführung der Verfahren zur endoskopischen Lungenvolumenreduktion (Ventile, Coils, Dampfablation) in die klinische Routine und Sicherstellung der Finanzierung in Abstimmung mit GBA. Einführung einer nationalen Qualitätskontrolle und nationales Register (COPD-3.1/3.2/3.3). Neuentwicklung und Prüfung neuer Verfahren für moderate COPD und chronische Bronchitis.
- Implementierung der körperlichen Aktivitätsprogramme in den klinischen Alltag und Weiterentwicklung der Methoden (COPD-5).
- Initiierung und Beginn der Erhebung einer nationale Emphysemkohorte (COPD-6.3).

Krankheitsbereich Zystische Fibrose (Mukoviszidose)

- Anwendung des CF-MRT-Scores für klinische Studien bei CF im Rahmen der Testung neuer Medikamentenentwicklungen Phase II und Phase III, in Kooperation mit entsprechenden Pharmaunternehmen. Rekrutierung in 2019 begonnen.
- Weiterentwicklung des T1 Mapping zur nicht-invasiven Bildgebung des Lungenfunktionsdefizits bei CF und COPD, weitere Kohortenmessungen sind erforderlich.
- Entwicklung von Verfahren basierend auf künstlicher Intelligenz zur vollständig automatisierten Bestimmung des MRT-Scores.

Krankheitsbereich Interstitielle (diffuse parenchymatöse) Lungenerkrankung

- Daten, die die Feasibility Studie zur akuten Exazerbation geliefert hat, sollten in eine klinische Phase III Studie zur Therapie der akuten Exazerbation münden.
- Die signifikant expandierte ILD Biobank wird in DZL3.0 Grundlage für wichtige Untersuchungen Biomaterialien liefern.
- Epidemiologische Registerdaten-Analysen werden einen wichtigen Beitrag zur Auswertung und Interpretation von Krankenkassendaten leisten.

Krankheitsbereich Lungenhochdruck (Pulmonale Hypertonie)

- Etablierung des Atem- und Bewegungstrainings in europäischen Zentren außerhalb von Deutschland – Erstmals Möglichkeit dieser Therapie-unterstützenden Maßnahme für europäischer PH-Patienten (PH-3.5).
- Beginn einer zweiten randomisierten, kontrollierten, europäischen Studie zu Atem- und Bewegungstraining bei PH Patienten mit Linksherzinsuffizienz, für die bisher keine spezifische PH-Therapie Verfügung steht - Rekrutierungsstart (Januar 2020; PH-3.5).

Krankheitsbereich Lungenkrebs

- Die Arbeiten aus LC-F3 bilden die Grundlage für die APB-Studie (NCT04318938). Der translationale Anteil beinhaltet die Exploration von Resistenzmechanismen in NGS-basierten Multiplexanalysen sowie die Erfassung des TP53 Mutationsstatus und der ALK-Fusionsvariante.
- Die Erkenntnisse aus der Kohorte mit sequentieller Biomaterialakquise (SBA), der Nachweis der Tumorerogenität, longitudinale ctDNA sowie Glycodelin Analysen für das Therapiemonitoring und die geringere Invasivität haben die Forschungsansätze in DZL 3.0 weniger auf Biopsien und vermehrt auf longitudinale Blutproben und die Analyse von PBMCs konzentriert.
- In DZL 2.0 wurden Forschungsarbeiten mit anderen Disease Areas gefördert. Der Inflammationsmarker SERPINA1 Gen / Alpha-1-Antitrypsin (AAT) Protein übernimmt eine aktive Rolle in der Pathogenese des NSCLC (DA COPD). In Bezug auf die Disease Area CF wurde die Forschung bezüglich des Einsatzes von Vektor-basiertem Gen-Editing vertieft. Beide Kooperationen werden weitergeführt.
- In DZL 2.0 wurden SOPs für die Etablierung von Air-Liquid-Interface Kulturen aus OP-Gewebe, die das Bronchialepithel in vitro modellieren, erstellt. Diese Expertise hat bereits zu neuen Kollaborationen geführt, wie mit der AG Grimm, Bioquant (Transfektion von Lungenzellen mit AAVs) und dem RKI (Behandlung der ALI-Kulturen mit Pathogenen der Risikogruppe 4).

Plattform Biobank und Datenmanagement

Die Entwicklungen in der Plattform Biobanking/Datenmanagement werden zukünftig von wissenschaftlichem Nutzen für das gesamte DZL sein. Der Zugriff auf Biomaterialien und klinische Daten aus den Bereichen aller Disease Areas stellt für die DZL-weite und darüber hinaus gehende Lungenforschung einen absoluten Mehrwert dar. Des Weiteren stellen die in der zweiten Förderperiode geleisteten Arbeiten im Bereich Datenmanagement und Datenharmonisierung einen wichtigen Schritt zur Vernetzung des Biobankings zwischen den DZGs und weiteren nationalen Biobank- und IT-Strukturen (z.B. TMF, GBN, MII, NUM) dar.

4. Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben (Kurzdarstellung einschließlich Konsequenzen für die Zielerreichung),

Keine

5. Präsentationsmöglichkeiten für mögliche Nutzer - z.B. Anwenderkonferenzen (Angaben, soweit die Art des Vorhabens dies zulässt)

Die Forschungsergebnisse des DZL haben zu zahlreichen hochrangigen Publikationen geführt und Eingang in Leitlinien gefunden (siehe Abschnitt „Inhalt und Ergebnisse“). Um die Nutzung unserer Forschungsergebnisse zu fördern, wurden sie auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt. Ein DZL International Symposium wurde im Jahr 2016 eigens dafür organisiert. Zahlreiche angemeldete Patente und Ergebnisse klinischer Studien bieten Anwendungsmöglichkeiten unserer Forschung zur Verbesserung von Prävention, Diagnostik und Therapie von Lungenerkrankungen. Einen konkreten Nutzer hatten auch Patienten, die an unseren, größtenteils gemeinsam mit dem Lungeninformationsdienst durchgeführten Informationsveranstaltungen entweder beispielsweise aus Anlass des fünfjährigen Bestehens des DZL an den Standorten oder während des DGP-Kongresses teilgenommen haben.

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

Der Zeitplan wurde im Wesentlichen eingehalten. Die Höhe der notwendig gewordenen Umwidmungen beliefen sich auf weniger als 20 % des Gesamtbudgets für Personal und Sachmittel.

Heidelberg, den 26.03.2021

Prof. Dr. med. Felix Herth

Anlage

Appendix 1 DZL Meilenstein- und Verwertungsplan

Appendix 2 Publikationen des DZL-Partners Thoraxklinik 2016 – 2020

Appendix 1 DZL Meilenstein-und Verwertungsplan
Krankheitsbereich COPD

	2016	2017	2018	2019	2020	VK
◆ project start; ◆ major milestone/project complete						
COPD-F1: Differential contribution of fibroblast subtypes to alveolarization and neo-alveolarization – exploitation for novel treatment concepts of BPD and COPD (COPD basic science flagship project)						
COPD-F1: Identification of relevant cell types for alveolarization and neo-alveolarization in COPD and BPD; mapping of signaling pathways in these cells and verification in human tissue samples; testing of novel therapeutic approaches (Verwertung: 1, 2)	◆					◆
ARCN: FZB						
CPC-M: HMGU						
CPC-M: KUM						
UGMLC: JLU						
UGMLC: MPI-BN						
COPD-F2: Role of soluble guanylate cyclase signaling in smoke-induced airway injury/emphysema and responsiveness to cGMP enhancing therapies (COPD translational flagship project)						
COPD-F2: Analysis of sGC regulation in CCSP-rtTAM2/LC1/floxed sGCβ1 mice after smoke exposure and in CSE exposed epithelial cells; clarification of the role of epithelial sGC/cGMP signaling in airway/alveolar epithelial homeostasis and smoke-induced injury; exploration of suitability for therapeutic intervention (Verwertung: 1, 2)	◆					◆
ARCN: CAU						
CPC-M: HMGU						
TLRC: RKU						
UGMLC: JLU						
UGMLC: UMR						
COPD-F3: Deep phenotyping of COPD using imaging and biomarker correlation (COPD clinical flagship project)						
COPD-F3: Review of imaging biomarkers to be used in clinical DZL trials, and complete 2nd round of CT/MRI	◆					◆

COPD-8 To perform early clinical trials (ARCN, BREATH, CPC-M, TLRC, UGMLC)*							
COPD-8.1: To perform early clinical trials in collaboration with partners from industry (e.g. GATA-3 from DA AA to COPD) (Verwertung: abhängig von der jeweiligen Studie)			◆				◆
COPD-8.2: To perform investigator-initiated early clinical trials using competitive funding by the DZL Clinical Trial Board (Verwertung: abhängig von der jeweiligen Studie)			◆				◆

* To be decided in competitive process

DZL- Meilenstein- und Verwertungsplan zu Cystischer Fibrose (CF)

	2016	2017	2018	2019	2020	VK
◆ project start; ◆ major milestone/project complete						
CF-F1. Evaluate alternative chloride channel SLC26A9 as a modifier and novel therapeutic target of cystic fibrosis (CF basic science flagship project)						
SLC26A9 in epithelial cell models will be studied; SLC26A9-deficient mice will be crossed with CF mouse models; initiation of genetic and functional studies in CF patients, preclinical studies in mouse models, genetic and functional studies in CF patients (Verwertung: 1, 3)	◆				◆	
BREATH: MHH						
TLRC: RKU						
CF-F2. Elucidation of the pathogenetic role of the microbial metagenome in cystic fibrosis (CF) lung disease (CF translational flagship project)						
Establishment of a pipeline for microbial metagenomics and technology implementation at all DZL sites; studies on relationship between the CF airways' microbial metagenome and CF lung disease including impact of standard antimicrobial therapy and topical therapy of the sinonasal niche (Verwertung: 1, 3)	◆				◆	
BREATH: MHH						
TLRC: RKU						
UGMLC: JLU						
CF-F3. Randomized, double-blind, controlled studies on safety and efficacy of preventive inhalation of hypertonic saline in infants with cystic fibrosis (PRESIS) (CF clinical flagship project)						
In total 40 infants with CF already finished the 52 week pilot trial, with multi-center validation of morpho-functional MRI and infant MBW completed; PRESIS phase II trial including open label extension; if phase II positive, phase III trial will be initiated. (Verwertung: 1, 3, 4)	◆				◆	
ARCN: UKSH HL						
BREATH: MHH						
TLRC: RKU						
UGMLC: JLU						

DZL- Meilenstein- und Verwertungsplan zu DPLD

	2016	2017	2018	2019	2020	VK
◆ project start; ◆ major milestone/project complete						
DPLD-F1: Cell-specific functional analysis of MUC5B genotypes in IPF (DPLD basic science flagship project)						
Characterization of MUC5B genotype-specific primary cell isolates (alveolar type II cells, fibroblasts), iPS cell generation and differentiation into epithelial cell lineages and lung organoids (Verwertung: 1,3)	◆					◆
BREATH: MHH, ITEM						
CPC-M: HMGU						
CPC-M: KUM						
CPC-M: ASK						
TLRC: Thoraxklinik						1
UGMLC: JLU						
DPLD-F2: Profiling peripheral biomarkers and inflammatory cell subsets in IPF (DPLD translational flagship project)						
Whole proteome sequencing of BAL and plasma and NGS of MDSCs and monocytes in IPF subjects, alongside with systems biology integration (Verwertung: 1,2,3,6)	◆					◆
ARCN: Ghd						
CPC-M: HMGU						
CPC-M: KUM						
CPC-M: ASK						
TLRC: Thoraxklinik						1
UGMLC: JLU						
DPLD-F3: Assessment of efficacy of pirfenidone in non-IPF DPLD (DPLD clinical flagship project)						
Prospective randomized controlled trial of oral pirfenidone vs placebo in patients with non-IPF lung fibrosis (collagen/vascular disease-LF, asbestos-induced LF, hypersensitivity pneumonia, fibrotic NSIP) (Verwertung: 1,4,5)	◆					◆
ARCN: Ghd						
BREATH: MHH						
CPC-M: KUM						
CPC-M: ASK						
TLRC: Thoraxklinik						1,4,5
UGMLC: JLU						
DPLD-1. Uniform unbiased patient biosampling and high-throughput analysis of tissues, cell populations and single cells of DPLD cohorts						
DPLD-1 Prospective biosampling, phenotypic characterization and profiling using genetics, epigenetics, genomics, and proteomics for biomarker development and patient (Verwertung: 1)	◆					◆

DZL-Meilenstein- und Verwertungsplan zu PH

	2016	2017	2018	2019	2020	VK
◆ project start ◆ major milestone/project complete						
PH-F1 Evaluation of Wnt/β-catenin mediated (fibro)-proliferative responses in Pulmonary Hypertension (PH) (PH basic science flagship project)						
Analysis of functional role and molecular targets of Wnt/ β -catenin signaling in experimental and human PH and RVH fibroblasts; investigation of Wnt/ β -catenin pathway contribution to the development of PH and RVH (Verwertung 1)	◆					◆
BREATH: MHH						
CPC-M: HMGU						
UGMLC: JLU						
UGMLC: MPI-BN						
PH-F2 Evaluation of MAPK Kinase inhibition as novel therapeutic strategy in Pulmonary Hypertension (PH) in preclinical models (PH translational flagship project)						
Analysis of p38 MAPK regulation with upstream and downstream signaling in experimental and human PH/RV hypertrophy; studies probing the role of p38 MAPK interference in experimental models and experimental and human cell culture systems (Verwertung 1, 2, 3)	◆					◆
BREATH: MHH						
CPC-M: HMGU						
CPC-M: KUM						
UGMLC: JLU						
PH-F3 Balloon pulmonary angioplasty (BPA) for patients with inoperable or persistent chronic thromboembolic pulmonary hypertension (PH clinical flagship project)						
Analysis of cumulative outcome data (survival, hemodynamics, exercise capacity, predefined criteria of clinical worsening, biomarkers) and case-control analysis; responder analysis based on long-term survival and predefined improvement criteria; randomized controlled study: medical treatment plus/minus BPA in inoperable CTEPH (Verwertung 1, 3, 4)	◆					◆
BREATH: MHH						
CPC-M: KUM						
UGMLC: JLU						
PH-1 Identification and characterization of key molecular and cellular players driving maladaptive vascular remodeling in PAH						
PH-1.1 RNAseq and DNA methylome analysis in lung vascular cells and blood samples from PAH patients to gain disease specific information (Verwertung 1)	◆					◆
BREATH: MHH						
UGMLC: MPI-BN						
TLRC: Thoraxklinik						1,2
PH-1.2 Exploration of the PAH Notch profile and evaluation of Notch inhibition as novel therapeutic strategy in PAH (Verwertung 1)	◆			◆		
UGMLC: MPI-BN						
PH-1.3 Profiling p38 MAP-kinase downstream of growth factors and inflammatory mediators in PAH (Verwertung 1)	◆			◆		

DZL-Meilenstein- und Verwertungsplan zu Lungenkrebs (LC)

	2016	2017	2018	2019	2020	VK
◆ project start; ◆ major milestone/project complete						
LC-F1. Unravelling mechanisms contributing to deregulated TGF-β signaling in lung cancer and the impact on therapy resistance (LC basic science flagship project)						
Mechanisms mediating BAMBI down-regulation and impact of p53 mutations and EGFR mutations on TGF-β signaling in preclinical models; Impact of TGF-β on LC progression and personalized treatment options to reduce therapy resistance (Verwertung: 1, 3)	◆					◆
ARCN: FZB						
ARCN: Ghd						
ARCN: UKSH KI						
CPC-M: KUM						
CPC-M: HMGU						
TLRC: DKFZ						
TLRC: Thoraxklinik						1
TLRC: RKU						
UGMLC: UMR						
LC-F2. Molecular mechanisms of epigenetic deregulation in lung cancer and its utility for clinical translation (LC translational flagship project)						
DNA methylation analysis in the <i>in vitro</i> environment model; selection of loci to be included into the diagnostic panel (genetic/epigenetic alterations) and appropriate assays; validation of the biomarker panel(s); unraveling mechanisms of epigenetic re-patterning mediated by gene mutations in epigenetic enzymes; joint data analyses (primary tissues, <i>in vitro</i> model system, clinical data) (Verwertung: 1, 2)	◆					◆
ARCN: UKSH KI						
ARCN: FZB						
ARCN: Ghd						
CPC-M: HMGU						
CPC-M: ASK						

BREATH: MHH																			
CPC-M: KUM																			
TLRC: RKU																			
TLRC: Thoraxklinik																			1
UGMLC: JLU																			

* competitive funds

DZL- Meilensteinplan zur Plattform Biobank (PLB)

	2016	2017	2018	2019	2020	VK
◆ project start; ◆ major milestone/project complete						
PLB-1 Biobanking						
PLB-1.1 Full implementation of a centralized, automated, pseudonymized patient and biospecimen registry	◆		◆			
ARCN						
BREATH						
CPC-M						
TLRC: Thoraxklinik						7
UGMLC: JLU, UMR						
PLB-1.2 Prospective sampling of biospecimens from all types of pulmonary patient cohorts in the frame of a DZL-wide, harmonized informed consent procedure (e.g. approximately 1000 BAL, 5000 blood and 3000 lung tissue samples)	◆				◆	
ARCN						
BREATH						
CPC-M						
TLRC: Thoraxklinik						7
UGMLC: JLU, UMR						
PLB-1.3 Integration and long-term storage of biospecimens of existing studies/collections	◆		◆			
ARCN						
BREATH						
CPC-M						
TLRC: Thoraxklinik						7
UGMLC: JLU, UMR						
PLB-1.4 Development and implementation of consent management procedures	◆		◆			
ARCN						
BREATH						

Appendix 2 Publikationen des DZL-Partners Thoraxklinik 2016 – 2020

2016

1. Annema J T, Vogiatzis I, Grgic A, Antoniou K, Stallberg B, Herth F F. Clinical highlights from Amsterdam. *ERJ Open Res*, 2016; **2**(3).
2. Bahmer T, Kirsten A M, Waschki B, Rabe K F, Magnussen H, Kirsten D, Gramm M, Hummler S, Brunnemer E, Kreuter M, Watz H. Clinical Correlates of Reduced Physical Activity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*, 2016; **91**(6): p. 497-502.
3. Bandorski D, Bogossian H, Ecke A, Wiedenroth C, Gruenig E, Benjamin N, Arlt M, Seeger W, Mayer E, Ghofrani A, Hoeltgen R, Gall H. Evaluation of the prognostic value of electrocardiography parameters and heart rhythm in patients with pulmonary hypertension. *Cardiol J*, 2016; **23**(4): p. 465-72.
4. Baroke E, Heussel C P, Warth A, Eichinger M, Oltmanns U, Palmowski K, Herth F J, Kreuter M. Pleuroparenchymal fibroelastosis in association with carcinomas. *Respirology*, 2016; **21**(1): p. 191-4.
5. Behr J, Bendstrup E, Crestani B, Gunther A, Olschewski H, Skold C M, Wells A, Wuyts W, Koschel D, Kreuter M, Wallaert B, Lin C Y, Beck J, Albera C. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*, 2016; **4**(6): p. 445-53.
6. Berendt J, Oechsle K, Thomas M, van Oorschot B, Schmitz A, Radbruch L, Simon S T, Gartner J, Thuss-Patience P, Schuler U S, Hense J, Gog C, Viehrig M, Mayer-Steinacker R, Stachura P, Stiel S, Ostgathe C. [State of integration of palliative care at Comprehensive Cancer Centers funded by German Cancer Aid]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2016; **141**(2): p. e16-23.
7. Bernhardt D, Adeberg S, Bozorgmehr F, Opfermann N, Hoerner-Rieber J, Repka M C, Kappes J, Thomas M, Bischoff H, Herth F, Heussel C P, Debus J, Steins M, Rieken S. Nine-year Experience: Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Disease Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*, 2016.
8. Bernhardt D, Bozorgmehr F, Adeberg S, Opfermann N, von Eiff D, Rieber J, Kappes J, Foerster R, König L, Thomas M, Debus J, Steins M, Rieken S. Outcome in patients with small cell lung cancer re-irradiated for brain metastases after prior prophylactic cranial irradiation. *Lung Cancer*, 2016; **101**: p. 76-81.
9. Bonella F, Kreuter M, Hagemeyer L, Neurohr C, Keller C, Kohlhaeufel M J, Müller-Quernheim J, Milger K, Prasse A, German Nintedanib Compassionate Use C. Insights from the German Compassionate Use Program of Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*, 2016; **92**(2): p. 98-106.
10. Boskamp T, Lachmund D, Oetjen J, Cordero Hernandez Y, Trede D, Maass P, Casadonte R, Kriegsmann J, Warth A, Dienemann H, Weichert W, Kriegsmann M. A new classification method for MALDI imaging mass spectrometry data acquired on formalin-fixed paraffin-embedded tissue samples. *Biochim Biophys Acta*, 2016.
11. Breitling L P, Saum K U, Schottker B, Holleczer B, Herth F J, Brenner H. Pneumonia in the Noninstitutionalized Older Population. *Dtsch Arztebl Int*, 2016; **113**(37): p. 607-614.
12. Brinker T J, Holzapfel J, Baudson T G, Sies K, Jakob L, Baumert H M, Heckl M, Cirac A, Suhre J L, Mathes V, Fries F N, Spielmann H, Rigotti N, Seeger W, Herth F, Groneberg D A, Raupach T, Gall H, Bauer C, Marek P, Batra A, Harrison C H, Taha L, Owczarek A, Hofmann F J, Thomas R, Mons U, Kreuter M. Photoaging smartphone app promoting poster campaign to reduce smoking prevalence in secondary schools: the Smokerface Randomized Trial: design and baseline characteristics. *BMJ Open*, 2016; **6**(11): p. e014288.

13. Chen L S, Baker T, Hung R J, Horton A, Culverhouse R, Hartz S, Saccone N, Cheng I, Deng B, Han Y, Hansen H M, Horsman J, Kim C, Rosenberger A, Aben K K, Andrew A S, Chang S C, Saum K U, Dienemann H, Hatsukami D K, Johnson E O, Pande M, Wrench M R, McLaughlin J, Skaug V, van der Heijden E H, Wampfler J, Wenzlaff A, Woll P, Zienolddiny S, Bickeboller H, Brenner H, Duell E J, Haugen A, Bruske I, Kiemeny L A, Lazarus P, Le Marchand L, Liu G, Mayordomo J, Risch A, Schwartz A G, Teare M D, Wu X, Wiencke J K, Yang P, Zhang Z F, Spitz M R, Amos C I, Bierut L J. Genetic Risk Can Be Decreased: Quitting Smoking Decreases and Delays Lung Cancer for Smokers With High and Low CHRNA5 Risk Genotypes - A Meta-Analysis. *EBioMedicine*, 2016; **11**: p. 219-226.
14. Colombi D, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Heussel C P, Sverzellati N, Silva M, Eichinger M, Kreuter M. Spontaneous Pneumomediastinum as a Potential Predictor of Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*, 2016; **92**(1): p. 25-33.
15. D'Andrea A, D'Alto M, Di Maio M, Vettori S, Benjamin N, Cocchia R, Argiento P, Romeo E, Di Marco G, Russo M G, Valentini G, Calabro R, Bossone E, Grunig E. Right atrial morphology and function in patients with systemic sclerosis compared to healthy controls: a two-dimensional strain study. *Clin Rheumatol*, 2016; **35**(7): p. 1733-42.
16. Dietrich C F, Janssen C, Herth F J. Endobronchial ultrasound elastography. *Endosc Ultrasound*, 2016; **5**(4): p. 233-8.
17. Dietz S, Schirmer U, Merce C, von Bubnoff N, Dahl E, Meister M, Muley T, Thomas M, Sultmann H. Low Input Whole-Exome Sequencing to Determine the Representation of the Tumor Exome in Circulating DNA of Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *PLoS One*, 2016; **11**(8): p. e0161012.
18. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, Weidenhammer J, Fischer C, Nechwatal R, Uiker S, Halank M, Olsson K, Seeger W, Gall H, Rosenkranz S, Wilkens H, Mertens D, Seyfarth H J, Opitz C, Ulrich S, Egenlauf B, Grunig E. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J*, 2016; **37**(1): p. 35-44.
19. Eichstaedt C A, Song J, Benjamin N, Harutyunova S, Fischer C, Grunig E, Hinderhofer K. EIF2AK4 mutation as "second hit" in hereditary pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*, 2016; **17**(1): p. 141.
20. Evans J D, Girerd B, Montani D, Wang X J, Galie N, Austin E D, Elliott G, Asano K, Grunig E, Yan Y, Jing Z C, Manes A, Palazzini M, Wheeler L A, Nakayama I, Satoh T, Eichstaedt C, Hinderhofer K, Wolf M, Rosenzweig E B, Chung W K, Soubrier F, Simonneau G, Sitbon O, Graf S, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Humbert M, Morrell N W. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med*, 2016; **4**(2): p. 129-37.
21. Firnkorn D, Merker S, Ganzinger M, Muley T, Knaup P. Unlocking Data for Statistical Analyses and Data Mining: Generic Case Extraction of Clinical Items from i2b2 and transSMART. *Stud Health Technol Inform*, 2016; **228**: p. 567-71.
22. Ghofrani H A, Grimminger F, Grunig E, Huang Y, Jansa P, Jing Z C, Kilpatrick D, Langleben D, Rosenkranz S, Menezes F, Fritsch A, Nikkho S, Humbert M. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*, 2016; **4**(5): p. 361-71.
23. Gompelmann D, Benjamin N, Kontogianni K, Herth F, Heussel C P, Hoffmann H, Eberhardt R. Clinical and radiological outcome following pneumothorax after endoscopic lung volume reduction with valves. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016; **11**: p. 3093-3099.

24. Gompelmann D, Eberhardt R, Schuhmann M, Valipour A, Shah P L, Herth F J, Kontogianni K. Lung Volume Reduction with Vapor Ablation in the Presence of Incomplete Fissures: 12-Month Results from the STEP-UP Randomized Controlled Study. *Respiration*, 2016; **92**(6): p. 397-403.
25. Gompelmann D, Herth F J. [Endoscopic interventions in pulmonology]. *Internist (Berl)*, 2016; **57**(8): p. 763-72.
26. Gompelmann D, Herth F J. Novel Technologies in Endoscopic Lung Volume Reduction. *Thorac Surg Clin*, 2016; **26**(2): p. 177-86.
27. Gompelmann D, Hofbauer T, Gerovasili V, Eberhardt R, Lim H J, Herth F, Heussel C P. Predictors of clinical outcome in emphysema patients with atelectasis following endoscopic valve therapy: A retrospective study. *Respirology*, 2016; **21**(7): p. 1255-61.
28. Gompelmann D, Lim H J, Eberhardt R, Gerovasili V, Herth F J, Heussel C P, Eichinger M. Predictors of pneumothorax following endoscopic valve therapy in patients with severe emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016; **11**: p. 1767-73.
29. Grunig E, Benjamin N, Kruger U, Kaemmerer H, Harutyunova S, Olsson K M, Ulrich S, Gerhardt F, Neurohr C, Sablotzki A, Halank M, Kabitz H J, Thimm G, Fliegel K G, Klose H. [General and supportive therapy of pulmonary arterial hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2016; **141**(S 01): p. S26-S32.
30. Grunig E, Benjamin N, Lange T J, Krueger U, Klose H, Neurohr C, Wilkens H, Halank M, Seyfarth H J, Held M, Traube A, Pernow M, Grover E R, Egenlauf B, Gerhardt F, Viethen T, Rosenkranz S. Safety, Tolerability and Clinical Effects of a Rapid Dose Titration of Subcutaneous Treprostinil Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Prospective Multi-Centre Trial. *Respiration*, 2016; **92**(6): p. 362-370.
31. Harbaum L, Renk E, Yousef S, Glatzel A, Luneburg N, Hennigs J K, Oqueka T, Baumann H J, Atanackovic D, Grunig E, Boger R H, Bokemeyer C, Klose H. Acute effects of exercise on the inflammatory state in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med*, 2016; **16**(1): p. 145.
32. Harzheim D, Serman D, Shah P L, Eberhardt R, Herth F J. Bronchoscopic Transparenchymal Nodule Access: Feasibility and Safety in an Endoscopic Unit. *Respiration*, 2016; **91**(4): p. 302-6.
33. Herth F J, Eberhardt R. Airway stent: what is new and what should be discarded. *Curr Opin Pulm Med*, 2016; **22**(3): p. 252-6.
34. Herth F J, Eberhardt R, Schuhmann M. Bronchoscopy in lung cancer: navigational modalities and their clinical use. *Expert Rev Respir Med*, 2016; **10**(8): p. 901-6.
35. Herth F J, Nitschmann S. [Bronchoscopic lung volume reduction in emphysema without collateral ventilation : STELVIO trial]. *Internist (Berl)*, 2016; **57**(7): p. 735-6.
36. Herth F J, Slebos D J, Rabe K F, Shah P L. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation. *Respiration*, 2016; **91**(3): p. 241-50.
37. Herth F J, Valipour A, Shah P L, Eberhardt R, Grah C, Egan J, Ficker J H, Wagner M, Witt C, Liebers U, Hopkins P, Gesierich W, Phillips M, Stanzel F, McNulty W H, Petermann C, Snell G, Gompelmann D. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med*, 2016; **4**(3): p. 185-93.
38. Hoepfer M M, Apitz C, Grunig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H, Kabitz H J, Kahler C, Klose H, Leuchte H, Ulrich S, Olsson K M, Distler O, Rosenkranz S, Ghofrani H A. [Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2016; **141**(S 01): p. S33-S41.
39. Hoffmann H, Gompelmann D, Heussel C P, Dienemann H, Eberhardt R. [Tracheobronchoplasty for Severe Diffuse Tracheomalacia]. *Zentralbl Chir*, 2016; **141** Suppl 1: p. S35-42.

40. Karch A, Vogelmeier C, Welte T, Bals R, Kauczor H U, Biederer J, Heinrich J, Schulz H, Glaser S, Holle R, Watz H, Korn S, Adaskina N, Biertz F, Vogel C, Vestbo J, Wouters E F, Rabe K F, Sohler S, Koch A, Jorres R A, Group C S. The German COPD cohort COSYCONET: Aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline. *Respir Med*, 2016; **114**: p. 27-37.
41. Kemp S V, Herth F J, Shah P L. Bullectomy: A Waste of Space or Room for Improvement? *Respiration*, 2016; **92**(4): p. 218-219.
42. Kim D W, Mehra R, Tan D S, Felip E, Chow L Q, Camidge D R, Vansteenkiste J, Sharma S, De Pas T, Riely G J, Solomon B J, Wolf J, Thomas M, Schuler M, Liu G, Santoro A, Sutradhar S, Li S, Szczudlo T, Yovine A, Shaw A T. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2016; **17**(4): p. 452-63.
43. Kolb C, Wetscherek A, Buzan M T, Werner R, Rank C M, Kachelrie M, Kreuter M, Dinkel J, Heuel C P, Maier-Hein K. Regional Lung Ventilation Analysis Using Temporally Resolved Magnetic Resonance Imaging. *J Comput Assist Tomogr*, 2016; **40**(6): p. 899-906.
44. Konstantinides S V, Barco S, Rosenkranz S, Lankeit M, Held M, Gerhardt F, Bruch L, Ewert R, Faehling M, Freise J, Ghofrani H A, Grunig E, Halank M, Heydenreich N, Hoepfer M M, Leuchte H H, Mayer E, Meyer F J, Neurohr C, Opitz C, Pinto A, Seyfarth H J, Wachter R, Zapf B, Wilkens H, Binder H, Wild P S. Late outcomes after acute pulmonary embolism: rationale and design of FOCUS, a prospective observational multicenter cohort study. *J Thromb Thrombolysis*, 2016; **42**(4): p. 600-9.
45. Koster T D, van Rikxoort E M, Huebner R H, Doellinger F, Klooster K, Charbonnier J P, Radhakrishnan S, Herth F J, Slebos D J. Predicting Lung Volume Reduction after Endobronchial Valve Therapy Is Maximized Using a Combination of Diagnostic Tools. *Respiration*, 2016; **92**(3): p. 150-7.
46. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, Greiner S, Grunig E, Hager A, Kohler T, Kozlik-Feldmann R, Kruck I, Lammers A, Mereles D, Meyer A, Meyer F J, Pabst S, Seyfarth H J, Sinning C, Sorichter S, Stahler G, Wilkens H, Held M. [Clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2016; **141**(S 01): p. S10-S18.
47. Kreuter M, Birring S S, Wijsenbeek M, Wapenaar M, Oltmanns U, Costabel U, Bonella F. [German Validation of the "King's Brief Interstitial Lung Disease (K-Bild) Health Status Questionnaire"]. *Pneumologie*, 2016; **70**(11): p. 742-746.
48. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Bruhwylter J, Oltmanns U, Muley T, Heussel C P, Warth A, Kolb M, Herth F J. Impact of Comorbidities on Mortality in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *PLoS One*, 2016; **11**(3): p. e0151425.
49. Kreuter M, Kirsten D, Bahmer T, Penzel R, Claussen M, Ehlers-Tenenbaum S, Muley T, Palmowski K, Eichinger M, Leider M, Herth F J, Rabe K F, Bittmann I, Warth A. Screening for Helicobacter pylori in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Lung Biopsies. *Respiration*, 2016; **91**(1): p. 3-8.
50. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer J R, Eberhardt W E, Zabeck H, Kollmeier J, Serke M, Frickhofen N, Reck M, Engel-Riedel W, Neumann S, Thomeer M, Schumann C, De Leyn P, Graeter T, Stamatis G, Griesinger F, Thomas M, investigators T. Three-Year Follow-Up of a Randomized Phase II Trial on Refinement of Early-Stage NSCLC Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and Pemetrexed versus Cisplatin and Vinorelbine (the TREAT Study). *J Thorac Oncol*, 2016; **11**(1): p. 85-93.
51. Kreuter M, Wijsenbeek M S, Vasakova M, Spagnolo P, Kolb M, Costabel U, Weycker D, Kirchgassler K U, Maher T M. Unfavourable effects of medically indicated oral anticoagulants on survival in idiopathic pulmonary fibrosis: methodological concerns. *Eur Respir J*, 2016; **48**(5): p. 1524-1526.

52. Kreuter M, Wijssenbeek M S, Vasakova M, Spagnolo P, Kolb M, Costabel U, Weycker D, Kirchgaessler K U, Maher T M. Unfavourable effects of medically indicated oral anticoagulants on survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2016; **47**(6): p. 1776-84.
53. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, Koschel D, Maher T M, Kolb M, Weycker D, Spagnolo P, Kirchgaessler K U, Herth F J, Costabel U. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med*, 2016; **4**(5): p. 381-9.
54. Kriegsmann M, Casadonte R, Kriegsmann J, Dienemann H, Schirmacher P, Hendrik Kobarg J, Schwamborn K, Stenzinger A, Warth A, Weichert W. Reliable Entity Subtyping in Non-small Cell Lung Cancer by Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization Imaging Mass Spectrometry on Formalin-fixed Paraffin-embedded Tissue Specimens. *Mol Cell Proteomics*, 2016; **15**(10): p. 3081-3089.
55. Lim H J, Weinheimer O, Wielputz M O, Dinkel J, Hielscher T, Gompelmann D, Kauczor H U, Heussel C P. Fully Automated Pulmonary Lobar Segmentation: Influence of Different Prototype Software Programs onto Quantitative Evaluation of Chronic Obstructive Lung Disease. *PLoS One*, 2016; **11**(3): p. e0151498.
56. Marien E, Meister M, Muley T, Gomez Del Pulgar T, Derua R, Spraggins J M, Van de Plas R, Vanderhoydonc F, Machiels J, Binda M M, Dehairs J, Willette-Brown J, Hu Y, Dienemann H, Thomas M, Schnabel P A, Caprioli R M, Lacal J C, Waelkens E, Swinnen J V. Phospholipid profiling identifies acyl chain elongation as a ubiquitous trait and potential target for the treatment of lung squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 2016; **7**(11): p. 12582-97.
57. Marra A M, Benjamin N, Eichstaedt C, Salzano A, Arcopinto M, Gargani L, M D A, Argiento P, Falsetti L, Di Giosia P, Isidori A M, Ferrara F, Bossone E, Cittadini A, Grunig E. Gender-related differences in pulmonary arterial hypertension targeted drugs administration. *Pharmacol Res*, 2016; **114**: p. 103-109.
58. Marra A M, Benjamin N, Ferrara F, Vriz O, D'Alto M, D'Andrea A, Stanzola A A, Gargani L, Cittadini A, Grunig E, Bossone E. Reference ranges and determinants of right ventricle outflow tract acceleration time in healthy adults by two-dimensional echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016.
59. Mascherbauer J, Grunig E, Halank M, Hohenforst-Schmidt W, Kammerlander A A, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, Ulrich S, Lang I M, Wargenau M, Frey R, Bonderman D. Evaluation of the pharmacodynamic effects of riociguat in subjects with pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction : Study protocol for a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr*, 2016; **128**(23-24): p. 882-889.
60. Olschewski A, Berghausen E M, Eichstaedt C A, Fleischmann B K, Grunig E, Grunig G, Hansmann G, Harbaum L, Hennigs J K, Jonigk D, Kubler W M, Kwapiszewska G, Pullamsetti S S, Stacher E, Weissmann N, Wenzel D, Schermuly R T. [Pathobiology, pathology and genetics of pulmonary hypertension: Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2016]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2016; **141**(S 01): p. S4-S9.
61. Oltmanns U, Palmowski K, Wielputz M, Kahn N, Baroke E, Eberhardt R, Wege S, Wiebel M, Kreuter M, Herth F J, Mall M A. Optical coherence tomography detects structural abnormalities of the nasal mucosa in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2016; **15**(2): p. 216-22.
62. Opitz C, Rosenkranz S, Ghofrani H A, Grunig E, Klose H, Olschewski H, Hoeper M. [ESC guidelines 2015 pulmonary hypertension: diagnosis and treatment]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2016; **141**(24): p. 1764-1769.
63. Opitz C F, Hoeper M M, Gibbs J S, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan J G, Scelsi L, D'Alto M, Olsson K M, Ulrich S, Scholtz W, Schulz U, Grunig E, Vizza C D, Staehler G, Bruch L, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum. *J Am Coll Cardiol*, 2016; **68**(4): p. 368-78.

64. Pecqueux M, Liebetrau I, Werft W, Dienemann H, Muley T, Pfannschmidt J, Mussle B, Rahbari N, Scholch S, Buchler M W, Weitz J, Reissfelder C, Kahlert C. A Comprehensive MicroRNA Expression Profile of Liver and Lung Metastases of Colorectal Cancer with Their Corresponding Host Tissue and Its Prognostic Impact on Survival. *Int J Mol Sci*, 2016; **17**(10).
65. Pfarr N, Stenzinger A, Penzel R, Warth A, Dienemann H, Schirmacher P, Weichert W, Endris V. High-throughput diagnostic profiling of clinically actionable gene fusions in lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer*, 2016; **55**(1): p. 30-44.
66. Piel S, Kreuter M, Herth F, Kauczor H U, Heussel C P. [Pulmonary granulomatous diseases and pulmonary manifestations of systemic granulomatous disease : Including tuberculosis and nontuberculous mycobacteriosis]. *Radiologe*, 2016; **56**(10): p. 874-884.
67. Pusterla O, Bauman G, Wielputz M O, Nyilas S, Latzin P, Heussel C P, Bieri O. Rapid 3D in vivo 1H human lung respiratory imaging at 1.5 T using ultra-fast balanced steady-state free precession. *Magn Reson Med*, 2016.
68. Reck M, Luft A, Szczesna A, Havel L, Kim S W, Akerley W, Pietanza M C, Wu Y L, Zielinski C, Thomas M, Felip E, Gold K, Horn L, Aerts J, Nakagawa K, Lorigan P, Pieters A, Kong Sanchez T, Fairchild J, Spigel D. Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2016.
69. Reck M, Thomas M, Kropf-Sanchen C, Mezger J, Socinski M A, Depenbrock H, Soldatenkova V, Brown J, Krause T, Thatcher N. Nectin4 antibody plus Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Therapy in Patients with Stage IV EGFR- Expressing Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: German Subgroup Data from an Open-Label, Randomized Controlled Phase 3 Study (SQUIRE). *Oncol Res Treat*, 2016; **39**(9): p. 539-47.
70. Rengier F, Worz S, Melzig C, Ley S, Fink C, Benjamin N, Partovi S, von Tengg-Kobligh H, Rohr K, Kauczor H U, Grunig E. Automated 3D Volumetry of the Pulmonary Arteries based on Magnetic Resonance Angiography Has Potential for Predicting Pulmonary Hypertension. *PLoS One*, 2016; **11**(9): p. e0162516.
71. Rieber J, Deeg A, Ullrich E, Foerster R, Bischof M, Warth A, Schnabel P A, Muley T, Kappes J, Heussel C P, Welzel T, Thomas M, Steins M, Dienemann H, Debus J, Hoffmann H, Rieken S. Outcome and prognostic factors of postoperative radiation therapy (PORT) after incomplete resection of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*, 2016; **91**: p. 41-7.
72. Riediger A L, Dietz S, Schirmer U, Meister M, Heinzmann-Groth I, Schneider M, Muley T, Thomas M, Sultmann H. Mutation analysis of circulating plasma DNA to determine response to EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy of lung adenocarcinoma patients. *Sci Rep*, 2016; **6**: p. 33505.
73. Rosenkranz S, Ghofrani H A, Grunig E, Klose H, Olschewski H, Opitz C, Hoeper M. [Pulmonary Hypertension: Cologne Consensus Conference 2016]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2016; **141**(24): p. 1778-1782.
74. Schneider M A, Muley T, Kahn N C, Warth A, Thomas M, Herth F J, Dienemann H, Meister M. Glycodelin is a potential novel follow-up biomarker for malignant pleural mesothelioma. *Oncotarget*, 2016; **7**(44): p. 71285-71297.
75. Schneider T, Hoffmann H, Dienemann H, Herpel E, Heussel C P, Enk A H, Ring S, Mahnke K. Immune Response After Radiofrequency Ablation and Surgical Resection in Nonsmall Cell Lung Cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2016; **28**(2): p. 585-592.
76. Schuette W, Dietel M, Thomas M, Eberhardt W, Griesinger F, Zirrgiebel U, Radke S, Schirmacher P. [Exon-dependent Subgroup-analysis of the Non-interventional REASON-Study: PFS and OS in EGFR-mutated NSCLC Patients Treated with Gefitinib or Chemotherapy]. *Pneumologie*, 2016; **70**(8): p. 514-21.

77. Schuette W, Eberhardt W E, Waller C, Schirmacher P, Dietel M, Zirrgiebel U, Radke S, Thomas M. [Subgroup Analysis of the Non-interventional REASON Study: PFS and OS According to Age, Smoking History, Gender, and Histology in NSCLC Patients Treated with Gefitinib or Chemotherapy]. *Pneumologie*, 2016; **70**(9): p. 579-88.
78. Sciruba F C, Criner G J, Strange C, Shah P L, Michaud G, Connolly T A, Deslee G, Tillis W P, Delage A, Marquette C H, Krishna G, Kalhan R, Ferguson J S, Jantz M, Maldonado F, McKenna R, Majid A, Rai N, Gay S, Dransfield M T, Angel L, Maxfield R, Herth F J, Wahidi M M, Mehta A, Slebos D J, Group R S R. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2016; **315**(20): p. 2178-89.
79. Shah P L, Gompelmann D, Valipour A, McNulty W H, Eberhardt R, Grah C, Egan J, Ficker J H, Wagner M, Witt C, Liebers U, Hopkins P, Gesierich W, Phillips M, Stanzel F, Petermann C, Strange C, Snell G, Herth F J. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *Lancet Respir Med*, 2016; **4**(9): p. e44-5.
80. Skowasch D, Fertl A, Schwick B, Schafer H, Hellmann A, Herth F J, Investigators L S. A Long-Term Follow-Up Investigation of Endobronchial Valves in Emphysema (the LIVE Study): Study Protocol and Six-Month Interim Analysis Results of a Prospective Five-Year Observational Study. *Respiration*, 2016; **92**(2): p. 118-26.
81. Song J, Eichstaedt C A, Viales R R, Benjamin N, Harutyunova S, Fischer C, Grunig E, Hinderhofer K. Identification of genetic defects in pulmonary arterial hypertension by a new gene panel diagnostic tool. *Clin Sci (Lond)*, 2016; **130**(22): p. 2043-2052.
82. Sparla A, Flach-Vorgang S, Villalobos M, Krug K, Kamradt M, Coulibaly K, Szecsenyi J, Thomas M, Gusset-Bahrer S, Ose D. Individual difficulties and resources - a qualitative analysis in patients with advanced lung cancer and their relatives. *Patient Prefer Adherence*, 2016; **10**: p. 2021-2029.
83. Valipour A, Slebos D J, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker J H, Petermann C, Hubner R H, Stanzel F, Eberhardt R, Team I S. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016; **194**(9): p. 1073-1082.
84. Wahidi M M, Herth F, Yasufuku K, Shepherd R W, Yarmus L, Chawla M, Lamb C, Casey K R, Patel S, Silvestri G A, Feller-Kopman D J. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2016; **149**(3): p. 816-35.
85. Warth A, Endris V, Stenzinger A, Penzel R, Harms A, Duell T, Abdollahi A, Lindner M, Schirmacher P, Muley T, Dienemann H, Fink L, Morresi-Hauf A, Pfarr N, Weichert W. Genetic changes of non-small cell lung cancer under neoadjuvant therapy. *Oncotarget*, 2016; **7**(20): p. 29761-9.
86. Warth A, Korner S, Penzel R, Muley T, Dienemann H, Schirmacher P, von Knebel-Doeberitz M, Weichert W, Kloor M. Microsatellite instability in pulmonary adenocarcinomas: a comprehensive study of 480 cases. *Virchows Arch*, 2016; **468**(3): p. 313-9.
87. Warth A, Muley T, Harms A, Hoffmann H, Dienemann H, Schirmacher P, Weichert W. Clinical Relevance of Different Papillary Growth Patterns of Pulmonary Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2016; **40**(6): p. 818-26.
88. Weichert W, Kossakowski C, Harms A, Schirmacher P, Muley T, Dienemann H, Warth A. Proposal of a prognostically relevant grading scheme for pulmonary squamous cell carcinoma. *Eur Respir J*, 2016; **47**(3): p. 938-46.
89. Wielputz M O, Eichinger M, Biederer J, Wege S, Stahl M, Sommerburg O, Mall M A, Kauczor H U, Puderbach M. Imaging of Cystic Fibrosis Lung Disease and Clinical Interpretation. *Rofo*, 2016; **188**(9): p. 834-45.

90. Wiskemann J, Hummler S, Diepold C, Keil M, Abel U, Steindorf K, Beckhove P, Ulrich C M, Steins M, Thomas M. POSITIVE study: physical exercise program in non-operable lung cancer patients undergoing palliative treatment. *BMC Cancer*, 2016; **16**(1): p. 499.
91. Yin Y, Eberhardt R, Wang X B, Wang Q Y, Kang J, Herth F J, Hou G. Semi-Rigid Thoracoscopic Punch Biopsy Using a Hybrid Knife with a High-Pressure Water Jet for the Diagnosis of Pleural Effusions. *Respiration*, 2016; **92**(3): p. 192-6.

2017

92. Bahmer T, Kirsten A M, Waschki B, Rabe K F, Magnussen H, Kirsten D, Gramm M, Hummler S, Brunnemer E, Kreuter M, Watz H. Prognosis and longitudinal changes of physical activity in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*, 2017; **17**(1): p. 104.
93. Behr J, Gunther A, Kreuter M, Koschel D, Prasse A, Pfeifer M, Costabel U. [Expert Knowledge and Supporting Advice for the Clinical Use of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis]. *Pneumologie*, 2017; **71**(9): p. 567-579.
94. Behr J, Neuser P, Prasse A, Kreuter M, Rabe K, Schade-Brittinger C, Wagner J, Gunther A. Exploring efficacy and safety of oral Pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF) - a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, phase II trial. *BMC Pulm Med*, 2017; **17**(1): p. 122.
95. Bernhardt D, Adeberg S, Bozorgmehr F, Opfermann N, Hoerner-Rieber J, König L, Kappes J, Thomas M, Herth F, Heussel C P, Warth A, Debus J, Steins M, Rieken S. Outcome and prognostic factors in patients with brain metastases from small-cell lung cancer treated with whole brain radiotherapy. *J Neurooncol*, 2017; **134**(1): p. 205-212.
96. Bernhardt D, Adeberg S, Bozorgmehr F, Opfermann N, Hoerner-Rieber J, Repka M C, Kappes J, Thomas M, Bischoff H, Herth F, Heussel C P, Debus J, Steins M, Rieken S. Nine-year Experience: Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Disease Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*, 2017; **18**(4): p. e267-e271.
97. Bernhardt D, Adeberg S, Bozorgmehr F, Opfermann N, Horner-Rieber J, König L, Kappes J, Thomas M, Unterberg A, Herth F, Heussel C P, Warth A, Debus J, Steins M, Rieken S. Outcome and prognostic factors in single brain metastases from small-cell lung cancer. *Strahlenther Onkol*, 2017.
98. Boskamp T, Lachmund D, Oetjen J, Cordero Hernandez Y, Trede D, Maass P, Casadonte R, Kriegsmann J, Warth A, Dienemann H, Weichert W, Kriegsmann M. A new classification method for MALDI imaging mass spectrometry data acquired on formalin-fixed paraffin-embedded tissue samples. *Biochim Biophys Acta*, 2017; **1865**(7): p. 916-926.
99. Bugalho A, de Santis M, Slubowski A, Rozman A, Eberhardt R. Trans-esophageal endobronchial ultrasound-guided needle aspiration (EUS-B-NA): A road map for the chest physician. *Rev Port Pneumol (2006)*, 2017.
100. Buzan M T A, Wetscherek A, Heussel C P, Kreuter M, Herth F J, Warth A, Kauczor H U, Pop C M, Dinkel J. Texture analysis using proton density and T2 relaxation in patients with histological usual interstitial pneumonia (UIP) or nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). *PLoS One*, 2017; **12**(5): p. e0177689.
101. Christopoulos P, Engel-Riedel W, Grohe C, Kropf-Sanchen C, von Pawel J, Gutz S, Kollmeier J, Eberhardt W, Ukena D, Baum V, Nimmrich I, Sieder C, Schnabel P A, Serke M, Thomas M. Everolimus with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment for metastatic large-cell neuroendocrine lung carcinoma: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol*, 2017; **28**(8): p. 1898-1902.

102. Christopoulos P, Thomas M. A mighty oak in the rapidly expanding field of checkpoint inhibition for NSCLC. *J Thorac Dis*, 2017; **9**(3): p. E292-E294.
103. Ciuleanu T E, Ahmed S, Kim J H, Mezger J, Park K, Thomas M, Chen J, Poondru S, VanTornout J M, Whitcomb D, Blackhall F. Randomised Phase 2 study of maintenance linsitinib (OSI-906) in combination with erlotinib compared with placebo plus erlotinib after platinum-based chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*, 2017; **117**(6): p. 757-766.
104. Costa da Silva M, Breckwoldt M O, Vinchi F, Correia M P, Stojanovic A, Thielmann C M, Meister M, Muley T, Warth A, Platten M, Hentze M W, Cerwenka A, Muckenthaler M U. Iron Induces Anti-tumor Activity in Tumor-Associated Macrophages. *Front Immunol*, 2017; **8**: p. 1479.
105. de Castro J, Tagliaferri P, de Lima V C C, Ng S, Thomas M, Arunachalam A, Cao X, Kothari S, Burke T, Myeong H, Grattan A, Lee D H. Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PivOTAL study. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2017; **26**(6).
106. Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, Bollmann T, Halank M, Winkler J, Hellmich M, Grunig E, Olschewski H, Ewert R, Rosenkranz S. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart*, 2017; **103**(10): p. 774-782.
107. Dutau H, Breen D, Bugalho A, Dalar L, Daniels J, Dooms C, Eberhardt R, Ek L, Encheva M, Febvre M, Hackl M, Marran S, Papai-Szekely Z, Perch M, Roglic M, Rosell A, Rozman A, Shah P L, Simon M, Szlubowski A, Stratakos G, Sundset A, Uibu T, Von Garnier C, Zaric B, Zdraveska M, Zuccatosta L, Bokan D, Arshad Husain S, Bilaceroglu S, Gasche-Soccal P, Gasparini S, Herth F J F, Munavvar M. Current Practice of Airway Stenting in the Adult Population in Europe: A Survey of the European Association of Bronchology and Interventional Pulmonology (EABIP). *Respiration*, 2017.
108. Eberhardt R. Endobronchial valve placement in emphysema: When is it lung volume reduction? *Respirology*, 2017.
109. Eichstaedt C A, Song J, Viales R R, Pan Z, Benjamin N, Fischer C, Hoepfer M M, Ulrich S, Hinderhofer K, Grunig E. First identification of Kruppel-like factor 2 mutation in heritable pulmonary arterial hypertension. *Clin Sci (Lond)*, 2017; **131**(8): p. 689-698.
110. Enderle Y, Witt L, Wilkens H, Grunig E, Haefeli W E, Burhenne J. Simultaneous quantification of endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase 5 inhibitors currently used in pulmonary arterial hypertension. *J Pharm Biomed Anal*, 2017; **143**: p. 291-298.
111. Ewert R, Richter M J, Steringer-Mascherbauer R, Grunig E, Lange T J, Opitz C F, Warnke C, Ghofrani H A. Intravenous treprostinil infusion via a fully implantable pump for pulmonary arterial hypertension. *Clin Res Cardiol*, 2017; **106**(10): p. 776-783.
112. Fahndrich S, Biertz F, Karch A, Kleibrink B, Koch A, Teschler H, Welte T, Kauczor H U, Janciauskiene S, Jorres R A, Greulich T, Vogelmeier C F, Bals R, investigators C. Cardiovascular risk in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Res*, 2017; **18**(1): p. 171.
113. Galie N, Grimminger F, Grunig E, Hoepfer M M, Humbert M, Jing Z C, Keogh A M, Langleben D, Rubin L J, Fritsch A, Davie N, Ghofrani H A. Comparison of hemodynamic parameters in treatment-naive and pre-treated patients with pulmonary arterial hypertension in the randomized phase III PATENT-1 study. *J Heart Lung Transplant*, 2017; **36**(5): p. 509-519.
114. Gautschi O, Milia J, Filleron T, Wolf J, Carbone D P, Owen D, Camidge R, Narayanan V, Doebele R C, Besse B, Remon-Masip J, Janne P A, Awad M M, Peled N, Byoung C C, Karp D D, Van Den Heuvel M, Wakelee H A, Neal J W, Mok T S K, Yang J C H, Ou S I, Pall G, Froesch P, Zalcman G, Gandara D R, Riess J W, Velcheti V, Zeidler K, Diebold J, Fruh M, Michels S, Monnet I, Popat S, Rosell R, Karachaliou N, Rothschild S I, Shih J Y, Warth A, Muley T, Cabillic

- F, Mazieres J, Drilon A. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. *J Clin Oncol*, 2017; **35**(13): p. 1403-1410.
115. Gompelmann D, Sarmand N, Herth F J. Interventional pulmonology in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*, 2017; **23**(3): p. 261-268.
116. Grunig E, Ohnesorge J, Benjamin N, Burhenne J, Enderle Y, Egenlauf B, Fischer C, Harutyunova S, Huppertz A, Klose H, Haefeli W E. Plasma Drug Concentrations in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension on Combination Treatment. *Respiration*, 2017; **94**(1): p. 26-37.
117. Guo M, Tomoshige K, Meister M, Muley T, Fukazawa T, Tsuchiya T, Karns R, Warth A, Fink-Baldauf I M, Nagayasu T, Naomoto Y, Xu Y, Mall M A, Maeda Y. Gene signature driving invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. *EMBO Mol Med*, 2017; **9**(4): p. 462-481.
118. Haun M W, Estel S, Rucker G, Friederich H C, Villalobos M, Thomas M, Hartmann M. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; **6**: p. CD011129.
119. Herpel E, Rieker R J, Dienemann H, Muley T, Meister M, Hartmann A, Warth A, Agaimy A. SMARCA4 and SMARCA2 deficiency in non-small cell lung cancer: immunohistochemical survey of 316 consecutive specimens. *Ann Diagn Pathol*, 2017; **26**: p. 47-51.
120. Herth F J F. Bronchoscopy and bleeding risk. *Eur Respir Rev*, 2017; **26**(145).
121. Herth F J F, Schuhmann M. Computed Tomography: The Better Pulmonologist? *Respiration*, 2017; **94**(4): p. 331-333.
122. Herth F J F, Slebos D J, Criner G J, Shah P L. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation - Update 2017. *Respiration*, 2017; **94**(4): p. 380-388.
123. Hoepfer M M, Ghofrani H A, Grunig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*, 2017; **114**(5): p. 73-84.
124. Hoepfer M M, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt C A, Spiesshoefer J, Benjamin N, Olsson K M, Meyer K, Vizza C D, Vonk-Noordegraaf A, Distler O, Opitz C, Gibbs J S R, Delcroix M, Ghofrani H A, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S, Grunig E. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*, 2017; **50**(2).
125. Hoepfer M M, Simonneau G, Corris P A, Ghofrani H A, Klinger J R, Langleben D, Naeije R, Jansa P, Rosenkranz S, Scelsi L, Grunig E, Vizza C D, Chang M, Colorado P, Meier C, Busse D, Benza R L. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J*, 2017; **50**(3).
126. Hoffmann H, Heussel C P, Eichhorn M. [Screening for Lung Cancer: Current Status]. *Zentralbl Chir*, 2017; **142**(S 01): p. S11-S16.
127. Horner-Rieber J, Bernhardt D, Dern J, König L, Adeberg S, Paul A, Heussel C P, Kappes J, Hoffmann H, Herth F J P, Debus J, Warth A, Rieken S. Histology of non-small cell lung cancer predicts the response to stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol*, 2017; **125**(2): p. 317-324.
128. Horner-Rieber J, Dern J, Bernhardt D, König L, Adeberg S, Verma V, Paul A, Kappes J, Hoffmann H, Debus J, Heussel C P, Rieken S. Parenchymal and Functional Lung Changes after Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer-Experiences from a Single Institution. *Front Oncol*, 2017; **7**: p. 215.
129. Jabs J, Zickgraf F M, Park J, Wagner S, Jiang X, Jechow K, Kleinheinz K, Toprak U H, Schneider M A, Meister M, Spaich S, Sutterlin M, Schlesner M, Trumpp A, Sprick M, Eils R, Conrad C. Screening drug effects in patient-derived cancer cells links organoid responses to genome alterations. *Mol Syst Biol*, 2017; **13**(11): p. 955.
130. Johannson K A, Strambu I, Ravaglia C, Grutters J C, Valenzuela C, Mogulkoc N, Luppi F, Richeldi L, Wells A U, Vancheri C, Kreuter M, Erice I L D W G. Antacid therapy in idiopathic

- pulmonary fibrosis: more questions than answers? *Lancet Respir Med*, 2017; **5**(7): p. 591-598.
131. Kahn N, Andrianopoulos V, Mekov E, Herth F J F. ERS International Congress 2017: a peek of outstanding abstracts from the clinical assembly. *J Thorac Dis*, 2017; **9**(Suppl 16): p. S1526-S1531.
132. Kahn N, Fregonese L, Barrecheguren M, Franssen F M E, Grgic A, Gompelmann D, Bibaki E, Antoniou K M, Kocks J W H, Pinnock H, Herth F. Clinical highlights from the 2016 European Respiratory Society International Congress. *ERJ Open Res*, 2017; **3**(2).
133. Kauczor H U, Heussel C P, von Stackelberg O. Time to take CT screening to the next level? *Eur Respir J*, 2017; **49**(4).
134. Kazdal D, Harms A, Endris V, Penzel R, Kriegsmann M, Eichhorn F, Muley T, Stenzinger A, Pfarr N, Weichert W, Warth A. Prevalence of somatic mitochondrial mutations and spatial distribution of mitochondria in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*, 2017; **117**(2): p. 220-226.
135. Kemp S V, Slebos D J, Kirk A, Kornaszewska M, Carron K, Ek L, Broman G, Hillerdal G, Mal H, Pison C, Briault A, Downer N, Darwiche K, Rao J, Hubner R H, Ruwwe-Glosenkamp C, Trosini-Desert V, Eberhardt R, Herth F J, Derom E, Malfait T, Shah P L, Garner J L, Ten Hacken N H, Fallouh H, Leroy S, Marquette C H, * T S T. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med*, 2017; **196**(12): p. 1535-1543.
136. Kerr K M, Dafni U, Schulze K, Thunnissen E, Bubendorf L, Hager H, Finn S, Biernat W, Vliegen L, Losa J H, Marchetti A, Cheney R, Warth A, Speel E J, Blackhall F, Monkhorst K, Jantus Lewintre E, Tischler V, Clark C, Bertran-Alamillo J, Meldgaard P, Gately K, Wrona A, Vandenberghe P, Felip E, De Luca G, Savic S, Muley T, Smit E F, Dingemans A C, Priest L, Baas P, Camps C, Weder W, Polydoropoulou V, Geiger T R, Kammler R, Sumiyoshi T, Molina M A, Shames D S, Stahel R A, Peters S, Consortium E L. Prevalence and clinical association of gene mutations through Multiplex Mutation Testing in patients with NSCLC: Results from the ETOP Lungscape Project. *Ann Oncol*, 2017.
137. Keusch S, Turk A, Saxer S, Ehlken N, Grunig E, Ulrich S, On Behalf Of The Swiss Society Of Pulmonary H. Rehabilitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Swiss Med Wkly*, 2017; **147**: p. w14462.
138. Kim N H, D'Armini A M, Grimminger F, Grunig E, Hoepfer M M, Jansa P, Mayer E, Neurohr C, Simonneau G, Torbicki A, Wang C, Fritsch A, Davie N, Ghofrani H A. Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*, 2017; **103**(8): p. 599-606.
139. Kontogianni K, Gerovasili V, Gompelmann D, Schuhmann M, Hoffmann H, Heussel C P, Herth F J, Eberhardt R. Coil therapy for patients with severe emphysema and bilateral incomplete fissures - effectiveness and complications after 1-year follow-up: a single-center experience. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017; **12**: p. 383-394.
140. Kovacs G, Herve P, Barbera J A, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, Garcia G, Grunig E, Howard L, Humbert M, Lau E, Laveneziana P, Lewis G D, Naeije R, Peacock A, Rosenkranz S, Saggarr R, Ulrich S, Vizza D, Vonk Noordegraaf A, Olschewski H. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J*, 2017; **50**(5).
141. Kreuter M, Bendstrup E, Russell A M, Bajwah S, Lindell K, Adir Y, Brown C E, Calligaro G, Cassidy N, Corte T J, Geissler K, Hassan A A, Johannson K A, Kairalla R, Kolb M, Kondoh Y, Quadrelli S, Swigris J, Udawadia Z, Wells A, Wijsenbeek M. Palliative care in interstitial lung disease: living well. *Lancet Respir Med*, 2017; **5**(12): p. 968-980.

142. Kreuter M, Bonella F, Maher T M, Costabel U, Spagnolo P, Weycker D, Kirchgaessler K U, Kolb M. Effect of statins on disease-related outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*, 2017; **72**(2): p. 148-153.
143. Kreuter M, Cottin V. The threat in chronic lung diseases: acute exacerbations. *Eur Respir Rev*, 2017; **26**(145).
144. Kreuter M, Cottin V. The yin and yang of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2017; **49**(2).
145. Kreuter M, Spagnolo P, Wuyts W, Renzoni E, Koschel D, Bonella F, Maher T M, Kolb M, Weycker D, Kirchgaessler K U, Costabel U. Antacid Therapy and Disease Progression in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Who Received Pirfenidone. *Respiration*, 2017; **93**(6): p. 415-423.
146. Kreuter M, Swigris J, Pittrow D, Geier S, Klotsche J, Prasse A, Wirtz H, Koschel D, Andreas S, Claussen M, Grohe C, Wilkens H, Hagemeyer L, Skowasch D, Meyer J F, Kirschner J, Glaser S, Herth F J F, Welte T, Neurohr C, Schwaiblmair M, Held M, Bahmer T, Frankenberger M, Behr J. Health related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: insights-IPF registry. *Respir Res*, 2017; **18**(1): p. 139.
147. Kreuter M, Walscher J, Behr J. Antifibrotic drugs as treatment of nonidiopathic pulmonary fibrosis interstitial pneumonias: the time is now (?). *Curr Opin Pulm Med*, 2017; **23**(5): p. 418-425.
148. Kriegsmann M, Longuespee R, Wandernoth P, Mohanu C, Lisenko K, Weichert W, Warth A, Dienemann H, De Pauw E, Katzenberger T, Aust D, Baretton G, Kriegsmann J, Casadonte R. Typing of colon and lung adenocarcinoma by high throughput imaging mass spectrometry. *Biochim Biophys Acta*, 2017; **1865**(7): p. 858-864.
149. Leichsenring J, Volckmar A L, Magios N, Morais de Oliveira C M, Penzel R, Brandt R, Kirchner M, Bozorgmehr F, Thomas M, Schirmacher P, Warth A, Endris V, Stenzinger A. Synonymous EGFR variant p.Q787Q is neither prognostic nor predictive in patients with lung adenocarcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 2017; **56**(3): p. 214-220.
150. Letovanec I, Finn S, Zygoura P, Smyth P, Soltermann A, Bubendorf L, Speel E J, Marchetti A, Nonaka D, Monkhorst K, Hager H, Martorell M, Sejda A, Cheney R, Hernandez-Losa J, Verbeke E, Weder W, Savic S, Di Lorito A, Navarro A, Filip E, Warth A, Baas P, Meldgaard P, Blackhall F, Dingemans A M, Dienemann H, Dziadziuszko R, Vansteenkiste J, O'Brien C, Geiger T, Sherlock J, Schageman J, Dafni U, Kammler R, Kerr K, Thunnissen E, Stahel R, Peters S, Consortium E L. Evaluation of NGS and RT-PCR methods for ALK rearrangement in European NSCLC patients: Results from the ETOP Lungscape Project. *J Thorac Oncol*, 2017.
151. Leutz-Schmidt P, Weinheimer O, Jobst B J, Dinkel J, Biederer J, Kauczor H U, Puderbach M U, Wielputz M O. Influence of exposure parameters and iterative reconstruction on automatic airway segmentation and analysis on MDCT-An ex vivo phantom study. *PLoS One*, 2017; **12**(8): p. e0182268.
152. Li Y, Xiao X, Han Y, Gorlova O, Qian D, Leigh N, Johansen J S, Barnett M, Chen C, Goodman G, Cox A, Taylor F, Woll P, Wichmann H E, Manz J, Muley T, Risch A, Rosenberger A, Arnold S M, Haura E B, Bolca C, Holcatova I, Janout V, Kontic M, Lissowska J, Mukeria A, Ognjanovic S, Orłowski T M, Scelo G, Swiatkowska B, Zaridze D, Bakke P, Skaug V, Zienoldiny S, Duell E J, Butler L M, Houlston R, Artigas M S, Grankvist K, Johansson M, Shepherd F A, Marcus M W, Brunnstrom H, Manjer J, Melander O, Muller D C, Overvad K, Trichopoulos A, Tumino R, Liu G, Bojesen S E, Wu X, Le Marchand L, Albanes D, Bickeboller H, Aldrich M C, Bush W S, Tardon A, Rennert G, Teare M D, Field J K, Kiemenev L A, Lazarus P, Haugen A, Lam S, Schabath M B, Andrew A S, Bertazzi P A, Pesatori A C, Christiani D C, Caporaso N, Johansson M, McKay J D, Brennan P, Hung R J, Amos C I. Genome-wide interaction study of smoking behavior and non-small cell lung cancer risk in Caucasian population. *Carcinogenesis*, 2017.

153. Lingner H, Aumann I, Wacker M, Kreuter M, Leidl R, von der Schulenburg J G, Welte T. [Health Science Research with Primary Care Routine Data From Electronic Patient Records: the BeoNet Registry]. *Gesundheitswesen*, 2017.
154. Marra A M, Benjamin N, Ferrara F, Vriz O, D'Alto M, D'Andrea A, Stanzola A A, Gargani L, Cittadini A, Grunig E, Bossone E. Reference ranges and determinants of right ventricle outflow tract acceleration time in healthy adults by two-dimensional echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017; **33**(2): p. 219-226.
155. Marra A M, Grunig E. Assessment of pulmonary vascular response to exercise with Doppler-echocardiography: state of the art? *J Thorac Dis*, 2017; **9**(10): p. 3607-3608.
156. McKay J D, Hung R J, Han Y, Zong X, Carreras-Torres R, Christiani D C, Caporaso N E, Johansson M, Xiao X, Li Y, Byun J, Dunning A, Pooley K A, Qian D C, Ji X, Liu G, Timofeeva M N, Bojesen S E, Wu X, Le Marchand L, Albanes D, Bickeboller H, Aldrich M C, Bush W S, Tardon A, Rennert G, Teare M D, Field J K, Kiemeny L A, Lazarus P, Haugen A, Lam S, Schabath M B, Andrew A S, Shen H, Hong Y C, Yuan J M, Bertazzi P A, Pesatori A C, Ye Y, Diao N, Su L, Zhang R, Brhane Y, Leigh N, Johansen J S, Mellemegaard A, Saliba W, Haiman C A, Wilkens L R, Fernandez-Somoano A, Fernandez-Tardon G, van der Heijden H F M, Kim J H, Dai J, Hu Z, Davies M P A, Marcus M W, Brunnstrom H, Manjer J, Melander O, Muller D C, Overvad K, Trichopoulou A, Tumino R, Doherty J A, Barnett M P, Chen C, Goodman G E, Cox A, Taylor F, Woll P, Bruske I, Wichmann H E, Manz J, Muley T R, Risch A, Rosenberger A, Grankvist K, Johansson M, Shepherd F A, Tsao M S, Arnold S M, Haura E B, Bolca C, Holcatova I, Janout V, Kontic M, Lissowska J, Mukeria A, Ognjanovic S, Orłowski T M, Scelo G, Swiatkowska B, Zaridze D, Bakke P, Skaug V, Zienolddiny S, Duell E J, Butler L M, Koh W P, Gao Y T, Houlston R S, McLaughlin J, Stevens V L, Joubert P, Lamontagne M, Nickle D C, Obeidat M, Timens W, Zhu B, Song L, Kachuri L, Artigas M S, Tobin M D, Wain L V, SpiroMeta C, Rafnar T, Thorgeirsson T E, Reginsson G W, Stefansson K, Hancock D B, Bierut L J, Spitz M R, Gaddis N C, Lutz S M, Gu F, Johnson E O, Kamal A, Pikielny C, Zhu D, Lindstroem S, Jiang X, Tyndale R F, Chenevix-Trench G, Beesley J, Bosse Y, Chanock S, Brennan P, Landi M T, Amos C I. Large-scale association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci and heterogeneity in genetic susceptibility across histological subtypes. *Nat Genet*, 2017; **49**(7): p. 1126-1132.
157. McLaughlin V V, Jansa P, Nielsen-Kudsk J E, Halank M, Simonneau G, Grunig E, Ulrich S, Rosenkranz S, Gomez Sanchez M A, Pulido T, Pepke-Zaba J, Barbera J A, Hoeper M M, Vachieri J L, Lang I, Carvalho F, Meier C, Mueller K, Nikkho S, D'Armini A M. Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study. *BMC Pulm Med*, 2017; **17**(1): p. 216.
158. Milewski D, Balli D, Ustiyani V, Le T, Dienemann H, Warth A, Breuhahn K, Whitsett J A, Kalinichenko V V, Kalin T V. FOXM1 activates AGR2 and causes progression of lung adenomas into invasive mucinous adenocarcinomas. *PLoS Genet*, 2017; **13**(12): p. e1007097.
159. Mueller-Hennessen M, Dungen H D, Lutz M, Trippel T D, Kreuter M, Sigl J, Muller O J, Tahirovic E, Witt H, Ternes P, Carvalho S, Peter E, Rein D, Schatz P, Herth F, Giannitsis E, Weis T, Frey N, Katus H A. A Novel Lipid Biomarker Panel for the Detection of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Clin Chem*, 2017; **63**(1): p. 267-277.
160. Muller J, Lim H J, Eichinger M, Jobst B J, Eberhardt R, Gompelmann D, Koenigkam-Santos M, Puderbach M, Kauczor H U, Heussel C P, Wielputz M O. Influence of fissure integrity on quantitative CT and emphysema distribution in emphysema-type COPD using a dedicated COPD software. *Eur J Radiol*, 2017; **95**: p. 293-299.
161. Nagel C, Ewert R, Egenlauf B, Lehmkuhl H B, Rosenkranz S, Benjamin N, Schwenger V, Herth F J F, Grunig E. Safety and Efficacy of Immunoabsorption as an Add-On to Medical Treatment in Patients with Severe Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Respiration*, 2017; **94**(3): p. 263-271.

162. Nattenmuller J, Wochner R, Muley T, Steins M, Hummler S, Teucher B, Wiskemann J, Kauczor H U, Wielputz M O, Heussel C P. Prognostic Impact of CT-Quantified Muscle and Fat Distribution before and after First-Line-Chemotherapy in Lung Cancer Patients. *PLoS One*, 2017; **12**(1): p. e0169136.
163. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, Henzler T, Prosch H, Heussel C P, Bastarrika G, Sverzellati N, Mascalchi M, Delorme S, Baldwin D R, Callister M E, Becker N, Heuvelmans M A, Rzyman W, Infante M V, Pastorino U, Pedersen J H, Paci E, Duffy S W, de Koning H, Field J K. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol*, 2017; **18**(12): p. e754-e766.
164. Pusterla O, Bauman G, Wielputz M O, Nyilas S, Latzin P, Heussel C P, Bieri O. Rapid 3D in vivo 1H human lung respiratory imaging at 1.5 T using ultra-fast balanced steady-state free precession. *Magn Reson Med*, 2017; **78**(3): p. 1059-1069.
165. Reck M, Paz-Ares L, Bidoli P, Cappuzzo F, Dakhil S, Moro-Sibilot D, Borghaei H, Johnson M, Jotte R, Pennell N A, Shepherd F A, Tsao A, Thomas M, Carter G C, Chan-Diehl F, Alexandris E, Lee P, Zimmermann A, Sashegyi A, Perol M. Outcomes in patients with aggressive or refractory disease from REVEL: A randomized phase III study of docetaxel with ramucirumab or placebo for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2017; **112**: p. 181-187.
166. Richeldi L, Kreuter M, Selman M, Crestani B, Kirsten A M, Wuyts W A, Xu Z, Bernois K, Stowasser S, Quaresma M, Costabel U. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax*, 2017.
167. Roche N, Chapman K R, Vogelmeier C F, Herth F J F, Thach C, Fogel R, Olsson P, Patalano F, Banerji D, Wedzicha J A. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017; **195**(9): p. 1189-1197.
168. Rosell R, Dafni U, Felip E, Curioni-Fontecedro A, Gautschi O, Peters S, Massuti B, Palmero R, Aix S P, Carcereny E, Fruh M, Pless M, Papat S, Kotsakis A, Cuffe S, Bidoli P, Favaretto A, Froesch P, Reguart N, Puente J, Coate L, Barlesi F, Rauch D, Thomas M, Camps C, Gomez-Codina J, Majem M, Porta R, Shah R, Hanrahan E, Kammler R, Ruepp B, Rabaglio M, Kassapian M, Karachaliou N, Tam R, Shames D S, Molina-Vila M A, Stahel R A, group B c. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*, 2017; **5**(5): p. 435-444.
169. Safi S, Yamauchi Y, Rathinasamy A, Stamova S, Eichhorn M, Warth A, Rauch G, Dienemann H, Hoffmann H, Beckhove P. Functional T cells targeting tumor-associated antigens are predictive for recurrence-free survival of patients with radically operated non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology*, 2017; **6**(11): p. e1360458.
170. Schmidt L H, Stucke-Ring J, Brand C, Schliemann C, Harrach S, Muley T, Herpel E, Kessler T, Mohr M, Gorlich D, Kreuter M, Lenz G, Wardelmann E, Thomas M, Berdel W E, Schwoppe C, Hartmann W. CD13 as target for tissue factor induced tumor vascular infarction in small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2017; **113**: p. 121-127.
171. Schmitt D, Nill S, Roeder F, Gompelmann D, Herth F, Oelfke U. Motion monitoring during a course of lung radiotherapy with anchored electromagnetic transponders : Quantification of inter- and intrafraction motion and variability of relative transponder positions. *Strahlenther Onkol*, 2017; **193**(10): p. 840-847.
172. Schneider M A, Christopoulos P, Muley T, Warth A, Klingmueller U, Thomas M, Herth F J, Dienemann H, Mueller N S, Theis F, Meister M. AURKA, DLGAP5, TPX2, KIF11 and CKAP5: Five

- specific mitosis-associated genes correlate with poor prognosis for non-small cell lung cancer patients. *Int J Oncol*, 2017; **50**(2): p. 365-372.
173. Shah P L, Herth F J, van Geffen W H, Deslee G, Slebos D J. Lung volume reduction for emphysema. *Lancet Respir Med*, 2017; **5**(2): p. 147-156.
174. Slebos D J, Shah P L, Herth F J, Valipour A. Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration*, 2017; **93**(2): p. 138-150.
175. Sparla A, Flach-Vorgang S, Villalobos M, Krug K, Kamradt M, Coulibaly K, Szecsenyi J, Thomas M, Gusset-Bahrer S, Ose D. Reflection of illness and strategies for handling advanced lung cancer - a qualitative analysis in patients and their relatives. *BMC Health Serv Res*, 2017; **17**(1): p. 173.
176. Stahl M, Wielputz M O, Graeber S Y, Joachim C, Sommerburg O, Kauczor H U, Puderbach M, Eichinger M, Mall M A. Comparison of Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017; **195**(3): p. 349-359.
177. Sun J, Zheng X, Mao X, Wang L, Xiong H, Herth F J F, Han B. Endobronchial Ultrasound Elastography for Evaluation of Intrathoracic Lymph Nodes: A Pilot Study. *Respiration*, 2017; **93**(5): p. 327-338.
178. Thomas M, Sadjadian P, Kollmeier J, Lowe J, Mattson P, Trout J R, Gargano M, Patchen M L, Walsh R, Beliveau M, Marier J F, Bose N, Gorden K, Schneller F, 3rd. A randomized, open-label, multicenter, phase II study evaluating the efficacy and safety of BTH1677 (1,3-1,6 beta glucan; Imprime PGG) in combination with cetuximab and chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs*, 2017; **35**(3): p. 345-358.
179. Thomas M, Spigel D R, Jotte R M, McCleod M, Socinski M A, Page R D, Gressot L, Knoble J, Juan O, Morgensztern D, Isla D, Kim E S, West H, Ko A, Ong T J, Trunova N, Gridelli C. nab-paclitaxel/carboplatin induction in squamous NSCLC: longitudinal quality of life while on chemotherapy. *Lung Cancer (Auckl)*, 2017; **8**: p. 207-216.
180. Tyan C, Patel P, Czarnecka K, Gompelmann D, Eberhardt R, Fortin M, MacEachern P, Hergott C A, Dumoulin E, Tremblay A, Kemp S V, Shah P L, Herth F J F, Yasufuku K. Flexible 19-Gauge Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Needle: First Experience. *Respiration*, 2017; **94**(1): p. 52-57.
181. Tzouveleki A, Spagnolo P, Bonella F, Vancheri C, Tzilas V, Crestani B, Kreuter M, Bouros D. Patients with IPF and lung cancer: diagnosis and management. *Lancet Respir Med*, 2017.
182. van Manen M J, Kreuter M, van den Blink B, Oltmanns U, Palmowski K, Brunnemer E, Hummler S, Tak N C, van den Toorn L, Miedema J, Hoogsteden H C, Wijsenbeek M S. What patients with pulmonary fibrosis and their partners think: a live, educative survey in the Netherlands and Germany. *ERJ Open Res*, 2017; **3**(1).
183. Vehreschild J J, Heussel C P, Groll A H, Vehreschild M, Silling G, Wurthwein G, Brecht M, Cornely O A. Serial assessment of pulmonary lesion volume by computed tomography allows survival prediction in invasive pulmonary aspergillosis. *Eur Radiol*, 2017; **27**(8): p. 3275-3282.
184. Walsh S L F, Maher T M, Kolb M, Poletti V, Nusser R, Richeldi L, Vancheri C, Wilsher M L, Antoniou K M, Behr J, Bendstrup E, Brown K, Calandriello L, Corte T J, Cottin V, Crestani B, Flaherty K, Glaspole I, Grutters J, Inoue Y, Kokosi M, Kondoh Y, Kouranos V, Kreuter M, Johannson K, Judge E, Ley B, Margaritopoulos G, Martinez F J, Molina-Molina M, Morais A, Nunes H, Raghu G, Ryerson C J, Selman M, Spagnolo P, Taniguchi H, Tomassetti S, Valeyre D, Wijsenbeek M, Wuyts W, Hansell D, Wells A, Consortium I P F P. Diagnostic accuracy of a clinical diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an international case-cohort study. *Eur Respir J*, 2017; **50**(2).

185. Wehler T, Thomas M, Schumann C, Bosch-Barrera J, Vinolas Segarra N, Dickgreber N J, Dalhoff K, Sebastian M, Corral Jaime J, Alonso M, Hynes S M, Lin J, Hurt K, Bence Lin A, Calvo E, Paz-Ares L. A randomized, phase 2 evaluation of the CHK1 inhibitor, LY2603618, administered in combination with pemetrexed and cisplatin in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2017; **108**: p. 212-216.
186. Xie F, Zheng X, Xiao B, Han B, Herth F J F, Sun J. Navigation Bronchoscopy-Guided Radiofrequency Ablation for Nonsurgical Peripheral Pulmonary Tumors. *Respiration*, 2017; **94**(3): p. 293-298.
187. Yamauchi Y, Safi S, Muley T, Warth A, Herth F J F, Dienemann H, Hoffmann H, Eichhorn M E. C-reactive protein-albumin ratio is an independent prognostic predictor of tumor recurrence in stage IIIA-N2 lung adenocarcinoma patients. *Lung Cancer*, 2017; **114**: p. 62-67.
188. Yamauchi Y, Safi S, Orschielt L, Gardyan A, Brons S, Rieber J, Nicolay N H, Huber P E, Eichhorn M, Dienemann H, Herth F J F, Weber K J, Debus J, Hoffmann H, Rieken S. Low-dose photon irradiation induces invasiveness through the SDF-1alpha/CXCR4 pathway in malignant mesothelioma cells. *Oncotarget*, 2017; **8**(40): p. 68001-68011.
189. Zhao J, Dinkel J, Warth A, Penzel R, Reinmuth N, Schnabel P, Muley T, Meister M, Zabeck H, Steins M, Yang J Y, Zhou Q, Schlemmer H P, Herth F J F, Kauczor H U, Heussel C P. CT characteristics in pulmonary adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor mutation. *PLoS One*, 2017; **12**(9): p. e0182741.

2018

190. Allgauer M, Budczies J, Christopoulos P, Endris V, Lier A, Rempel E, Volckmar A L, Kirchner M, von Winterfeld M, Leichsenring J, Neumann O, Frohling S, Penzel R, Thomas M, Schirmacher P, Stenzinger A. Implementing tumor mutational burden (TMB) analysis in routine diagnostics-a primer for molecular pathologists and clinicians. *Transl Lung Cancer Res*, 2018; **7**(6): p. 703-715.
191. Behr J, Gunther A, Bonella F, Geissler K, Koschel D, Kreuter M, Prasse A, Schonfeld N, Sitter H, Muller-Quernheim J, Costabel U. German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis - Update on Pharmacological Therapies 2017. *Pneumologie*, 2018; **72**(2): p. 155-168.
192. Benjamin N, Marra A M, Eichstaedt C, Grunig E. Exercise Training and Rehabilitation in Pulmonary Hypertension. *Heart Fail Clin*, 2018; **14**(3): p. 425-430.
193. Benza R L, Farber H W, Frost A, Grunig E, Hoepfer M M, Busse D, Meier C, Nikkho S, Ghofrani H A. REVEAL risk score in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension receiving riociguat. *J Heart Lung Transplant*, 2018; **37**(7): p. 836-843.
194. Berendt J, Thomas M, Neukirchen M, Schwartz J, Hense J, Tewes M. [Integration of Palliative Care into the Comprehensive Cancer Center of Germany - Consultation Hours and Fellowship Rotations of the Specialized Palliative Care]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2018; **143**(17): p. e139-e145.
195. Bernhardt D, Adeberg S, Bozorgmehr F, Opfermann N, Horner-Rieber J, König L, Kappes J, Thomas M, Unterberg A, Herth F, Heussel C P, Warth A, Debus J, Steins M, Rieken S. Outcome and prognostic factors in single brain metastases from small-cell lung cancer. *Strahlenther Onkol*, 2018; **194**(2): p. 98-106.
196. Bernhardt D, Aufderstrasse S, König L, Adeberg S, Bozorgmehr F, Christopoulos P, Shafie R A E, Horner-Rieber J, Kappes J, Thomas M, Herth F, Steins M, Debus J, Rieken S. Impact of inflammatory markers on survival in patients with limited disease small-cell lung cancer undergoing chemoradiotherapy. *Cancer Manag Res*, 2018; **10**: p. 6563-6569.
197. Bernhardt D, Hommertgen A, Schmitt D, El Shafie R, Paul A, König L, Mair-Walther J, Krisam J, Klose C, Welzel T, Horner-Rieber J, Kappes J, Thomas M, Heussel C P, Steins M, Kieser M,

- Debus J, Rieken S. Whole brain radiation therapy alone versus radiosurgery for patients with 1-10 brain metastases from small cell lung cancer (ENCEPHALON Trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2018; **19**(1): p. 388.
198. Bernhardt D, König L, Aufderstrasse S, Krisam J, Hoerner-Rieber J, Adeberg S, Bozorgmehr F, El Shafie R, Lang K, Kappes J, Thomas M, Herth F, Heussel C P, Warth A, Marcrom S, Debus J, Steins M, Rieken S. Generation of a New Disease-specific Prognostic Score for Patients With Brain Metastases From Small-cell Lung Cancer Treated With Whole Brain Radiotherapy (BMS-Score) and Validation of Two Other Indices. *Clin Lung Cancer*, 2018; **19**(4): p. 340-345.
199. Brinker T J, Alfitian J, Seeger W, Groneberg D A, von Kalle C, Enk A H, Herth F J F, Kreuter M, Bauer C M, Gatzka M, Suhre J L. A Face-Aging Smoking Prevention/Cessation Intervention for Nursery School Students in Germany: An Appearance-Focused Interventional Study. *Int J Environ Res Public Health*, 2018; **15**(8).
200. Brunnemer E, Walscher J, Tenenbaum S, Hausmanns J, Schulze K, Seiter M, Heussel C P, Warth A, Herth F J F, Kreuter M. Real-World Experience with Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*, 2018; **95**(5): p. 301-309.
201. Caviedes I R, Labarca G, de Oliveira H G, Herth F J F, Fernandez-Bussy S. Non-Answered Questions in Patients with Endobronchial Valve Placement for Lung Volume Reduction. *Respiration*, 2018; **95**(4): p. 269-272.
202. Christopoulos P, Chung I, Bozorgmehr F, Muley T, Meister M, Kobinger S, Marx A, Thomas M, Winter H, Herpel E, Rieker R J, Fisch P, Grosch H. Deficient CD247 expression is a typical histopathological characteristic of thymomas with cortical features. *Histopathology*, 2018; **73**(6): p. 1040-1043.
203. Christopoulos P, Endris V, Bozorgmehr F, Elsayed M, Kirchner M, Ristau J, Buchhalter I, Penzel R, Herth F J, Heussel C P, Eichhorn M, Muley T, Meister M, Fischer J R, Rieken S, Warth A, Bischoff H, Schirmacher P, Stenzinger A, Thomas M. EML4-ALK fusion variant V3 is a high-risk feature conferring accelerated metastatic spread, early treatment failure and worse overall survival in ALK(+) non-small cell lung cancer. *Int J Cancer*, 2018; **142**(12): p. 2589-2598.
204. Christopoulos P, Kirchner M, Endris V, Stenzinger A, Thomas M. EML4-ALK V3, treatment resistance, and survival: refining the diagnosis of ALK(+) NSCLC. *J Thorac Dis*, 2018; **10**(Suppl 17): p. S1989-S1991.
205. Christopoulos P, Schneider M A, Bozorgmehr F, Kuon J, Engel-Riedel W, Kollmeier J, Baum V, Muley T, Schnabel P A, Bischoff H, Grohe C, Serke M, Thomas M, Fisch P, Meister M. Large cell neuroendocrine lung carcinoma induces peripheral T-cell repertoire alterations with predictive and prognostic significance. *Lung Cancer*, 2018; **119**: p. 48-55.
206. Coghlan J G, Wolf M, Distler O, Denton C P, Doelberg M, Harutyunova S, Marra A M, Benjamin N, Fischer C, Grunig E. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J*, 2018; **51**(4).
207. Cottin V, Castillo D, Poletti V, Kreuter M, Corte T J, Spagnolo P. Should Patients With Interstitial Lung Disease Be Seen by Experts? *Chest*, 2018; **154**(3): p. 713-714.
208. Delcroix M, Staehler G, Gall H, Grunig E, Held M, Halank M, Klose H, Vonk-Noordegraaf A, Rosenkranz S, Pepke-Zaba J, Opitz C F, Gibbs J S R, Lange T J, Tsangaris I, Huscher D, Pittrow D, Olsson K M, Hoeper M M. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J*, 2018; **52**(5).
209. Dittrich A S, Kuhbandner I, Gehrig S, Rickert-Zacharias V, Twigg M, Wege S, Taggart C C, Herth F, Schultz C, Mall M A. Elastase activity on sputum neutrophils correlates with severity of lung disease in cystic fibrosis. *Eur Respir J*, 2018; **51**(3).
210. Dutau H, Breen D, Bugalho A, Dalar L, Daniels J, Dooms C, Eberhardt R, Ek L, Encheva M, Febvre M, Hackl M, Marran S, Papai-Szekely Z, Perch M, Roglic M, Rosell A, Rozman A, Shah P L, Simon M, Szlubowski A, Stratakos G, Sundset A, Uibu T, Von Garnier C, Zaric B, Zdraveska

- M, Zuccatosta L, Bokan D, Arshad Husain S, Bilaceroglu S, Gasche-Soccal P, Gasparini S, Herth F J F, Munavvar M. Current Practice of Airway Stenting in the Adult Population in Europe: A Survey of the European Association of Bronchology and Interventional Pulmonology (EABIP). *Respiration*, 2018; **95**(1): p. 44-54.
211. Dvornikov D, Schneider M A, Ohse S, Szczygiel M, Titkova I, Rosenblatt M, Muley T, Warth A, Herth F J, Dienemann H, Thomas M, Timmer J, Schilling M, Busch H, Boerries M, Meister M, Klingmuller U. Expression ratio of the TGFbeta-inducible gene MYO10 is prognostic for overall survival of squamous cell lung cancer patients and predicts chemotherapy response. *Sci Rep*, 2018; **8**(1): p. 9517.
212. Eichhorn F, Harms A, Warth A, Muley T, Winter H, Eichhorn M E. PD-L1 expression in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Lung Cancer*, 2018; **118**: p. 76-82.
213. Endris V, Buchhalter I, Allgauer M, Rempel E, Lier A, Volckmar A L, Kirchner M, von Winterfeld M, Leichsenring J, Neumann O, Penzel R, Weichert W, Glimm H, Frohling S, Winter H, Herth F, Thomas M, Schirmacher P, Budczies J, Stenzinger A. Measurement of tumor mutational burden (TMB) in routine molecular diagnostics: in silico and real-life analysis of three larger gene panels. *Int J Cancer*, 2018.
214. Fernandez-Bussy S, Labarca G, Herth F J F. Bronchoscopic Lung Volume Reduction in Patients with Severe Emphysema. *Semin Respir Crit Care Med*, 2018; **39**(6): p. 685-692.
215. Ferrara F, Gargani L, Armstrong W F, Agoston G, Cittadini A, Citro R, D'Alto M, D'Andrea A, Dellegrottaglie S, De Luca N, Di Salvo G, Ghio S, Grunig E, Guazzi M, Kasprzak J D, Koliass T J, Kovacs G, Lancellotti P, La Gerche A, Limongelli G, Marra A M, Moreo A, Ostenfeld E, Pieri F, Pratali L, Rudski L G, Saggari R, Saggari R, Scalese M, Selton-Suty C, Serra W, Stanziola A A, Voilliot D, Vriza O, Naeije R, Bossone E. The Right Heart International Network (RIGHT-NET): Rationale, Objectives, Methodology, and Clinical Implications. *Heart Fail Clin*, 2018; **14**(3): p. 443-465.
216. Ferrara G, Luppi F, Birring S S, Cerri S, Caminati A, Skold M, Kreuter M. Best supportive care for idiopathic pulmonary fibrosis: current gaps and future directions. *Eur Respir Rev*, 2018; **27**(147).
217. Fischer L, Benjamin N, Blank N, Egenlauf B, Fischer C, Harutyunova S, Kogler M, Lorenz H M, Marra A M, Nagel C, Xanthouli P, Bossone E, Grunig E. Right heart size and function significantly correlate in patients with pulmonary arterial hypertension - a cross-sectional study. *Respir Res*, 2018; **19**(1): p. 216.
218. Flechsig P, Hural O, Kreuter M, Eichhorn M, G H E, Sachpekidis C, Kauczor H U, Haberkorn U, Heussel C P, Eichinger M. Impact of FDG-PET on the Detection of Patients with Lung Cancer at High Risk for ILD. *In Vivo*, 2018; **32**(6): p. 1457-1462.
219. Gall H, Vachiery J L, Tanabe N, Halank M, Orozco-Levi M, Mielniczuk L, Chang M, Vogtlander K, Grunig E. Real-World Switching to Riociguat: Management and Practicalities in Patients with PAH and CTEPH. *Lung*, 2018; **196**(3): p. 305-312.
220. Gillissen A, Gessner C, Hechenbichler K, Herth F J F, Juenemann R, Kannies F, Kardos P, Lommatzsch M, Schneidereit R, Windisch W. Patient Satisfaction and Clinical Outcomes with Budesonide plus Formoterol Spiromax for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Real-World, Observational Trial. *Respiration*, 2018: p. 1-10.
221. Gompelmann D, Gerovasili V, Kontogianni K, Schuhmann M, Eberhardt R, Herth F J F, Polke M. Endoscopic Valve Removal >180 Days since Implantation in Patients with Severe Emphysema. *Respiration*, 2018; **96**(4): p. 348-354.
222. Gompelmann D, Kontogianni K, Schuhmann M, Eberhardt R, Heussel C P, Herth F J. The minimal important difference for target lobe volume reduction after endoscopic valve therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018; **13**: p. 465-472.

223. Gompelmann D, Shah P L, Valipour A, Herth F J F. Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation: Best Practice Recommendations from an Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration*, 2018; **95**(6): p. 392-400.
224. Gonzalez-Vallinas M, Rodriguez-Paredes M, Albrecht M, Sticht C, Stichel D, Gutekunst J, Pitea A, Sass S, Sanchez-Rivera F J, Lorenzo-Bermejo J, Schmitt J, De La Torre C, Warth A, Theis F J, Muller N S, Gretz N, Muley T, Meister M, Tschaharganeh D F, Schirmacher P, Matthaus F, Breuhahn K. Epigenetically Regulated Chromosome 14q32 miRNA Cluster Induces Metastasis and Predicts Poor Prognosis in Lung Adenocarcinoma Patients. *Mol Cancer Res*, 2018; **16**(3): p. 390-402.
225. Grunig E, Benjamin N, Kruger U, Kaemmerer H, Harutyunova S, Olsson K M, Ulrich S, Gerhardt F, Neurohr C, Sablotzki A, Halank M, Marra A M, Kabitz H J, Thimm G, Fliegel K G, Klose H. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*, 2018; **272S**: p. 30-36.
226. Grunig E, Eichstaedt C, Barbera J A, Benjamin N, Blanco I, Bossone E, Cittadini A, Coghlan G, Corris P, D'Alto M, D'Andrea A, Delcroix M, de Man F, Gaine S, Ghio S, Gibbs S, Gumbiene L, Howard L S, Johnson M, Jureviciene E, Kiely D G, Kovacs G, MacKenzie A, Marra A M, McCaffrey N, McCaughey P, Naeije R, Olschewski H, Pepke-Zaba J, Reis A, Santos M, Saxer S, Tulloh R M, Ulrich S, Noordegraaf A V, Peacock A J. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2018.
227. Grunig G, Eichstaedt C A, Verweyen J, Durmus N, Saxer S, Krafusur G, Stenmark K, Ulrich S, Grunig E, Pylawka S. Circulating MicroRNA Markers for Pulmonary Hypertension in Supervised Exercise Intervention and Nightly Oxygen Intervention. *Front Physiol*, 2018; **9**: p. 955.
228. Harms A, Endris V, Winter H, Kriegsmann M, Stenzinger A, Schirmacher P, Warth A, Kazdal D. Molecular dissection of large cell carcinomas of the lung with null immunophenotype. *Pathology*, 2018; **50**(5): p. 530-535.
229. Herth F J F, Kirby M, Sieren J, Herth J, Schirm J, Wood S, Schuhmann M. The Modern Art of Reading Computed Tomography Images of the Lungs: Quantitative CT. *Respiration*, 2018; **95**(1): p. 8-17.
230. Herth F J F, Sorichter S, Criner G J. Let's Call It Lung Shock - Or Do We Use the Right Wording? *Respiration*, 2018: p. 1-2.
231. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, Wells A U, Colby T V, Tomassetti S, Ryu J H, Fruchter O, Piciocchi S, Dubini A, Cavazza A, Chilosi M, Sverzellati N, Valeyre D, Leduc D, Walsh S L F, Gasparini S, Hetzel M, Hagemeyer L, Haentschel M, Eberhardt R, Darwiche K, Yarmus L B, Torrego A, Krishna G, Shah P L, Annema J T, Herth F J F, Poletti V. Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure. *Respiration*, 2018; **95**(3): p. 188-200.
232. Hoeper M M, Aplitz C, Grunig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H, Kabitz H J, Kahler C, Klose H, Leuchte H, Ulrich S, Olsson K M, Distler O, Rosenkranz S, Ghofrani H A. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*, 2018; **272S**: p. 37-45.
233. Hoeper M M, Pittrow D, Opitz C, Gibbs J S R, Rosenkranz S, Grunig E, Olsson K M, Huscher D. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2018; **51**(3).
234. Holtze C, Flaherty K, Kreuter M, Luppi F, Moua T, Vancheri C, Scholand M B. Healthcare utilisation and costs in the diagnosis and treatment of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*, 2018; **27**(150).
235. Ji X, Bosse Y, Landi M T, Gui J, Xiao X, Qian D, Joubert P, Lamontagne M, Li Y, Gorlov I, de Biasi M, Han Y, Gorlova O, Hung R J, Wu X, McKay J, Zong X, Carreras-Torres R, Christiani D C,

- Caporaso N, Johansson M, Liu G, Bojesen S E, Le Marchand L, Albanes D, Bickeboller H, Aldrich M C, Bush W S, Tardon A, Rennert G, Chen C, Teare M D, Field J K, Kiemeny L A, Lazarus P, Haugen A, Lam S, Schabath M B, Andrew A S, Shen H, Hong Y C, Yuan J M, Bertazzi P A, Pesatori A C, Ye Y, Diao N, Su L, Zhang R, Brhane Y, Leighl N, Johansen J S, Mellempgaard A, Saliba W, Haiman C, Wilkens L, Fernandez-Somoano A, Fernandez-Tardon G, van der Heijden E, Kim J H, Dai J, Hu Z, Davies M P A, Marcus M W, Brunnstrom H, Manjer J, Melander O, Muller D C, Overvad K, Trichopoulou A, Tumino R, Doherty J, Goodman G E, Cox A, Taylor F, Woll P, Bruske I, Manz J, Muley T, Risch A, Rosenberger A, Grankvist K, Johansson M, Shepherd F, Tsao M S, Arnold S M, Haura E B, Bolca C, Holcatova I, Janout V, Kontic M, Lissowska J, Mukeria A, Ognjanovic S, Orłowski T M, Scelo G, Swiatkowska B, Zaridze D, Bakke P, Skaug V, Zienolddiny S, Duell E J, Butler L M, Koh W P, Gao Y T, Houlston R, McLaughlin J, Stevens V, Nickle D C, Obeidat M, Timens W, Zhu B, Song L, Artigas M S, Tobin M D, Wain L V, Gu F, Byun J, Kamal A, Zhu D, Tyndale R F, Wei W Q, Chanock S, Brennan P, Amos C I. Identification of susceptibility pathways for the role of chromosome 15q25.1 in modifying lung cancer risk. *Nat Commun*, 2018; **9**(1): p. 3221.
236. Kahn N, Rossler A K, Hornemann K, Muley T, Grunig E, Schmidt W, Herth F J F, Kreuter M. C-proSP-B: A Possible Biomarker for Pulmonary Diseases? *Respiration*, 2018; **96**(2): p. 117-126.
237. Kahn N, Vanfleteren L, Kaltsakas G, Andrianopoulos V, Gompelmann D, de Jong C, Herth F J F. Preview of highlighted presentations from the European Respiratory Society' clinical assembly. *J Thorac Dis*, 2018; **10**(Suppl 25): p. S3034-S3042.
238. Kauczor H U, Wielputz M O, Jobst B J, Weinheimer O, Gompelmann D, Herth F J F, Heussel C P. Computed Tomography Imaging for Novel Therapies of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Thorac Imaging*, 2018.
239. Kazdal D, Harms A, Endris V, Penzel R, Oliveira C, Kriegsmann M, Longuespee R, Winter H, Schneider M A, Muley T, Pfarr N, Weichert W, Stenzinger A, Warth A. Subclonal evolution of pulmonary adenocarcinomas delineated by spatially distributed somatic mitochondrial mutations. *Lung Cancer*, 2018; **126**: p. 80-88.
240. Kerr K M, Dafni U, Schulze K, Thunnissen E, Bubendorf L, Hager H, Finn S, Biernat W, Vliegen L, Losa J H, Marchetti A, Cheney R, Warth A, Speel E J, Blackhall F, Monkhorst K, Jantus Lewintre E, Tischler V, Clark C, Bertran-Alamillo J, Meldgaard P, Gately K, Wrona A, Vandenberghe P, Filip E, De Luca G, Savic S, Muley T, Smit E F, Dingemans A C, Priest L, Baas P, Camps C, Weder W, Polydoropoulou V, Geiger T R, Kammler R, Sumiyoshi T, Molina M A, Shames D S, Stahel R A, Peters S, Consortium E L. Prevalence and clinical association of gene mutations through multiplex mutation testing in patients with NSCLC: results from the ETOP Lungscape Project. *Ann Oncol*, 2018; **29**(1): p. 200-208.
241. Konietzke P, Weinheimer O, Wielputz M O, Wagner W L, Kaukel P, Eberhardt R, Heussel C P, Kauczor H U, Herth F J, Schuhmann M. Quantitative CT detects changes in airway dimensions and air-trapping after bronchial thermoplasty for severe asthma. *Eur J Radiol*, 2018; **107**: p. 33-38.
242. Kontogianni K, Russell K, Eberhardt R, Schuhmann M, Heussel C P, Wood S, Herth F J, Gompelmann D. Clinical and quantitative computed tomography predictors of response to endobronchial lung volume reduction therapy using coils. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018; **13**: p. 2215-2223.
243. Kopf S, Groener J B, Kender Z, Fleming T, Brune M, Riedinger C, Volk N, Herpel E, Pesta D, Szendroji J, Wielputz M O, Kauczor H U, Katus H A, Kreuter M, Nawroth P P. Breathlessness and Restrictive Lung Disease: An Important Diabetes-Related Feature in Patients with Type 2 Diabetes. *Respiration*, 2018; **96**(1): p. 29-40.
244. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, Greiner S, Grunig E, Hager A, Kohler T, Kozlik-Feldmann R, Kruck I, Lammers A E, Mereles D, Meyer A, Meyer J, Pabst S, Seyfarth H J, Sinning C, Sorichter

- S, Stahler G, Wilkens H, Held M. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*, 2018; **272S**: p. 11-19.
245. Kreuter M, Calaras D. Interstitial lung diseases: course report. *Breathe (Sheff)*, 2018; **14**(3): p. 184-185.
246. Kreuter M, Costabel U, Richeldi L, Cottin V, Wijsenbeek M, Bonella F, Bendstrup E, Maher T M, Wachtlin D, Stowasser S, Kolb M. Statin Therapy and Outcomes in Trials of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*, 2018; **95**(5): p. 317-326.
247. Kreuter M, Maher T. Gazing into the crystal ball: can treatment response be predicted in IPF? *Lancet Respir Med*, 2018; **6**(8): p. 570-572.
248. Kreuter M, Ochmann U, Koschel D, Behr J, Bonella F, Claussen M, Costabel U, Jungmann S, Kolb M, Nowak D, Petermann F, Pfeiffer M, Polke M, Prasse A, Schreiber J, Walscher J, Wirtz H, Kirsten D. [DGP Interstitial Lung Disease Patient Questionnaire]. *Pneumologie*, 2018; **72**(6): p. 446-457.
249. Kreuter M, Raghu G. Gastro-oesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: the heart burn in patients with IPF can no longer be silent. *Eur Respir J*, 2018; **51**(6).
250. Kriegsmann K, Zgorzelski C, Kazdal D, Cremer M, Muley T, Winter H, Longuespee R, Kriegsmann J, Warth A, Kriegsmann M. Insulinoma-associated Protein 1 (INSM1) in Thoracic Tumors is Less Sensitive but More Specific Compared With Synaptophysin, Chromogranin A, and CD56. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2018.
251. Kriegsmann M, Harms A, Kazdal D, Fischer S, Stenzinger A, Leichsenring J, Penzel R, Longuespee R, Kriegsmann K, Muley T, Safi S, Warth A. Analysis of the proliferative activity in lung adenocarcinomas with specific driver mutations. *Pathol Res Pract*, 2018; **214**(3): p. 408-416.
252. Kriegsmann M, Harms A, Longuespee R, Muley T, Winter H, Kriegsmann K, Kazdal D, Goepfert B, Pathil A, Warth A. Role of conventional immunomarkers, HNF4-alpha and SATB2, in the differential diagnosis of pulmonary and colorectal adenocarcinomas. *Histopathology*, 2018; **72**(6): p. 997-1006.
253. Kriegsmann M, Kriegsmann K, Harms A, Longuespee R, Zgorzelski C, Leichsenring J, Muley T, Winter H, Kazdal D, Goepfert B, Warth A. Expression of HMB45, MelanA and SOX10 is rare in non-small cell lung cancer. *Diagn Pathol*, 2018; **13**(1): p. 68.
254. Kwapiszewska G, Gungl A, Wilhelm J, Marsh L M, Thekkekara Puthenparampil H, Sinn K, Didiasova M, Klepetko W, Kosanovic D, Schermuly R T, Wujak L, Weiss B, Schaefer L, Schneider M, Kreuter M, Olschewski A, Seeger W, Olschewski H, Wygrecka M. Transcriptome profiling reveals the complexity of pirfenidone effects in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2018; **52**(5).
255. Leichsenring J, Volckmar A L, Kirchner M, Kazdal D, Kriegsmann M, Stogbauer F, Bockmayr T, Klauschen F, Herth F J F, Penzel R, Warth A, Schirmacher P, Endris V, Stenzinger A. Targeted deep sequencing of effusion cytology samples is feasible, informs spatiotemporal tumor evolution, and has clinical and diagnostic utility. *Genes Chromosomes Cancer*, 2018; **57**(2): p. 70-79.
256. Letovanec I, Finn S, Zygoura P, Smyth P, Soltermann A, Bubendorf L, Speel E J, Marchetti A, Nonaka D, Monkhorst K, Hager H, Martorell M, Sejda A, Cheney R, Hernandez-Losa J, Verbeke E, Weder W, Savic S, Di Lorito A, Navarro A, Felip E, Warth A, Baas P, Meldgaard P, Blackhall F, Dingemans A M, Dienemann H, Dziadziuszko R, Vansteenkiste J, O'Brien C, Geiger T, Sherlock J, Schageman J, Dafni U, Kammler R, Kerr K, Thunnissen E, Stahel R, Peters S, European Thoracic Oncology Platform Lungscape C. Evaluation of NGS and RT-PCR Methods for ALK Rearrangement in European NSCLC Patients: Results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project. *J Thorac Oncol*, 2018; **13**(3): p. 413-425.

257. Li S, Wang G, Wang C, Gao X, Jin F, Yang H, Han B, Zhou R, Chen C, Chen L, Bai C, Shen H, Herth F J F, Zhong N. The REACH Trial: A Randomized Controlled Trial Assessing the Safety and Effectiveness of the Spiration(R) Valve System in the Treatment of Severe Emphysema. *Respiration*, 2018: p. 1-12.
258. Lingner H, Aumann I, Wacker M, Kreuter M, Leidl R, von der Schulenburg J G, Welte T. [Health Science Research with Primary Care Routine Data From Electronic Patient Records: the BeoNet Registry]. *Gesundheitswesen*, 2018; **80**(11): p. 1026-1034.
259. Maher T M, Corte T J, Fischer A, Kreuter M, Lederer D J, Molina-Molina M, Axmann J, Kirchgaessler K U, Cottin V. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: design of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase II trial. *BMJ Open Respir Res*, 2018; **5**(1): p. e000289.
260. Maher T M, Swigris J J, Kreuter M, Wijsenbeek M, Cassidy N, Ireland L, Axmann J, Nathan S D. Identifying Barriers to Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatment: A Survey of Patient and Physician Views. *Respiration*, 2018; **96**(6): p. 514-524.
261. Marchetti N, Kaufman T, Chandra D, Herth F J, Shah P L, Slebos D J, Dass C, Bicknell S, Blaas S H, Pfeifer M, Stanzell F, Witt C, Deslee G, Gesierich W, Hetzel M, Kessler R, Leroy S, Hetzel J, Sciruba F C, Criner G J. Endobronchial Coils Versus Lung Volume Reduction Surgery or Medical Therapy for Treatment of Advanced Homogenous Emphysema. *Chronic Obstr Pulm Dis*, 2018; **5**(2): p. 87-96.
262. Marra A M, Halank M, Benjamin N, Bossone E, Cittadini A, Eichstaedt C A, Egenlauf B, Harutyunova S, Fischer C, Gall H, Ghofrani H A, Hoepfer M M, Lange T J, Olsson K M, Klose H, Grunig E. Right ventricular size and function under riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (the RIVER study). *Respir Res*, 2018; **19**(1): p. 258.
263. Marra A M, Naeije R, Ferrara F, Vriz O, Stanziola A A, D'Alto M, D'Andrea A, Carannante L, Eichstaedt C A, Cittadini A, Benjamin N, Grunig E, Bossone E. Reference Ranges and Determinants of Tricuspid Regurgitation Velocity in Healthy Adults Assessed by Two-Dimensional Doppler-Echocardiography. *Respiration*, 2018; **96**(5): p. 425-433.
264. Melnik S, Dvornikov D, Muller-Decker K, Depner S, Stannek P, Meister M, Warth A, Thomas M, Muley T, Risch A, Plass C, Klingmuller U, Niehrs C, Glinka A. Cancer cell specific inhibition of Wnt/beta-catenin signaling by forced intracellular acidification. *Cell Discov*, 2018; **4**: p. 37.
265. Mihai C, Antic M, Dobrota R, Bonderman D, Chadha-Boreham H, Coghlan J G, Denton C P, Doelberg M, Grunig E, Khanna D, McLaughlin V V, Muller-Ladner U, Pope J E, Rosenberg D M, Seibold J R, Vonk M C, Distler O. Factors associated with disease progression in early-diagnosed pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis: longitudinal data from the DETECT cohort. *Ann Rheum Dis*, 2018; **77**(1): p. 128-132.
266. Muley T, Rolny V, He Y, Wehnl B, Escherich A, Warth A, Stolp C, Schneider M A, Dienemann H, Meister M, Herth F J, Dayyani F. The combination of the blood based tumor biomarkers cytokeratin 19 fragments (CYFRA 21-1) and carcinoembryonic antigen (CEA) as a potential predictor of benefit from adjuvant chemotherapy in early stage squamous cell carcinoma of the lung (SCC). *Lung Cancer*, 2018; **120**: p. 46-53.
267. Naeije R, Saggari R, Badesch D, Rajagopalan S, Gargani L, Rischard F, Ferrara F, Marra A M, M D A, Bull T M, Saggari R, Grunig E, Bossone E. Exercise-Induced Pulmonary Hypertension: Translating Pathophysiological Concepts Into Clinical Practice. *Chest*, 2018; **154**(1): p. 10-15.
268. Olschewski A, Berghausen E M, Eichstaedt C A, Fleischmann B K, Grunig E, Grunig G, Hansmann G, Harbaum L, Hennigs J K, Jonigk D, Kuebler W M, Kwapiszewska G, Pullamsetti S S, Stacher E, Weissmann N, Wenzel D, Schermuly R T. Pathobiology, pathology and genetics of pulmonary hypertension: Update from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*, 2018; **272S**: p. 4-10.

269. Raghu G, van den Blink B, Hamblin M J, Brown A W, Golden J A, Ho L A, Wijsenbeek M S, Vasakova M, Pesci A, Antin-Ozerkis D E, Meyer K C, Kreuter M, Santin-Janin H, Mulder G J, Bartholmai B, Gupta R, Richeldi L. Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2018; **319**(22): p. 2299-2307.
270. Richeldi L, Kreuter M, Selman M, Crestani B, Kirsten A M, Wuyts W A, Xu Z, Bernois K, Stowasser S, Quaresima M, Costabel U. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax*, 2018; **73**(6): p. 581-583.
271. Richter M J, Harutyunova S, Bollmann T, Classen S, Gall H, Gerhardt M D F, Grimminger F, Grimminger J, Grunig E, Guth S, Halank M, Heine A, Hoepfer M M, Klose H, Lange T J, Meyer K, Neurohr C, Nickolaus K, Olsson K M, Opitz C F, Rosenkranz S, Seyfarth H J, Warnke C, Wiedenroth C, Ghofrani H A, Ewert R. Long-term safety and outcome of intravenous treprostinil via an implanted pump in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*, 2018; **37**(10): p. 1235-1244.
272. Ried M, Hofmann H S, Dienemann H, Eichhorn M. [Implementation of Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy (HITHOC) in Germany]. *Zentralbl Chir*, 2018; **143**(3): p. 301-306.
273. Roche N, Chapman K R, Vogelmeier C F, Herth F J F, Thach C, Fogel R, Olsson P, Patalano F, Banerji D, Wedzicha J A. Reply to Cooper et al.: The Significance of Eosinophilic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018; **197**(7): p. 968-969.
274. Roetting M, Gompelmann D, Herth F J F. Thermic and chemical procedures for bronchoscopic lung volume reduction. *J Thorac Dis*, 2018; **10**(Suppl 23): p. S2806-S2810.
275. Rosenberger A, Hung R J, Christiani D C, Caporaso N E, Liu G, Bojesen S E, Le Marchand L, Haiman C A, Albanes D, Aldrich M C, Tardon A, Fernandez-Tardon G, Rennert G, Field J K, Kiemeny B, Lazarus P, Haugen A, Zienolddiny S, Lam S, Schabath M B, Andrew A S, Brunnsstom H, Goodman G E, Doherty J A, Chen C, Teare M D, Wichmann H E, Manz J, Risch A, Muley T R, Johansson M, Brennan P, Landi M T, Amos C I, Pesch B, Johnen G, Bruning T, Bickeboller H, Gomolka M. Genetic modifiers of radon-induced lung cancer risk: a genome-wide interaction study in former uranium miners. *Int Arch Occup Environ Health*, 2018; **91**(8): p. 937-950.
276. Rosenkranz S, Ghofrani H A, Grunig E, Klose H, Olschewski H, Hoepfer M M. Cologne consensus conference on pulmonary hypertension - Update 2018. *Int J Cardiol*, 2018; **272S**: p. 1-3.
277. Roth A, Boulay K, Gross M, Polycarpou-Schwarz M, Mallette F A, Regnier M, Bida O, Ginsberg D, Warth A, Schnabel P A, Muley T, Meister M, Zabeck H, Hoffmann H, Diederichs S. Restoring LINC00673 expression triggers cellular senescence in lung cancer. *RNA Biol*, 2018.
278. Rudski L G, Gargani L, Armstrong W F, Lancellotti P, Lester S J, Grunig E, D'Alto M, Astrom Aneq M, Ferrara F, Saggari R, Saggari R, Naeije R, Picano E, Schiller N B, Bossone E. Stressing the Cardiopulmonary Vascular System: The Role of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2018; **31**(5): p. 527-550 e11.
279. Safi S, Op den Winkel J, Kramer S, Keast T, Wibowo H, Muley T, Herth F J F. A new bronchoscopic catheter for the transbronchial ablation of pulmonary nodules. *Lung Cancer*, 2018; **124**: p. 125-129.
280. Sarmand N, Gompelmann D, Kontogianni K, Polke M, Herth F J, Eberhardt R. New bacterial growth in bronchial secretions after bronchoscopic valve implantation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018; **13**: p. 565-570.

281. Schneider M A, Muley T, Weber R, Wessels S, Thomas M, Herth F J F, Kahn N C, Eberhardt R, Winter H, Heussel G, Warth A, Herold-Mende C, Meister M. Glycodelin as a Serum and Tissue Biomarker for Metastatic and Advanced NSCLC. *Cancers (Basel)*, 2018; **10**(12).
282. Schnell J, Beer M, Eggeling S, Gesierich W, Gottlieb J, Herth F, Hofmann H S, Jany B, Kreuter M, Ley-Zaporozhan J, Scheubel R, Walles T, Wiesemann S, Worth H, Stoelben E. Management of Spontaneous Pneumothorax and Postinterventional Pneumothorax: German S3-Guideline. *Zentralbl Chir*, 2018; **143**(S 01): p. S12-S43.
283. Schnell J, Beer M, Eggeling S, Gesierich W, Gottlieb J, Herth F J F, Hofmann H S, Jany B, Kreuter M, Ley-Zaporozhan J, Scheubel R, Walles T, Wiesemann S, Worth H, Stoelben E. Management of Spontaneous Pneumothorax and Post-Interventional Pneumothorax: German S3 Guideline. *Respiration*, 2018: p. 1-33.
284. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt W E E, Dietel M, Zirrgiebel U, Muehlenhoff L, Thomas M. Treatment decisions, clinical outcomes, and pharmacoeconomics in the treatment of patients with EGFR mutated stage III/IV NSCLC in Germany: an observational study. *BMC Cancer*, 2018; **18**(1): p. 135.
285. Schwarzkopf L, Witt S, Waelscher J, Polke M, Kreuter M. Associations between comorbidities, their treatment and survival in patients with interstitial lung diseases - a claims data analysis. *Respir Res*, 2018; **19**(1): p. 73.
286. Shah P L, Herth F J F. Progress in Interventional Pulmonology. *Respiration*, 2018; **95**(5): p. 287-288.
287. Siegle A, Villalobos M, Bossert J, Krug K, Hagelskamp L, Krisam J, Handtke V, Deis N, Junger J, Wensing M, Thomas M. The Heidelberg Milestones Communication Approach (MCA) for patients with prognosis <12 months: protocol for a mixed-methods study including a randomized controlled trial. *Trials*, 2018; **19**(1): p. 438.
288. Sinning C, Harbaum L, Schrage B, Rubsamen N, Magnussen C, Waschki B, Kleemann W H, Baaske K M, Kogler M, Ojeda F, Fischer C, Benjamin N, Westermann D, Zengin E, Schafer U, Egenlauf B, Kloese H F, Blankenberg S, Grunig E. Right Ventricular Index for Risk Stratification of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Respiration*, 2018; **96**(3): p. 249-258.
289. Slebos D J, Ten Hacken N H, Hetzel M, Herth F J F, Shah P L. Endobronchial Coils for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from an Expert Panel. *Respiration*, 2018; **96**(1): p. 1-11.
290. Spagnolo P, Kreuter M, Maher T M, Wuyts W, Bonella F, Corte T J, Kopf S, Weycker D, Kirchgassler K U, Ryerson C J. Metformin Does Not Affect Clinically Relevant Outcomes in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*, 2018; **96**(4): p. 314-322.
291. Steins M, Thomas M, Geissler M. Erlotinib. *Recent Results Cancer Res*, 2018; **211**: p. 1-17.
292. Szentes B L, Kreuter M, Bahmer T, Birring S S, Claussen M, Waelscher J, Leidl R, Schwarzkopf L. Quality of life assessment in interstitial lung diseases: a comparison of the disease-specific K-BILD with the generic EQ-5D-5L. *Respir Res*, 2018; **19**(1): p. 101.
293. Thomas M, Ponce-Aix S, Navarro A, Riera-Knorrenschild J, Schmidt M, Wiegert E, Kapp K, Wittig B, Mauri C, Domine Gomez M, Kollmeier J, Sadjadian P, Frohling K P, Huber R M, Wolf M, team I s. Immunotherapeutic maintenance treatment with toll-like receptor 9 agonist lefitolimod in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the exploratory, controlled, randomized, international phase II IMPULSE study. *Ann Oncol*, 2018; **29**(10): p. 2076-2084.
294. Titz C, Hummler S, Schmidt M E, Thomas M, Steins M, Wiskemann J. Exercise behavior and physical fitness in patients with advanced lung cancer. *Support Care Cancer*, 2018; **26**(8): p. 2725-2736.

295. Torrisi S E, Ley B, Kreuter M, Wijsenbeek M, Vittinghoff E, Collard H R, Vancheri C. The added value of comorbidities in predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter observational study. *Eur Respir J*, 2018.
296. Triphan S M F, Biederer J, Burmester K, Fellhauer I, Vogelmeier C F, Jorres R A, Kauczor H U, Heussel C P, Wielputz M O, Jobst B J. Design and application of an MR reference phantom for multicentre lung imaging trials. *PLoS One*, 2018; **13**(7): p. e0199148.
297. Tzouveleakis A, Spagnolo P, Bonella F, Vancheri C, Tzilas V, Crestani B, Kreuter M, Bouros D. Patients with IPF and lung cancer: diagnosis and management. *Lancet Respir Med*, 2018; **6**(2): p. 86-88.
298. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson C J, Valeyre D, Grutters J C, Wiebe S, Stansen W, Quaresima M, Stowasser S, Wuyts W A, Investigators I T. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018; **197**(3): p. 356-363.
299. Villalobos M, Coulibaly K, Krug K, Kamradt M, Wensing M, Siegle A, Kuon J, Eschbach C, Tessmer G, Winkler E, Szecsenyi J, Ose D, Thomas M. A longitudinal communication approach in advanced lung cancer: A qualitative study of patients', relatives' and staff's perspectives. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2018; **27**(2): p. e12794.
300. Villalobos M, Czapiewski P, Reinmuth N, Fischer J R, Andreas S, Kortsik C, Serke M, Wolf M, Neuser P, Reuss A, Schnabel P A, Thomas M. ERCC1 assessment in upfront treatment with and without cisplatin-based chemotherapy in stage IIIb/IV non-squamous non-small cell lung cancer. *Med Oncol*, 2018; **35**(7): p. 106.
301. Walscher J, Gross B, Eberhardt R, Heussel C P, Eichinger M, Warth A, Lasitschka F, Herth F J F, Kreuter M. Transbronchial Cryobiopsies for Diagnosing Interstitial Lung Disease: Real-Life Experience from a Tertiary Referral Center for Interstitial Lung Disease. *Respiration*, 2018: p. 1-7.
302. Wang Z, Bonella F, Li W, Boerner E B, Guo Q, Kong X, Zhang X, Costabel U, Kreuter M. Gastroesophageal Reflux Disease in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Uncertainties and Controversies. *Respiration*, 2018; **96**(6): p. 571-587.
303. Wielputz M O, von Stackelberg O, Stahl M, Jobst B J, Eichinger M, Puderbach M U, Nahrlich L, Barth S, Schneider C, Kopp M V, Ricklefs I, Buchholz M, Tummler B, Dopfer C, Vogel-Claussen J, Kauczor H U, Mall M A. Multicentre standardisation of chest MRI as radiation-free outcome measure of lung disease in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2018; **17**(4): p. 518-527.
304. Yamauchi Y, Safi S, Blattner C, Rathinasamy A, Umansky L, Juenger S, Warth A, Eichhorn M, Muley T, Herth F J F, Dienemann H, Platten M, Beckhove P, Utikal J, Hoffmann H, Umansky V. Circulating and Tumor Myeloid-derived Suppressor Cells in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018; **198**(6): p. 777-787.
305. Zabeck H, Dienemann H, Hoffmann H, Pfannschmidt J, Warth A, Schnabel P A, Muley T, Meister M, Sultmann H, Frohlich H, Kuner R, Lasitschka F. Molecular signatures in IASLC/ATS/ERS classified growth patterns of lung adenocarcinoma. *PLoS One*, 2018; **13**(10): p. e0206132.
- 2019**
306. Alfaro T M, Moor C C, Alfieri V, Jeny F, Kreuter M, Wijsenbeek M S, Renzoni E A, Bargagli E, Nunes H, Spagnolo P, Bonella F, Molina-Molina M, Antoniou K, Poletti V. Research highlights from the 2018 ERS International Congress: interstitial lung diseases. *ERJ Open Res*, 2019; **5**(1).

307. Bahmer T, Walscher J, Fisser C, Kreuter M, Karg O, Boing S, Koczulla R, Raspe M. [Working Conditions and Quality of Specialized Training in Respiratory Medicine in Germany - Status quo, Challenges and Perspectives]. *Pneumologie*, 2019; **73**(10): p. 578-581.
308. Bains S, Eguchi T, Warth A, Yeh Y C, Nitadori J I, Woo K M, Chou T Y, Dienemann H, Muley T, Nakajima J, Shinozaki-Ushiku A, Wu Y C, Lu S, Kadota K, Jones D R, Travis W D, Tan K S, Adusumilli P S. Procedure-Specific Risk Prediction for Recurrence in Patients Undergoing Lobectomy or Sublobar Resection for Small (≤ 2 cm) Lung Adenocarcinoma: An International Cohort Analysis. *J Thorac Oncol*, 2019; **14**(1): p. 72-86.
309. Bendell J C, Bischoff H G, Hwang J, Reinhardt H C, Zander T, Wang X, Hynes S, Pitou C, Campbell R, Iversen P, Farrington D L, Bell-McGuinn K, Thomas M. A phase 1 dose-escalation study of checkpoint kinase 1 (CHK1) inhibitor prexasertib in combination with p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) inhibitor ralimetinib in patients with advanced or metastatic cancer. *Invest New Drugs*, 2019.
310. Bendstrup E, Wuyts W, Alfaro T, Chaudhuri N, Cornelissen R, Kreuter M, Melgaard Nielsen K, Munster A B, Myllarniemi M, Ravaglia C, Vanuytsel T, Wijsenbeek M. Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Practical Management Recommendations for Potential Adverse Events. *Respiration*, 2019; **97**(2): p. 173-184.
311. Bozorgmehr F, Hommertgen A, Krisam J, Lasitschka F, Kuon J, Maenz M, Huber P E, König L, Kieser M, Debus J, Thomas M, Rieken S. Fostering efficacy of anti-PD-1-treatment: Nivolumab plus radiotherapy in advanced non-small cell lung cancer - study protocol of the FORCE trial. *BMC Cancer*, 2019; **19**(1): p. 1074.
312. Buchhalter I, Rempel E, Endris V, Allgauer M, Neumann O, Volckmar A L, Kirchner M, Leichsenring J, Lier A, von Winterfeld M, Penzel R, Christopoulos P, Thomas M, Frohling S, Schirmacher P, Budczies J, Stenzinger A. Size matters: Dissecting key parameters for panel-based tumor mutational burden analysis. *Int J Cancer*, 2019; **144**(4): p. 848-858.
313. Budczies J, Allgauer M, Litchfield K, Rempel E, Christopoulos P, Kazdal D, Endris V, Thomas M, Frohling S, Peters S, Swanton C, Schirmacher P, Stenzinger A. Optimizing panel-based tumor mutational burden (TMB) measurement. *Ann Oncol*, 2019; **30**(9): p. 1496-1506.
314. Christopoulos P, Budczies J, Kirchner M, Dietz S, Sultmann H, Thomas M, Stenzinger A. Defining molecular risk in ALK(+) NSCLC. *Oncotarget*, 2019; **10**(33): p. 3093-3103.
315. Christopoulos P, Dietz S, Kirchner M, Volckmar A L, Endris V, Neumann O, Ogrodnik S, Heussel C P, Herth F J, Eichhorn M, Meister M, Budczies J, Allgauer M, Leichsenring J, Zemojtel T, Bischoff H, Schirmacher P, Thomas M, Sultmann H, Stenzinger A. Detection of TP53 Mutations in Tissue or Liquid Rebiopsies at Progression Identifies ALK+ Lung Cancer Patients with Poor Survival. *Cancers (Basel)*, 2019; **11**(1).
316. Christopoulos P, Kirchner M, Bozorgmehr F, Endris V, Elsayed M, Budczies J, Ristau J, Penzel R, Herth F J, Heussel C P, Eichhorn M, Muley T, Meister M, Fischer J R, Rieken S, Lasitschka F, Bischoff H, Sotillo R, Schirmacher P, Thomas M, Stenzinger A. Identification of a highly lethal V3(+) TP53(+) subset in ALK(+) lung adenocarcinoma. *Int J Cancer*, 2019; **144**(1): p. 190-199.
317. Cottin V, Annesi-Maesano I, Gunther A, Galvin L, Kreuter M, Powell P, Prasse A, Reynolds G, Richeldi L, Spagnolo P, Valenzuela C, Wijsenbeek M, Wuyts W A, Crestani B, Ariane I P F C R C c. The Ariane-IPF ERS Clinical Research Collaboration: seeking collaboration through launch of a federation of European registries on idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2019; **53**(5).
318. Crestani B, Huggins J T, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, Song J W, Stansen W, Quaresma M, Stowasser S, Kreuter M. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med*, 2019; **7**(1): p. 60-68.
319. Dabral S, Muecke C, Valasarajan C, Schmoranz M, Wietelmann A, Semenza G L, Meister M, Muley T, Seeger-Nukpezah T, Samakovlis C, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W, Savai

- R,Pullamsetti S S. A RASSF1A-HIF1alpha loop drives Warburg effect in cancer and pulmonary hypertension. *Nat Commun*, 2019; **10**(1): p. 2130.
320. deSouza N M, Achten E, Alberich-Bayarri A, Bamberg F, Boellaard R, Clement O, Fournier L, Gallagher F, Golay X, Heussel C P, Jackson E F, Manniesing R, Mayerhofer M E, Neri E, O'Connor J, Oguz K K, Persson A, Smits M, van Beek E J R, Zech C J,European Society of R. Validated imaging biomarkers as decision-making tools in clinical trials and routine practice: current status and recommendations from the EIBALL* subcommittee of the European Society of Radiology (ESR). *Insights Imaging*, 2019; **10**(1): p. 87.
321. Dietz S, Christopoulos P, Gu L, Volckmar A L, Endris V, Yuan Z, Ogrodnik S J, Zemojtel T, Heussel C P, Schneider M A, Meister M, Muley T, Reck M, Schlesner M, Thomas M, Stenzinger A,Sultmann H. Serial liquid biopsies for detection of treatment failure and profiling of resistance mechanisms in KLC1-ALK-rearranged lung cancer. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2019; **5**(6).
322. Dietz S, Lifshitz A, Kazdal D, Harms A, Endris V, Winter H, Stenzinger A, Warth A, Sill M, Tanay A,Sultmann H. Global DNA methylation reflects spatial heterogeneity and molecular evolution of lung adenocarcinomas. *Int J Cancer*, 2019; **144**(5): p. 1061-1072.
323. Eichhorn F, Klotz L V, Bischoff H, Thomas M, Lasitschka F, Winter H, Hoffmann H,Eichhorn M E. Neoadjuvant anti-programmed Death-1 immunotherapy by Pembrolizumab in resectable nodal positive stage II/IIIa non-small-cell lung cancer (NSCLC): the NEOMUN trial. *BMC Cancer*, 2019; **19**(1): p. 413.
324. Eichhorn F, Klotz L V, Muley T, Kobinger S, Winter H,Eichhorn M E. Prognostic relevance of regional lymph-node distribution in patients with N1-positive non-small cell lung cancer: A retrospective single-center analysis. *Lung Cancer*, 2019; **138**: p. 95-101.
325. Eichstaedt C A, Benjamin N, Xanthouli P, Marra A M,Grinig E. The role of rehabilitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Pulm Med*, 2019; **25**(5): p. 398-404.
326. Endris V, Buchhalter I, Allgauer M, Rempel E, Lier A, Volckmar A L, Kirchner M, von Winterfeld M, Leichsenring J, Neumann O, Penzel R, Weichert W, Glimm H, Frohling S, Winter H, Herth F, Thomas M, Schirmacher P, Budczies J,Stenzinger A. Measurement of tumor mutational burden (TMB) in routine molecular diagnostics: in silico and real-life analysis of three larger gene panels. *Int J Cancer*, 2019; **144**(9): p. 2303-2312.
327. Ercetin E, Richtmann S, Delgado B M, Gomez-Mariano G, Wrenger S, Korenbaum E, Liu B, DeLuca D, Kuhnle M P, Jonigk D, Yuskaeva K, Warth A, Muley T, Winter H, Meister M, Welte T, Janciauskiene S,Schneider M A. Clinical Significance of SERPINA1 Gene and Its Encoded Alpha1-antitrypsin Protein in NSCLC. *Cancers (Basel)*, 2019; **11**(9).
328. Fakhiri J, Schneider M A, Puschhof J, Stanifer M, Schildgen V, Holderbach S, Voss Y, El Andari J, Schildgen O, Boulant S, Meister M, Clevers H, Yan Z, Qiu J,Grimm D. Novel Chimeric Gene Therapy Vectors Based on Adeno-Associated Virus and Four Different Mammalian Bocaviruses. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2019; **12**: p. 202-222.
329. Frank A L, Kreuter M,Schwarzkopf L. Economic burden of incident interstitial lung disease (ILD) and the impact of comorbidity on costs of care. *Respir Med*, 2019; **152**: p. 25-31.
330. Gahr S, Lodel S, Berendt J, Thomas M,Ostgathe C. Implementation of Best Practice Recommendations for Palliative Care in German Comprehensive Cancer Centers. *Oncologist*, 2019.
331. Galie N, Channick R N, Frantz R P, Grunig E, Jing Z C, Moiseeva O, Preston I R, Pulido T, Safdar Z, Tamura Y,McLaughlin V V. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2019; **53**(1).
332. Gannon W D, Anderson M R, Podolanczuk A J, Kawut S M, Michos E D, Cottin V, Kreuter M, Raghu G, Barr R G,Lederer D J. Angiotensin Receptor Blockers and Subclinical Interstitial Lung Disease: The MESA Study. *Ann Am Thorac Soc*, 2019; **16**(11): p. 1451-1453.

333. Giesel F L, Heussel C P, Lindner T, Rohrich M, Rathke H, Kauczor H U, Debus J, Haberkorn U, Kratochwil C. FAPI-PET/CT improves staging in a lung cancer patient with cerebral metastasis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019; **46**(8): p. 1754-1755.
334. Gillissen A, Gessner C, Hechenbichler K, Herth F J F, Juenemann R, Kannies F, Kardos P, Lommatzsch M, Schneidereit R, Windisch W. Patient Satisfaction and Clinical Outcomes with Budesonide plus Formoterol Spiromax for Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Real-World, Observational Trial. *Respiration*, 2019; **97**(4): p. 292-301.
335. Gladilin E, Ohse S, Boerries M, Busch H, Xu C, Schneider M, Meister M, Eils R. TGFbeta-induced cytoskeletal remodeling mediates elevation of cell stiffness and invasiveness in NSCLC. *Sci Rep*, 2019; **9**(1): p. 7667.
336. Gompelmann D, Benjamin N, Bischoff E, Kontogianni K, Schuhmann M, Hoffmann H, Heussel C P, Herth F J F, Eberhardt R. Survival after Endoscopic Valve Therapy in Patients with Severe Emphysema. *Respiration*, 2019; **97**(2): p. 145-152.
337. Gompelmann D, Heinhold T, Rotting M, Bischoff E, Kontogianni K, Eberhardt R, Herth F J F. Long-term follow up after endoscopic valve therapy in patients with severe emphysema. *Thor Adv Respir Dis*, 2019; **13**: p. 1753466619866101.
338. Grunig E, Benjamin N, Eichstaedt C A, Peacock A J, co-authors E R S t f o p h r. Multicentre trials on specialised exercise training and rehabilitation are useful in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2019; **54**(5).
339. Grunig E, Eichstaedt C, Barbera J A, Benjamin N, Blanco I, Bossone E, Cittadini A, Coghlan G, Corris P, D'Alto M, D'Andrea A, Delcroix M, de Man F, Gaine S, Ghio S, Gibbs S, Gumbiene L, Howard L S, Johnson M, Jureviciene E, Kiely D G, Kovacs G, MacKenzie A, Marra A M, McCaffrey N, McCaughey P, Naeije R, Olschewski H, Pepke-Zaba J, Reis A, Santos M, Saxer S, Tulloh R M, Ulrich S, Vonk Noordegraaf A, Peacock A J. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2019; **53**(2).
340. Grunig E, Haefeli W E. Plasma Drug Concentrations in Children Receiving Pulmonary Arterial Hypertension Combination Treatment. *Respiration*, 2019; **97**(1): p. 92.
341. Haag J C, Winter H, Eichhorn M E. [Surgical Therapy of Pulmonary Echinococcosis]. *Zentralbl Chir*, 2019; **144**(S 01): p. S46-S56.
342. Halank M, Tausche K, Grunig E, Ewert R, Preston I R. Practical management of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension. *Thor Adv Respir Dis*, 2019; **13**: p. 1753466619868938.
343. Herth F J F, Reinmuth N, Wormanns D, Antoch G, Biederer J, Vogel-Claussen J, Kauczor H U, Pfeifer M, Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und B, Vorstand der Deutschen R. [Joint Statement of the German Radiological Society and the German Respiratory Society on a Quality-Assured Early Detection Program for Lung Cancer with Low-dose CT]. *Pneumologie*, 2019; **73**(10): p. 573-577.
344. Herth F J F, Slebos D J, Criner G J, Valipour A, Sciruba F, Shah P L. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation - Update 2019. *Respiration*, 2019; **97**(6): p. 548-557.
345. Herth F J F, Slebos D J, Shah P L, Hetzel M, Schmid-Bindert G, LaPrad A S, Deslee G, Valipour A. Protocol of a Randomized Controlled Study of the PneumRx Endobronchial Coil System versus Standard-of-Care Medical Management in the Treatment of Subjects with Severe Emphysema (ELEVATE). *Respiration*, 2019; **98**(6): p. 512-520.
346. Herth F J F, Sorichter S, Criner G J. Let's Call It Lung Shock - Or Do We Use the Right Wording? *Respiration*, 2019; **97**(3): p. 197-198.
347. Hetzel J, Eberhardt R, Petermann C, Gesierich W, Darwiche K, Hagemeyer L, Muche R, Kreuter M, Lewis R, Ehab A, Boeckeler M, Haentschel M. Bleeding risk of transbronchial cryobiopsy

- compared to transbronchial forceps biopsy in interstitial lung disease - a prospective, randomized, multicentre cross-over trial. *Respir Res*, 2019; **20**(1): p. 140.
348. Hogerle B A, Lasitschka F, Muley T, Bougatf N, Herfarth K, Adeberg S, Eichhorn M, Debus J, Winter H, Rieken S,Uhl M. Primary adenoid cystic carcinoma of the trachea: clinical outcome of 38 patients after interdisciplinary treatment in a single institution. *Radiat Oncol*, 2019; **14**(1): p. 117.
349. Hung R J, Spitz M R, Houlston R S, Schwartz A G, Field J K, Ying J, Li Y, Han Y, Ji X, Chen W, Wu X, Gorlov I P, Na J, de Andrade M, Liu G, Brhane Y, Diao N, Wenzlaff A, Davies M P A, Liloglou T, Timofeeva M, Muley T, Rennert H, Saliba W, Ryan B M, Bowman E, Barros-Dios J M, Perez-Rios M, Morgenstern H, Zienolddiny S, Skaug V, Ugolini D, Bonassi S, van der Heijden E, Tardon A, Bojesen S E, Landi M T, Johansson M, Bickeboller H, Arnold S, Le Marchand L, Melander O, Andrew A, Grankvist K, Caporaso N, Teare M D, Schabath M B, Aldrich M C, Kiemeny L A, Wichmann H E, Lazarus P, Mayordomo J, Neri M, Haugen A, Zhang Z F, Ruano-Ravina A, Brenner H, Harris C C, Orlov I, Rennert G, Risch A, Brennan P, Christiani D C, Amos C I, Yang P, Gorlova O Y. Lung Cancer Risk in Never-Smokers of European Descent is Associated With Genetic Variation in the 5p15.33 TERT-CLPTM1L Region. *J Thorac Oncol*, 2019; **14**(8): p. 1360-1369.
350. Jiang B, Li X L, Yin Y, Zhang Q, Zang T, Song W S, Wang X M, Kang J, Herth F J F,Hou G. Ultrasound elastography: a novel tool for the differential diagnosis of pleural effusion. *Eur Respir J*, 2019; **54**(2).
351. Jobst B J, Owsijewitsch M, Kauczor H U, Biederer J, Ley S, Becker N, Kopp-Schneider A, Delorme S, Heussel C P, Puderbach M, Wielputz M O,Ley-Zaporozhan J. GOLD stage predicts thoracic aortic calcifications in patients with COPD. *Exp Ther Med*, 2019; **17**(1): p. 967-973.
352. Kahnert K, Jobst B, Biertz F, Biederer J, Watz H, Huber R M, Behr J, Grenier P A, Alter P, Vogelmeier C F, Kauczor H U,Jorres R A. Relationship of spirometric, body plethysmographic, and diffusing capacity parameters to emphysema scores derived from CT scans. *Chron Respir Dis*, 2019; **16**: p. 1479972318775423.
353. Kauczor H U, Wielputz M O, Jobst B J, Weinheimer O, Gompelmann D, Herth F J F,Heussel C P. Computed Tomography Imaging for Novel Therapies of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Thorac Imaging*, 2019; **34**(3): p. 202-213.
354. Kazdal D, Endris V, Allgauer M, Kriegsmann M, Leichsenring J, Volckmar A L, Harms A, Kirchner M, Kriegsmann K, Neumann O, Brandt R, Talla S B, Rempel E, Ploeger C, von Winterfeld M, Christopoulos P, Merino D M, Stewart M, Allen J, Bischoff H, Meister M, Muley T, Herth F, Penzel R, Warth A, Winter H, Frohling S, Peters S, Swanton C, Thomas M, Schirmacher P, Budczies J,Stenzinger A. Spatial and Temporal Heterogeneity of Panel-Based Tumor Mutational Burden in Pulmonary Adenocarcinoma: Separating Biology From Technical Artifacts. *J Thorac Oncol*, 2019; **14**(11): p. 1935-1947.
355. Kerr K M, Thunnissen E, Dafni U, Finn S P, Bubendorf L, Soltermann A, Verbeken E, Biernat W, Warth A, Marchetti A, Speel E M, Pokharel S, Quinn A M, Monkhorst K, Navarro A, Madsen L B, Radonic T, Wilson J, De Luca G, Gray S G, Cheney R, Savic S, Martorell M, Muley T, Baas P, Meldgaard P, Blackhall F, Dingemans A M, Dziadziuszko R, Vansteenkiste J, Weder W, Polydoropoulou V, Geiger T, Kammler R, Peters S, Stahel R,Lungscape C. A retrospective cohort study of PD-L1 prevalence, molecular associations and clinical outcomes in patients with NSCLC: Results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) Lungscape Project. *Lung Cancer*, 2019; **131**: p. 95-103.
356. Klotz L V, Courty Y, Lindner M, Petit-Courty A, Stowasser A, Koch I, Eichhorn M E, Lilis I, Morresi-Hauf A, Arendt K A M, Pepe M, Giopanou I, Ntaliarda G, Behrend S J, Oplolpou M, Gissot V, Guyetant S, Marchand-Adam S, Behr J, Kaiser J C, Hatz R A, Lamort A S,Stathopoulos

- G T. Comprehensive clinical profiling of the Gauting locoregional lung adenocarcinoma donors. *Cancer Med*, 2019; **8**(4): p. 1486-1499.
357. Klotz L V, Eberhardt R, Herth F J F, Winter H. [Interventional treatment of tracheopleural and bronchopleural fistulas]. *Chirurg*, 2019; **90**(9): p. 697-703.
358. Klotz L V, Lindner M, Eichhorn M E, Grutzner U, Koch I, Winter H, Kauke T, Duell T, Hatz R A. Pleurectomy/decortication and hyperthermic intrathoracic chemoperfusion using cisplatin and doxorubicin for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*, 2019; **11**(5): p. 1963-1972.
359. Koelsche C, Tavernar L, Neumann O, Heussel C P, Eberhardt R, Winter H, Stenzinger A, Mechtersheimer G. Primary pulmonary myxoid sarcoma with an unusual gene fusion between exon 7 of EWSR1 and exon 5 of CREB1. *Virchows Arch*, 2019.
360. Kraiss A M, Park Y J, Reifenberger G, Meister M, Plass C, Schmeiser H H. Sensitive detection of hydroxymethylcytosine levels in normal and neoplastic cells and tissues. *Electrophoresis*, 2019; **40**(9): p. 1293-1297.
361. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, Abderrahim L, Altmann A, Mier W, Adeberg S, Rathke H, Rohrich M, Winter H, Plinkert P K, Marme F, Lang M, Kauczor H U, Jager D, Debus J, Haberkorn U, Giesel F L. (68)Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med*, 2019; **60**(6): p. 801-805.
362. Kreuter M, Hoffmann-Vold A M. [New ways in the treatment of SSc-ILD: what makes sense?]. *Z Rheumatol*, 2019; **78**(9): p. 863-864.
363. Kreuter M, Koegler H, Trampisch M, Geier S, Richeldi L. Differing severities of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): insights from the INPULSIS(R) trials. *Respir Res*, 2019; **20**(1): p. 71.
364. Kreuter M, Lederer D J, Cottin V, Kahn N, Ley B, Vancheri C, Weycker D, Atwood M, Kirchgaessler K U, Ryerson C J. Concomitant medications and clinical outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2019; **54**(6).
365. Kreuter M, Lederer D J, Molina-Molina M, Noth I, Valenzuela C, Frankenstein L, Weycker D, Atwood M, Kirchgaessler K U, Cottin V. Association of Angiotensin Modulators With the Course of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*, 2019; **156**(4): p. 706-714.
366. Kreuter M, Maher T M. Can monocytes predict prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Lancet Respir Med*, 2019; **7**(6): p. 467-469.
367. Kreuter M, Swigris J, Pittrow D, Geier S, Klotsche J, Prasse A, Wirtz H, Koschel D, Andreas S, Claussen M, Grohe C, Wilkens H, Hagemeyer L, Skowasch D, Meyer J F, Kirschner J, Glaser S, Kahn N, Welte T, Neurohr C, Schwaiblmair M, Held M, Bahmer T, Oqueka T, Frankenberger M, Behr J. The clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis and its association to quality of life over time: longitudinal data from the INSIGHTS-IPF registry. *Respir Res*, 2019; **20**(1): p. 59.
368. Kreuter M, Wells A, Mehta D R, Kovchun A. Interstitial lung diseases: course report. *Breathe (Sheff)*, 2019; **15**(4): p. 270-272.
369. Kreuter M, Wirtz H. [Sirolimus for LAM - A New MILEStone Reached?]. *Pneumologie*, 2019; **73**(1): p. 22-23.
370. Kriegsmann K, Cremer M, Zgorzelski C, Harms A, Muley T, Winter H, Kazdal D, Warth A, Kriegsmann M. Agreement of CK5/6, p40, and p63 immunoreactivity in non-small cell lung cancer. *Pathology*, 2019; **51**(3): p. 240-245.
371. Kuon J, Vogt J, Mehnert A, Alt-Epping B, van Oorschot B, Sistermanns J, Ahlborn M, Ritterbusch U, Stevens S, Kahl C, Ruellan A, Matthias K, Kubin T, Stahlhut K, Heider A, Lordick F, Thomas M, on behalf of the Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin of the German Cancer Society. Symptoms and Needs of Patients with Advanced Lung Cancer: Early Prevalence Assessment. *Oncol Res Treat*, 2019; **42**(12): p. 650-659.
372. Labarca G, Uribe J P, Pacheco C, Folch E, Kheir F, Majid A, Jantz M A, Mehta H J, Patel N, Herth F J F, Fernandez-Bussy S. Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Endobronchial

- Zephyr Valves for Severe Emphysema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration*, 2019; **98**(3): p. 268-278.
373. Lederer D J, Bell S C, Branson R D, Chalmers J D, Marshall R, Maslove D M, Ost D E, Punjabi N M, Schatz M, Smyth A R, Stewart P W, Suissa S, Adjei A A, Akdis C A, Azoulay E, Bakker J, Ballas Z K, Bardin P G, Barreiro E, Bellomo R, Bernstein J A, Brusasco V, Buchman T G, Chokroverty S, Collop N A, Crapo J D, Fitzgerald D A, Hale L, Hart N, Herth F J, Iwashyna T J, Jenkins G, Kolb M, Marks G B, Mazzone P, Moorman J R, Murphy T M, Noah T L, Reynolds P, Riemann D, Russell R E, Sheikh A, Sotgiu G, Swenson E R, Szczesniak R, Szymusiak R, Teboul J L, Vincent J L. Control of Confounding and Reporting of Results in Causal Inference Studies. Guidance for Authors from Editors of Respiratory, Sleep, and Critical Care Journals. *Ann Am Thorac Soc*, 2019; **16**(1): p. 22-28.
374. Leichsenring J, Horak P, Kreuzfeldt S, Heining C, Christopoulos P, Volckmar A L, Neumann O, Kirchner M, Ploeger C, Budczies J, Heilig C E, Hutter B, Frohlich M, Uhrig S, Kazdal D, Allgauer M, Harms A, Rempel E, Lehmann U, Thomas M, Pfarr N, Azoitei N, Bonzheim I, Marienfeld R, Moller P, Werner M, Fend F, Boerries M, von Bubnoff N, Lassmann S, Longerich T, Bitzer M, Seufferlein T, Malek N, Weichert W, Schirmacher P, Penzel R, Endris V, Brors B, Klauschen F, Glimm H, Frohling S, Stenzinger A. Variant classification in precision oncology. *Int J Cancer*, 2019; **145**(11): p. 2996-3010.
375. Lerche M, Eichstaedt C A, Hinderhofer K, Grunig E, Tausche K, Ziemssen T, Halank M, Wirtz H, Seyfarth H J. Mutually reinforcing effects of genetic variants and interferon-beta 1a therapy for pulmonary arterial hypertension development in multiple sclerosis patients. *Pulm Circ*, 2019; **9**(3): p. 2045894019872192.
376. Li S, Wang G, Wang C, Gao X, Jin F, Yang H, Han B, Zhou R, Chen C, Chen L, Bai C, Shen H, Herth F J F, Zhong N. The REACH Trial: A Randomized Controlled Trial Assessing the Safety and Effectiveness of the Spiration(R) Valve System in the Treatment of Severe Emphysema. *Respiration*, 2019; **97**(5): p. 416-427.
377. Li Y, Xiao X, Bosse Y, Gorlova O, Gorlov I, Han Y, Byun J, Leighl N, Johansen J S, Barnett M, Chen C, Goodman G, Cox A, Taylor F, Woll P, Wichmann H E, Manz J, Muley T, Risch A, Rosenberger A, Han J, Siminovitch K, Arnold S M, Haura E B, Bolca C, Holcatova I, Janout V, Kontic M, Lissowska J, Mukeria A, Ognjanovic S, Orłowski T M, Scelo G, Swiatkowska B, Zaridze D, Bakke P, Skaug V, Zienolddiny S, Duell E J, Butler L M, Houlston R, Artigas M S, Grankvist K, Johansson M, Shepherd F A, Marcus M W, Brunnstrom H, Manjer J, Melander O, Muller D C, Overvad K, Trichopoulou A, Tumino R, Liu G, Bojesen S E, Wu X, Le Marchand L, Albanes D, Bickeboller H, Aldrich M C, Bush W S, Tardon A, Rennert G, Teare M D, Field J K, Kiemeny L A, Lazarus P, Haugen A, Lam S, Schabath M B, Andrew A S, Bertazzi P A, Pesatori A C, Christiani D C, Caporaso N, Johansson M, McKay J D, Brennan P, Hung R J, Amos C I. Genetic interaction analysis among oncogenesis-related genes revealed novel genes and networks in lung cancer development. *Oncotarget*, 2019; **10**(19): p. 1760-1774.
378. Lichtblau M, Latshang T D, Furian M, Muller-Mottet S, Kuest S, Tanner F, Grunig E, Bloch K E, Ulrich S. Right and Left Heart Function in Lowlanders with COPD at Altitude: Data from a Randomized Study. *Respiration*, 2019; **97**(2): p. 125-134.
379. Lyu Y, Boerner E, Theegarten D, Guzman J, Kreuter M, Costabel U, Bonella F. Utility of Anti-DSF70 Antibodies to Predict Connective Tissue Disease in Patients Originally Presenting with Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Respiration*, 2019; **98**(1): p. 29-37.
380. Maher T M, Corte T J, Fischer A, Kreuter M, Lederer D J, Molina-Molina M, Axmann J, Kirchgassler K U, Samara K, Gilberg F, Cottin V. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*, 2019.

381. Maher T M, Kreuter M, Lederer D J, Brown K K, Wuyts W, Verbruggen N, Stutvoet S, Fieuw A, Ford P, Abi-Saab W, Wijsenbeek M. Rationale, design and objectives of two phase III, randomised, placebo-controlled studies of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, in idiopathic pulmonary fibrosis (ISABELA 1 and 2). *BMJ Open Respir Res*, 2019; **6**(1): p. e000422.
382. Maldonado F, Danoff S K, Wells A U, Colby T V, Ryu J H, Liberman M, Wahidi M M, Frazer L, Hetzel J, Rickman O B, Herth F J F, Poletti V, Yarmus L B. Transbronchial Cryobiopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2019.
383. Maldonado F, Wells A, Danoff S, Colby T, Ryu J, Poletti V, Rickman O, Herth F, Wahidi M, Hetzel J, Liberman M, Yarmus L. Before Freezing Out Cryobiopsy, We Need to Thaw Out Flaws in the Diagnosis of Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019; **200**(7): p. 937-938.
384. Mandovra N P, Leuppi J D, Herth F J F, Chhajed P N. [Interventionen beim Asthma COPD]. *Ther Umsch*, 2019; **76**(6): p. 328-336.
385. Marwitz S, Turkowski K, Nitschkowski D, Weigert A, Brandenburg J, Reiling N, Thomas M, Reck M, Dromann D, Seeger W, Rabe K F, Savai R, Goldmann T. The Multi-Modal Effect of the Anti-fibrotic Drug Pirfenidone on NSCLC. *Front Oncol*, 2019; **9**: p. 1550.
386. Melzig C, Worz S, Egenlauf B, Partovi S, Rohr K, Grunig E, Kauczor H U, Heussel C P, Rengier F. Combined automated 3D volumetry by pulmonary CT angiography and echocardiography for detection of pulmonary hypertension. *Eur Radiol*, 2019; **29**(11): p. 6059-6068.
387. Moller T, Egberts J H, Eichhorn M, Hofmann H S, Kruger I, Ruckert J C, Sandhaus T, Steinert M. Current status and evolution of robotic-assisted thoracic surgery in Germany-results from a nationwide survey. *J Thorac Dis*, 2019; **11**(11): p. 4807-4815.
388. Moor C C, Wijsenbeek M S, Balestro E, Biondini D, Bondue B, Cottin V, Flewett R, Galvin L, Jones S, Molina-Molina M, Planas-Cerezales L, Prasse A, Prosch H, Russell A M, Viegas M, Wanke G, Wuyts W, Kreuter M, Bonella F. Gaps in care of patients living with pulmonary fibrosis: a joint patient and expert statement on the results of a Europe-wide survey. *ERJ Open Res*, 2019; **5**(4).
389. Muley T, He Y, Rolny V, Wehnl B, Escherich A, Warth A, Stolp C, Schneider M A, Meister M, Herth F J, Dayyani F. Potential for the blood-based biomarkers cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) and human epididymal protein 4 (HE4) to detect recurrence during monitoring after surgical resection of adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer*, 2019; **130**: p. 194-200.
390. Nagel C, Marra A M, Benjamin N, Blank N, Cittadini A, Coghlan G, Distler O, Denton C P, Egenlauf B, Fiehn C, Fischer C, Harutyunova S, Hoepfer M M, Lorenz H M, Xanthouli P, Bossone E, Grunig E. Reduced Right Ventricular Output Reserve in Patients With Systemic Sclerosis and Mildly Elevated Pulmonary Artery Pressure. *Arthritis Rheumatol*, 2019; **71**(5): p. 805-816.
391. Pan Z, Marra A M, Benjamin N, Eichstaedt C A, Blank N, Bossone E, Cittadini A, Coghlan G, Denton C P, Distler O, Egenlauf B, Fischer C, Harutyunova S, Xanthouli P, Lorenz H M, Grunig E. Early treatment with ambrisentan of mildly elevated mean pulmonary arterial pressure associated with systemic sclerosis: a randomized, controlled, double-blind, parallel group study (EDITA study). *Arthritis Res Ther*, 2019; **21**(1): p. 217.
392. Pietzsch J B, Busca R, Rott C, Geisler B P, Weber S A, Slebos D J, Deslee G, Herth F J F. Adoption Patterns of Bronchoscopic Lung Volume Reduction Procedures in Germany and Predicted Procedure Volumes for Other European Countries. *Respiration*, 2019; **97**(1): p. 34-41.

393. Polke M, Rotting M, Sarmand N, Krisam J, Eberhardt R, Herth F J F, Gompelmann D. Interventional therapy in patients with severe emphysema: evaluation of contraindications and their incidence. *Ther Adv Respir Dis*, 2019; **13**: p. 1753466619835494.
394. Powell P, Kreuter M, Wijsenbeek-Lourens M. Where are the gaps in education in the field of rare lung disease? Perspectives from the ERN-LUNG educational programme survey. *Breathe (Sheff)*, 2019; **15**(2): p. 102-103.
395. Raghu G, van den Blink B, Hamblin M J, Brown A W, Golden J A, Ho L A, Wijsenbeek M S, Vasakova M, Pesci A, Antin-Ozerkis D E, Meyer K C, Kreuter M, Moran D, Santin-Janin H, Aubin F, Mulder G J, Gupta R, Richeldi L. Long-term treatment with recombinant human pentraxin 2 protein in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an open-label extension study. *Lancet Respir Med*, 2019; **7**(8): p. 657-664.
396. Reinmuth N, Bitzer M, Deschler-Baier B, Fischer J R, Kuon J, Leipe J, Rawluk J, Schulz C, Heussel C P, Schultheiss M. [Management of adverse events in immune oncology - Practical aspects of immune-related adverse events during immune oncological treatment]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2019; **144**(5): p. 346-353.
397. Richeldi L, Cottin V, Wurtemberger G, Kreuter M, Calvello M, Sgalla G. Digital Lung Auscultation: Will Early Diagnosis of Fibrotic Interstitial Lung Disease Become a Reality? *Am J Respir Crit Care Med*, 2019; **200**(2): p. 261-263.
398. Richtmann S, Wilkens D, Warth A, Lasitschka F, Winter H, Christopoulos P, Herth F J F, Muley T, Meister M, Schneider M A. FAM83A and FAM83B as Prognostic Biomarkers and Potential New Therapeutic Targets in NSCLC. *Cancers (Basel)*, 2019; **11**(5).
399. Ried M, Eichhorn M, Winter H, Grutzner U, Lindner M, Hatz R A, Haager B, Passlick B, Galetin T, Lopez-Pastorini A, Stoelben E, Hofmann H S. [Expert Recommendation for the Implementation of Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy (HITOC) in Germany]. *Zentralbl Chir*, 2019.
400. Rosenkranz S, Diller G P, Dumitrescu D, Ewert R, Ghofrani H A, Grunig E, Halank M, Held M, Kaemmerer H, Klose H, Kovacs G, Konstantinides S, Lang I M, Lange T J, Leuchte H, Mayer E, Olschewski A, Olschewski H, Olsson K M, Opitz C, Schermuly R T, Seeger W, Wilkens H, Hoeper M M. [Hemodynamic Definition of Pulmonary Hypertension: Commentary on the Proposed Change by the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2019; **144**(19): p. 1367-1372.
401. Safi S, Yamauchi Y, Stamova S, Rathinasamy A, Op den Winkel J, Junger S, Bucur M, Umansky L, Warth A, Herpel E, Eichhorn M, Winter H, Hoffmann H, Beckhove P. Bone marrow expands the repertoire of functional T cells targeting tumor-associated antigens in patients with resectable non-small-cell lung cancer. *Oncoimmunology*, 2019; **8**(12): p. e1671762.
402. Santermans E, Ford P, Kreuter M, Verbruggen N, Meyvisch P, Wuyts W A, Brown K K, Lederer D J, Byrne A J, Molyneaux P L, Sivananthan A, Moor C C, Maher T M, Wijsenbeek M. Modelling Forced Vital Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Optimising Trial Design. *Adv Ther*, 2019; **36**(11): p. 3059-3070.
403. Schlamp I, Rieber J, Adeberg S, Bozorgmehr F, Heussel C P, Steins M, Kappes J, Hoffmann H, Welzel T, Debus J, Rieken S. Re-irradiation in locally recurrent lung cancer patients. *Strahlenther Onkol*, 2019; **195**(8): p. 725-733.
404. Schnell J, Beer M, Eggeling S, Gesierich W, Gottlieb J, Herth F J F, Hofmann H S, Jany B, Kreuter M, Ley-Zaporozhan J, Scheubel R, Walles T, Wiesemann S, Worth H, Stoelben E. Management of Spontaneous Pneumothorax and Post-Interventional Pneumothorax: German S3 Guideline. *Respiration*, 2019; **97**(4): p. 370-402.
405. Sebastian M, Schroder A, Scheel B, Hong H S, Muth A, von Boehmer L, Zippelius A, Mayer F, Reck M, Atanackovic D, Thomas M, Schneller F, Stohlmacher J, Bernhard H, Groschel A, Lander T, Probst J, Strack T, Wiegand V, Gnad-Vogt U, Kallen K J, Hoerr I, von der Muelbe F,

- Fotin-Mleczek M, Knuth A, Koch S D. A phase I/IIa study of the mRNA-based cancer immunotherapy CV9201 in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother*, 2019; **68**(5): p. 799-812.
406. Sercin O, Reither S, Roidos P, Ballin N, Palikyras S, Baginska A, Rein K, Llamazares M, Halavatyi A, Winter H, Muley T, Jurkowska R Z, Abdollahi A, Zenke F T, Neumann B, Mardin B R. A solid-phase transfection platform for arrayed CRISPR screens. *Mol Syst Biol*, 2019; **15**(12): p. e8983.
407. Shanthikumar S, Massie J, Ranganathan S, Schuhmann M, Eberhardt R, Irving L B, Herth F J F, Steinfurt D P. Utility of Endobronchial Ultrasound in Assessment of Intrathoracic Lesions in Paediatric Patients. *Respiration*, 2019; **98**(4): p. 340-346.
408. Slebos D J, Cicienia J, Scieurba F C, Criner G J, Hartman J E, Garner J, Deslee G, Delage A, Jantz M, Marquette C H, Strange C, Hatipoglu U, Mehta A C, LaPrad A S, Schmid-Bindert G, Herth F J F, Shah P L, Group R S. Predictors of Response to Endobronchial Coil Therapy in Patients With Advanced Emphysema. *Chest*, 2019; **155**(5): p. 928-937.
409. Slebos D J, Shah P L, Herth F J F, Pison C, Schumann C, Hubner R H, Bonta P I, Kessler R, Gesierich W, Darwiche K, Lamprecht B, Perez T, Skowasch D, Deslee G, Marceau A, Scieurba F C, Gosens R, Hartman J E, Srikanthan K, Duller M, Valipour A, Group A-S. Safety and Adverse Events after Targeted Lung Denervation for Symptomatic Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AIRFLOW). A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019; **200**(12): p. 1477-1486.
410. Somogyi V, Chaudhuri N, Torrisi S E, Kahn N, Muller V, Kreuter M. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? *Eur Respir Rev*, 2019; **28**(153).
411. Thatcher N, Goldschmidt J H, Thomas M, Schenker M, Pan Z, Paz-Ares Rodriguez L, Breder V, Ostoros G, Hanes V. Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MAPLE): A Randomized, Double-blind, Phase III Study. *Clin Cancer Res*, 2019; **25**(7): p. 2088-2095.
412. Thielmann C M, Costa da Silva M, Muley T, Meister M, Herpel E, Muckenthaler M U. Iron accumulation in tumor-associated macrophages marks an improved overall survival in patients with lung adenocarcinoma. *Sci Rep*, 2019; **9**(1): p. 11326.
413. Thomas M, Thatcher N, Goldschmidt J, Ohe Y, McBride H J, Hanes V. Totality of evidence in the development of ABP 215, an approved bevacizumab biosimilar. *Immunotherapy*, 2019; **11**(15): p. 1337-1351.
414. Thunnissen E, Kerr K M, Dafni U, Bubendorf L, Finn S P, Soltermann A, Biernat W, Cheney R, Verbeke E, Warth A, Marchetti A, Speel E M, Pokharel S, Quinn A M, Monkhorst K, Navarro A, Madsen L B, Tsourti Z, Geiger T, Kammler R, Peters S, Stahel R A, European Thoracic Oncology Platform Lungscape C. Programmed death-ligand 1 expression influenced by tissue sample size. Scoring based on tissue microarrays' and cross-validation with resections, in patients with, stage I-III, non-small cell lung carcinoma of the European Thoracic Oncology Platform Lungscape cohort. *Mod Pathol*, 2019.
415. Torrisi S E, Kahn N, Walscher J, Sarmand N, Polke M, Lars K, Eichinger M, Heussel C P, Palmucci S, Sambataro F M, Sambataro G, Sambataro D, Vancheri C, Kreuter M. Possible value of antifibrotic drugs in patients with progressive fibrosing non-IPF interstitial lung diseases. *BMC Pulm Med*, 2019; **19**(1): p. 213.
416. Torrisi S E, Ley B, Kreuter M, Wijsenbeek M, Vittinghoff E, Collard H R, Vancheri C. The added value of comorbidities in predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre observational study. *Eur Respir J*, 2019; **53**(3).
417. van Geffen W H, Slebos D J, Herth F J, Kemp S V, Weder W, Shah P L. Surgical and endoscopic interventions that reduce lung volume for emphysema: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*, 2019; **7**(4): p. 313-324.

418. Villalobos M, Czapiewski P, Reinmuth N, Fischer J R, Andreas S, Kortsik C, Serke M, Wolf M, Neuser P, Reuss A, Schnabel P A, Thomas M. Impact of EMT in stage IIIB/IV NSCLC treated with erlotinib and bevacizumab when compared with cisplatin, gemcitabine and bevacizumab. *Oncol Lett*, 2019; **17**(6): p. 4891-4900.
419. Villalobos M, Siegle A, Hagelskamp L, Handtke V, Jung C, Krug K, Bossert J, Deis N, Junger J, Wensing M, Thomas M. [HeiMeKOM (Heidelberg Milestones Communication): development of an interprofessional intervention for improvement of communication in patients with limited prognosis]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*, 2019; **147-148**: p. 28-33.
420. Volckmar A L, Leichsenring J, Kirchner M, Christopoulos P, Neumann O, Budczies J, Morais de Oliveira C M, Rempel E, Buchhalter I, Brandt R, Allgauer M, Talla S B, von Winterfeld M, Herpel E, Goepfert B, Lier A, Winter H, Brummer T, Frohling S, Faehling M, Fischer J R, Heussel C P, Herth F, Lasitschka F, Schirmacher P, Thomas M, Endris V, Penzel R, Stenzinger A. Combined targeted DNA and RNA sequencing of advanced NSCLC in routine molecular diagnostics: Analysis of the first 3,000 Heidelberg cases. *Int J Cancer*, 2019; **145**(3): p. 649-661.
421. Wagner W L, Rothermel A, Mokry T, Sommerer C, Heussel C P, Kauczor H U. [Rare cause for acute chest pain and dyspnea in young men]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2019; **114**(4): p. 342-344.
422. Wagner W L, Rothermel A, Optazait D E, Schneider D, Kreuter M, Kauczor H U, Heussel C P. [Acute hemoptysis and crazy-paving pattern]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2019; **114**(6): p. 558-560.
423. Wahidi M M, Herth F J F, Chen A, Cheng G, Yarmus L. State of the Art: Interventional Pulmonology. *Chest*, 2019.
424. Walscher J, Gross B, Eberhardt R, Heussel C P, Eichinger M, Warth A, Lasitschka F, Herth F J F, Kreuter M. Transbronchial Cryobiopsies for Diagnosing Interstitial Lung Disease: Real-Life Experience from a Tertiary Referral Center for Interstitial Lung Disease. *Respiration*, 2019; **97**(4): p. 348-354.
425. Walsh S L F, Lederer D J, Ryerson C J, Kolb M, Maher T M, Nusser R, Poletti V, Richeldi L, Vancheri C, Wilsher M L, Antoniou K M, Behr J, Bendstrup E, Brown K K, Corte T J, Cottin V, Crestani B, Flaherty K R, Glaspole I N, Grutters J, Inoue Y, Kondoh Y, Kreuter M, Johannson K A, Ley B, Martinez F J, Molina-Molina M, Morais A, Nunes H, Raghu G, Selman M, Spagnolo P, Taniguchi H, Tomassetti S, Valeyre D, Wijsenbeek M, Wuyts W A, Wells A U. Diagnostic Likelihood Thresholds That Define a Working Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019; **200**(9): p. 1146-1153.
426. Wang F, Zheng H, Zhang Y, Zhu H, Shi J, Luo Y, Zhang X, Mao H, Herth F J F, Luo F. Nebulized Ipratropium bromide protects against tracheal and bronchial secretion during bronchoscopy: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*, 2019; **98**(47): p. e17942.
427. Weber R, Meister M, Muley T, Thomas M, Sultmann H, Warth A, Winter H, Herth F J F, Schneider M A. Pathways regulating the expression of the immunomodulatory protein glycodefin in nonsmall cell lung cancer. *Int J Oncol*, 2019; **54**(2): p. 515-526.
428. White R J, Jerjes-Sanchez C, Bohns Meyer G M, Pulido T, Sepulveda P, Wang K Y, Grunig E, Hiremath S, Yu Z, Gangcheng Z, Yip W L J, Zhang S, Khan A, Deng C Q, Grover R, Tapson V F, Investigators F-E. Combination Therapy with Oral Treprostinil for Pulmonary Arterial Hypertension: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019.
429. White R J, Vonk-Noordegraaf A, Rosenkranz S, Oudiz R J, McLaughlin V V, Hoepfer M M, Grunig E, Ghofrani H A, Chakinala M M, Barbera J A, Blair C, Langley J, Frost A E. Clinical outcomes stratified by baseline functional class after initial combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*, 2019; **20**(1): p. 208.

430. Wielputz M O, Eichinger M, Wege S, Eberhardt R, Mall M A, Kauczor H U, Puderbach M U, Risse F, Heussel C P, Heussel G. Midterm Reproducibility of Chest Magnetic Resonance Imaging in Adults with Clinically Stable Cystic Fibrosis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019; **200**(1): p. 103-107.
431. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, Fischer A, Bendstrup E, Wells C D, Denton C P, Mounir B, Zouad-Lejour L, Quaresma M, Cottin V. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin*, 2019; **35**(11): p. 2015-2024.
432. Wormanns D, Kauczor H U, Antoch G, Biederer J, Herth F J F, Vogel-Claussen J, Reinmuth N, Pfeifer M, Board of Directors D R, Board of Directors D G F P u B. Joint Statement of the German Radiological Society and the German Respiratory Society on a Quality-Assured Early Detection Program for Lung Cancer with Low-Dose CT. *Rofo*, 2019; **191**(11): p. 993-997.
433. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, Marra A, Blank N, Egenlauf B, Gorenflo M, Harutyunova S, Lorenz H M, Nagel C, Theobald V, Lichtblau M, Berlier C, Ulrich S, Grunig E, Benjamin N, Distler O. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis*, 2019.
434. Xu L, Chen B, Wang F, Wei C, Liu H, Liu J, Herth F J F, Luo F. A Higher Rate of Pulmonary Fungal Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Influenza in a Large Tertiary Hospital. *Respiration*, 2019; **98**(5): p. 391-400.
435. Yoneda K Y, Li S, Herth F, Spangler T, Gelfand M, Raina S, Panescu D. Early Preclinical Experience with a Novel Endobronchial Radiofrequency Ablation System for Lung Cancer Treatment. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2019; **2019**: p. 174-180.
436. Zheng X, Herth F J F, Sun J. Initial Experience with Hybrid Argon Plasma Coagulation as a Novel Local Treatment Method for Tracheobronchial Mucoepidermoid Carcinoma. *Respiration*, 2019; **98**(5): p. 461-466.
437. Zheng X, Yang C, Zhang X, Yuan H, Xie F, Li Y, Xu B, Herth F J F, Sun J. The Cryoablation for Peripheral Pulmonary Lesions Using a Novel Flexible Bronchoscopic Cryoprobe in the ex vivo Pig Lung and Liver. *Respiration*, 2019; **97**(5): p. 457-462.
438. Zhu Y, Wei Y, Zhang R, Dong X, Shen S, Zhao Y, Bai J, Albanes D, Caporaso N E, Landi M T, Zhu B, Chanock S J, Gu F, Lam S, Tsao M S, Shepherd F A, Tardon A, Fernandez-Somoano A, Fernandez-Tardon G, Chen C, Barnett M J, Doherty J, Bojesen S E, Johansson M, Brennan P, McKay J D, Carreras-Torres R, Muley T, Risch A, Wichmann H E, Bickeboeller H, Rosenberger A, Rennert G, Saliba W, Arnold S M, Field J K, Davies M P A, Marcus M W, Wu X, Ye Y, Le Marchand L, Wilkens L R, Melander O, Manjer J, Brunnstrom H, Hung R J, Liu G, Brhane Y, Kachuri L, Andrew A S, Duell E J, Kiemeny L A, van der Heijden E H, Haugen A, Zienolddiny S, Skaug V, Grankvist K, Johansson M, Woll P J, Cox A, Taylor F, Teare D M, Lazarus P, Schabath M B, Aldrich M C, Houlston R S, McLaughlin J, Stevens V L, Shen H, Hu Z, Dai J, Amos C I, Han Y, Zhu D, Goodman G E, Chen F, Christiani D C. Elevated Platelet Count Appears to Be Causally Associated with Increased Risk of Lung Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019; **28**(5): p. 935-942.

2020

439. Abdo M, Watz H, Veith V, Kirsten A M, Biller H, Pedersen F, von Mutius E, Kopp M V, Hansen G, Waschki B, Rabe K F, Trinkmann F, Bahmer T. Small airway dysfunction as predictor and marker for clinical response to biological therapy in severe eosinophilic asthma: a longitudinal observational study. *Respir Res*, 2020; **21**(1): p. 278.

440. Bajwah S, Wilcock A, Towers R, Costantini M, Bausewein C, Simon S T, Bendstrup E, Prentice W, Johnson M J, Currow D C, Kreuter M, Wells A U, Birring S S, Edmonds P, Higginson I J. Managing the supportive care needs of those affected by COVID-19. *Eur Respir J*, 2020; **55**(4).
441. Bardia A, Gounder M, Rodon J, Janku F, Lolkema M P, Stephenson J J, Bedard P L, Schuler M, Sessa C, LoRusso P, Thomas M, Maacke H, Evans H, Sun Y, Tan D S W. Phase Ib Study of Combination Therapy with MEK Inhibitor Binimetinib and Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitor Buparlisib in Patients with Advanced Solid Tumors with RAS/RAF Alterations. *Oncologist*, 2020; **25**(1): p. e160-e169.
442. Basset M, Hummedah K, Kimmich C, Veelken K, Dittrich T, Brandelik S, Kreuter M, Hassel J, Bosch N, Stuhlmann-Laeisz C, Blank N, Muller-Tidow C, Rocken C, Hegenbart U, Schonland S. Localized immunoglobulin light chain amyloidosis: Novel insights including prognostic factors for local progression. *Am J Hematol*, 2020.
443. Bauer-Kemeny C, Lis I V, Raupach T, Kreuter M. Tobacco Use, Knowledge about Smoking-Associated Risks, and Cessation Programs among Dental Students in Germany - ToDent. *Respiration*, 2020; **99**(9): p. 764-770.
444. Baum P, Diers J, Haag J, Klotz L, Eichhorn F, Eichhorn M, Wiegering A, Winter H. Nationwide effect of high procedure volume in lung cancer surgery on in-house mortality in Germany. *Lung Cancer*, 2020; **149**: p. 78-83.
445. Becker N, Motsch E, Trotter A, Heussel C P, Dienemann H, Schnabel P A, Kauczor H U, Maldonado S G, Miller A B, Kaaks R, Delorme S. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer*, 2020; **146**(6): p. 1503-1513.
446. Behr J, Gunther A, Bonella F, Dinkel J, Fink L, Geiser T, Geissler K, Glaser S, Handzhiev S, Jonigk D, Koschel D, Kreuter M, Leuschner G, Markart P, Prasse A, Schonfeld N, Schupp J C, Sitter H, Muller-Quernheim J, Costabel U. [German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis]. *Pneumologie*, 2020; **74**(5): p. 263-293.
447. Behr J, Prasse A, Wirtz H, Koschel D, Pittrow D, Held M, Klotsche J, Andreas S, Claussen M, Grohe C, Wilkens H, Hagemeyer L, Skowasch D, Meyer J F, Kirschner J, Glaser S, Kahn N, Welte T, Neurohr C, Schwaiblmair M, Bahmer T, Oqueka T, Frankenberger M, Kreuter M. Survival and course of lung function in the presence or absence of antifibrotic treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: long-term results of the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J*, 2020; **56**(2).
448. Bendell J C, Bischoff H G, Hwang J, Reinhardt H C, Zander T, Wang X, Hynes S, Pitou C, Campbell R, Iversen P, Farrington D L, Bell-McGuinn K, Thomas M. A phase 1 dose-escalation study of checkpoint kinase 1 (CHK1) inhibitor prexasertib in combination with p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) inhibitor ralimetinib in patients with advanced or metastatic cancer. *Invest New Drugs*, 2020; **38**(4): p. 1145-1155.
449. Berghoff A S, Breckwoldt M O, Riedemann L, Karimian-Jazi K, Loew S, Schlieter F, Furtner J, Cinci M, Thomas M, Strowitzki M J, Marme F, Michel L L, Schmidt T, Jager D, Bendszus M, Preusser M, Wick W, Winkler F. Bevacizumab-based treatment as salvage therapy in patients with recurrent symptomatic brain metastases. *Neurooncol Adv*, 2020; **2**(1): p. vdaa038.
450. Bornitz F, Ewert R, Knaak C, Magnet F S, Windisch W, Herth F. Weaning from Invasive Ventilation in Specialist Centers Following Primary Weaning Failure. *Dtsch Arztebl Int*, 2020; **117**(12): p. 205-210.
451. Bossert J, Forstner J, Villalobos M, Siegle A, Jung C, Deis N, Thomas M, Wensing M, Krug K. What patients with lung cancer with comorbidity tell us about interprofessional collaborative care across healthcare sectors: qualitative interview study. *BMJ Open*, 2020; **10**(8): p. e036495.

452. Bossert J, Wensing M, Thomas M, Villalobos M, Jung C, Siegle A, Hagelskamp L, Deis N, Junger J, Krug K. Implementation of the milestones communication approach for patients with limited prognosis: evaluation of intervention fidelity. *BMC Palliat Care*, 2020; **19**(1): p. 21.
453. Bozorgmehr F, Chung I, Christopoulos P, Krisam J, Schneider M A, Bruckner L, Mueller D W, Thomas M, Rieken S. Thoracic radiotherapy plus Durvalumab in elderly and/or frail NSCLC stage III patients unfit for chemotherapy - employing optimized (hypofractionated) radiotherapy to foster durvalumab efficacy: study protocol of the TRADE-hypo trial. *BMC Cancer*, 2020; **20**(1): p. 806.
454. Brandelik S C, Heussel C P, Kauczor H U, Rocken C, Huber L, Basset M, Kimmich C, Schonland S O, Hegenbart U, Nattenmuller J. CT features in amyloidosis of the respiratory system - Comprehensive analysis in a tertiary referral center cohort. *Eur J Radiol*, 2020; **129**: p. 109123.
455. Brock J M, Billeter A, Muller-Stich B P, Herth F. Obesity and the Lung: What We Know Today. *Respiration*, 2020: p. 1-11.
456. Brueckl W M, Reck M, Rittmeyer A, Kollmeier J, Wesseler C, Wiest G H, Christopoulos P, Tufman A, Hoffknecht P, Ulm B, Reich F, Ficker J H, Laack E. Efficacy of Docetaxel Plus Ramucirumab as Palliative Third-Line Therapy Following Second-Line Immune-Checkpoint-Inhibitor Treatment in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Stage IV. *Clin Med Insights Oncol*, 2020; **14**: p. 1179554920951358.
457. Budczies J, Kazdal D, Allgauer M, Christopoulos P, Rempel E, Pfarr N, Weichert W, Frohling S, Thomas M, Peters S, Endris V, Schirmacher P, Stenzinger A. Quantifying potential confounders of panel-based tumor mutational burden (TMB) measurement. *Lung Cancer*, 2020; **142**: p. 114-119.
458. Buzan M T, Wetscherek A, Rank C M, Kreuter M, Heussel C P, Kachelriess M, Dinkel J. Delayed contrast dynamics as marker of regional impairment in pulmonary fibrosis using 5D MRI - a pilot study. *Br J Radiol*, 2020; **93**(1113): p. 20190121.
459. Catarata M J, Medeiros R, Oliveira M J, Pego A, Frade J G, Martins M F, Robalo Cordeiro C, Herth F J F, Thomas M, Kriegsmann M, Meister M, Schneider M A, Muley T, Ribeiro R. Germline Genetic Variants of the Renin-Angiotensin System, Hypoxia and Angiogenesis in Non-Small Cell Lung Cancer Progression: Discovery and Validation Studies. *Cancers (Basel)*, 2020; **12**(12).
460. Caviedes I, Soto R, Herth F. The determination of ventilatory inefficiency at rest in COPD: the expected parameter. *Eur Respir J*, 2020; **56**(4).
461. Christopoulos P, Kirchner M, Roeper J, Saalfeld F, Janning M, Bozorgmehr F, Magios N, Kazdal D, Volckmar A L, Bruckner L M, Bochtler T, Kriegsmann M, Endris V, Penzel R, Kriegsmann K, Eichhorn M, Herth F J F, Heussel C P, El Shafie R A, Schneider M A, Muley T, Meister M, Faehling M, Fischer J R, Heukamp L, Schirmacher P, Bischoff H, Wermke M, Loges S, Griesinger F, Stenzinger A, Thomas M. Risk stratification of EGFR(+) lung cancer diagnosed with panel-based next-generation sequencing. *Lung Cancer*, 2020; **148**: p. 105-112.
462. Criner G J, Eberhardt R, Fernandez-Bussy S, Gompelmann D, Maldonado F, Patel N, Shah P L, Slebos D J, Valipour A, Wahidi M M, Weir M, Herth F J. Interventional Bronchoscopy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020; **202**(1): p. 29-50.
463. Darwiche K, Ross B, Gesierich W, Petermann C, Huebner R H, Grah C, Gompelmann D, Hetzel J, Holland A, Eisenmann S, Stanzel F, Kempa A, Conrad K, Hagemeyer L, Eberhardt R. [Recommendations for Performing Bronchoscopy in Times of the COVID-19 Pandemic - Update 12/2020]. *Pneumologie*, 2020.
464. Delcroix M, Torbicka A, Gopalan D, Sitbon O, Klok F A, Lang I, Jenkins D, Kim N H, Humbert M, Jais X, Noordegraaf A V, Pepke-Zaba J, Brenot P, Dorfmueller P, Fadel E, Ghofrani H A, Hoeper

- M M, Jansa P, Madani M, Matsubara H, Ogo T, Grunig E, D'Armini A, Galie N, Meyer B, Corkery P, Meszaros G, Mayer E, Simonneau G. ERS Statement on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*, 2020.
465. Dietz S, Christopoulos P, Yuan Z, Angeles A K, Gu L, Volckmar A L, Ogradnik S J, Janke F, Fratte C D, Zemojtel T, Schneider M A, Kazdal D, Endris V, Meister M, Muley T, Cecchin E, Reck M, Schlesner M, Thomas M, Stenzinger A, Sultmann H. Longitudinal therapy monitoring of ALK-positive lung cancer by combined copy number and targeted mutation profiling of cell-free DNA. *EBioMedicine*, 2020; **62**: p. 103103.
466. Dobelbower M C, Popple R A, Minnich D J, Nader D A, Zimmerman F, Paris G E, Herth F J F, Gompelmann D, Roeder F F, Parikh P J, McDonald A M. Anchored Transponder Guided Lung Radiation Therapy. *Pract Radiat Oncol*, 2020; **10**(1): p. e37-e44.
467. Drake T M, Docherty A B, Harrison E M, Quint J K, Adamali H, Agnew S, Babu S, Barber C M, Barratt S, Bendstrup E, Bianchi S, Villegas D C, Chaudhuri N, Chua F, Coker R, Chang W, Crawshaw A, Crowley L E, Dosanjh D, Fiddler C A, Forrest I A, George P M, Gibbons M A, Groom K, Haney S, Hart S P, Heiden E, Henry M, Ho L P, Hoyles R K, Hutchinson J, Hurley K, Jones M, Jones S, Kokosi M, Kreuter M, MacKay L S, Mahendran S, Margaritopoulos G, Molina-Molina M, Molyneaux P L, O'Brien A, O'Reilly K, Packham A, Parfrey H, Poletti V, Porter J C, Renzoni E, Rivera-Ortega P, Russell A M, Saini G, Spencer L G, Stella G M, Stone H, Sturney S, Thickett D, Thillai M, Wallis T, Ward K, Wells A U, West A, Wickremasinghe M, Woodhead F, Hearson G, Howard L, Baillie J K, Openshaw P J M, Semple M G, Stewart I, Jenkins R G, Investigators I C. Outcome of Hospitalization for COVID-19 in Patients with Interstitial Lung Disease. An International Multicenter Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020; **202**(12): p. 1656-1665.
468. Drick N, Milger K, Seeliger B, Fuge J, Korn S, Buhl R, Schuhmann M, Herth F, Kendziora B, Behr J, Kneidinger N, Bergmann K C, Taube C, Welte T, Suhling H. Switch from IL-5 to IL-5-Receptor alpha Antibody Treatment in Severe Eosinophilic Asthma. *J Asthma Allergy*, 2020; **13**: p. 605-614.
469. Duerr J, Leitz D H W, Szczygiel M, Dvornikov D, Fraumann S G, Kreutz C, Zadora P K, Seyhan Agircan A, Konietzke P, Engelmann T A, Hegermann J, Mulugeta S, Kawabe H, Knudsen L, Ochs M, Rotin D, Muley T, Kreuter M, Herth F J F, Wielputz M O, Beers M F, Klingmuller U, Mall M A. Conditional deletion of Nedd4-2 in lung epithelial cells causes progressive pulmonary fibrosis in adult mice. *Nat Commun*, 2020; **11**(1): p. 2012.
470. Dupin C, Fernandes V, Hernandez-Gonzalez F, Torrisi S E, Alfaro T M, Kreuter M, Wijsenbeek M S, Renzoni E A, Bargagli E, Nunes H, Spagnolo P, Bonella F, Molina-Molina M, Antoniou K, Poletti V. ERS International Congress, Madrid, 2019: highlights from the Interstitial Lung Diseases Assembly. *ERJ Open Res*, 2020; **6**(4).
471. Eichhorn M, Haag J, Grunewald C, Reimer P, Winter H. [Robot-assisted Mediastinal Mass Resection]. *Zentralbl Chir*, 2020.
472. Eichhorn M E, Gompelmann D, Hoffmann H, Dreher S, Hornemann K, Haag J, Kontogianni K, Heussel C P, Winter H, Herth F J F, Eberhardt R. Consolidating lung volume reduction surgery after endoscopic lung volume reduction failure. *Ann Thorac Surg*, 2020.
473. Eichkorn T, Bozorgmehr F, Regnery S, Dinges L A, Kudak A, Bougatf N, Weber D, Christopoulos P, Muley T, Kobinger S, König L, Horner-Rieber J, Adeberg S, Heussel C P, Thomas M, Debus J, El Shafie R A. Consolidation Immunotherapy After Platinum-Based Chemoradiotherapy in Patients With Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer- Cross-Sectional Study of Eligibility and Administration Rates. *Front Oncol*, 2020; **10**: p. 586449.
474. Eichstaedt C A, Benjamin N, Grunig E. Genetics of pulmonary hypertension and high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol (1985)*, 2020; **128**(5): p. 1432-1438.

475. Eichstaedt C A, Mairbaurl H, Song J, Benjamin N, Fischer C, Dehnert C, Schommer K, Berger M M, Bartsch P, Grunig E, Hinderhofer K. Genetic Predisposition to High-Altitude Pulmonary Edema. *High Alt Med Biol*, 2020; **21**(1): p. 28-36.
476. Eichstaedt C A, Verweyen J, Halank M, Benjamin N, Fischer C, Mayer E, Guth S, Wiedenroth C B, Egenlauf B, Harutyunova S, Xanthouli P, Marra A M, Wilkens H, Ewert R, Hinderhofer K, Grunig E. Myeloproliferative Diseases as Possible Risk Factor for Development of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension-A Genetic Study. *Int J Mol Sci*, 2020; **21**(9).
477. Erber R, Warth A, Muley T, Hartmann A, Herpel E, Agaimy A. BAP1 Loss is a Useful Adjunct to Distinguish Malignant Mesothelioma Including the Adenomatoid-like Variant From Benign Adenomatoid Tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2020; **28**(1): p. 67-73.
478. Faehling M, Schumann C, Christopoulos P, Hoffknecht P, Alt J, Horn M, Eisenmann S, Schlenska-Lange A, Schutt P, Steger F, Bruckl W M, Christoph D C. Durvalumab after definitive chemoradiotherapy in locally advanced unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Real-world data on survival and safety from the German expanded-access program (EAP). *Lung Cancer*, 2020; **150**: p. 114-122.
479. Fakhiri J, Linse K P, Mietzsch M, Xu M, Schneider M A, Meister M, Schildgen O, Schnitzler P, Soderlund-Venermo M, Agbandje-McKenna M, Grimm D. Impact of Natural or Synthetic Singletons in the Capsid of Human Bocavirus 1 on Particle Infectivity and Immunoreactivity. *J Virol*, 2020; **94**(11).
480. Fernandez-Bussy S, Kornafeld A, Labarca G, Abia-Trujillo D, Patel N M, Herth F J F. Endoscopic Lung Volume Reduction in Relation to Body Mass Index in Patients with Severe Heterogeneous Emphysema. *Respiration*, 2020; **99**(6): p. 477-483.
481. Folch E E, Mahajan A K, Oberg C L, Maldonado F, Toloza E, Krinsky W S, Oh S, Bowling M R, Benzaquen S, Kinsey C M, Mehta A C, Fernandez-Bussy S, Flandes J, Lau K, Krishna G, Nead M A, Herth F, Aragaki-Nakahodo A A, Barisione E, Bansal S, Zanchi D, Zgoda M, Lutz P O, Lentz R J, Parks C, Salio M, Perret K, Keyes C, LeMense G P, Hinze J D, Majid A, Christensen M, Kazakov J, Labarca G, Waller E, Studnicka M, Teba C V, Khandhar S J. Standardized Definitions of Bleeding After Transbronchial Lung Biopsy: A Delphi Consensus Statement From the Nashville Working Group. *Chest*, 2020; **158**(1): p. 393-400.
482. Gahr S, Lodel S, Berendt J, Thomas M, Ostgathe C. Implementation of Best Practice Recommendations for Palliative Care in German Comprehensive Cancer Centers. *Oncologist*, 2020; **25**(2): p. e259-e265.
483. Gaissmaier L, Christopoulos P. Immune Modulation in Lung Cancer: Current Concepts and Future Strategies. *Respiration*, 2020: p. 1-27.
484. Gaissmaier L, Elshiaty M, Christopoulos P. Breaking Bottlenecks for the TCR Therapy of Cancer. *Cells*, 2020; **9**(9).
485. Garon E B, Scagliotti G V, Gautschi O, Reck M, Thomas M, Iglesias Docampo L, Kalofonos H, Kim J H, Gans S, Brustugun O T, Orlov S V, Cuyun Carter G, Zimmermann A H, Oton A B, Alexandris E, Lee P, Wolff K, Stefaniak V J, Socinski M A, Perol M. Exploratory analysis of front-line therapies in REVEL: a randomised phase 3 study of ramucirumab plus docetaxel versus docetaxel for the treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy. *ESMO Open*, 2020; **5**(1).
486. Gawlitza J, Henzler T, Trinkmann F, Nekolla E, Haubenreisser H, Brix G. COPD Imaging on a 3rd Generation Dual-Source CT: Acquisition of Paired Inspiratory-Expiratory Chest Scans at an Overall Reduced Radiation Risk. *Diagnostics (Basel)*, 2020; **10**(12).
487. George P M, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M, Martinez F J, Molyneaux P L, Renzoni E A, Richeldi L, Tomassetti S, Valenzuela C, Vancheri C, Varone F, Cottin V, Costabel U, Erice I L D w g. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties,

- consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*, 2020; **8**(9): p. 925-934.
488. Gesierich W, Darwiche K, Dollinger F, Eberhardt R, Eisenmann S, Grah C, Heussel C P, Hubner R H, Ley-Zaporozhan J, Stanzel F, Welter S, Hoffmann H, Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und B, Vorstand der Deutschen Gesellschaft für T, Vorstand der Deutschen R. [Joint Statement of the German Respiratory Society and German Society of Thoracic Surgery in Cooperation with the German Radiological Society: Structural Prerequisites of Centers for Interventional Treatment of Emphysema]. *Pneumologie*, 2020; **74**(1): p. 17-23.
489. Ghofrani H A, Grunig E, Jansa P, Langleben D, Rosenkranz S, Preston I R, Rahaghi F, Sood N, Busse D, Meier C, Humbert M. Efficacy and safety of riociguat in combination therapy for patients with pulmonary arterial hypertension (PATENT studies). *Pulm Circ*, 2020; **10**(3): p. 2045894020942121.
490. Gilbert C R, Wahidi M M, Light R W, Rivera M P, Sterman D H, Thomas R, Shojaee S, Shoham S, Psallidas I, Ost D E, Molena D, Maskell N, Maldonado F, Liberman M, Lee Y C G, Lee H, Herth F J F, Grosu H, Gorden J A, Fysh E T H, Corcoran J P, Argento A C, Akulian J A, Rahman N M, Yarmus L B, Interventional Pulmonary Outcomes G. Management of Indwelling Tunneled Pleural Catheters: A Modified Delphi Consensus Statement. *Chest*, 2020; **158**(5): p. 2221-2228.
491. Gompelmann D, Kontogianni K, Sarmand N, Kaukel P, Krisam J, Eberhardt R, Herth F J F. Endobronchial Ultrasound Elastography for Differentiating Benign and Malignant Lymph Nodes. *Respiration*, 2020; **99**(9): p. 779-783.
492. Gonzalez Maldonado S, Delorme S, Husing A, Motsch E, Kauczor H U, Heussel C P, Kaaks R. Evaluation of Prediction Models for Identifying Malignancy in Pulmonary Nodules Detected via Low-Dose Computed Tomography. *JAMA Netw Open*, 2020; **3**(2): p. e1921221.
493. Gonzalez Maldonado S, Motsch E, Trotter A, Kauczor H U, Heussel C P, Hermann S, Zeissig S R, Delorme S, Kaaks R. Overdiagnosis in lung cancer screening: Estimates from the German Lung Cancer Screening Intervention Trial. *Int J Cancer*, 2020.
494. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn M O, Maintz C, Bernhardt C, Losem C, Stenzinger A, Heukamp L C, Buttner R, Marschner N, Janicke M, Fleitz A, Spring L, Sahlmann J, Karatas A, Hipper A, Weichert W, Heilmann M, Sadjadian P, Gleiber W, Grah C, Waller C F, Reck M, Rittmeyer A, Christopoulos P, Sebastian M, Thomas M, Group C R. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer*, 2020.
495. Grunig E, Eichstaedt C A, Seeger R, Benjamin N. Right Heart Size and Right Ventricular Reserve in Pulmonary Hypertension: Impact on Management and Prognosis. *Diagnostics (Basel)*, 2020; **10**(12).
496. Grunig E, MacKenzie A, Peacock A J, Eichstaedt C A, Benjamin N, Nechwatal R, Ulrich S, Saxer S, Bussotti M, Sommaruga M, Ghio S, Gumbiene L, Paleviciute E, Jureviciene E, Cittadini A, Stanziola A A, Marra A M, Kovacs G, Olschewski H, Barbera J A, Blanco I, Spruit M A, Franssen F M E, Vonk Noordegraaf A, Reis A, Santos M, Viamonte S G, Demeyer H, Delcroix M, Bossone E, Johnson M. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J*, 2020.
497. Hagner M, Frey D L, Guerra M, Dittrich A S, Halls V S, Wege S, Herth F J F, Schultz C, Mall M A. New method for rapid and dynamic quantification of elastase activity on sputum neutrophils from patients with cystic fibrosis using flow cytometry. *Eur Respir J*, 2020; **55**(4).
498. Haidl P, Jany B, Geiseler J, Andreas S, Arzt M, Dreher M, Frey M, Hauck R W, Herth F, Hamalainen N, Jehser T, Kenn K, Lamprecht B, Magnet F, Oldenburg O, Schenk P, Schucher B,

- Studnicka M, Voshaar T, Windisch W, Woehrl H, Worth H, Weitere beteiligte wissenschaftliche Fachgesellschaften und Institutionen: Deutsche Atemwegsliga e V, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e V, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e V, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e V, Deutsche Interdisziplinäre Gesellschaft für Ausserklinische B, Bundesverband der Pneumologen S-u B, Schweizerische Gesellschaft für P, Österreichische Gesellschaft für P, Deutsche Sauerstoff- und Beatmungsliga L O T e V. [Guideline for Long-Term Oxygen Therapy - S2k-Guideline Published by the German Respiratory Society]. *Pneumologie*, 2020; **74**(12): p. 813-841.
499. Hartman J E, Shah P L, Sciruba F, Herth F J F, Slebos D J, Group R S. Endobronchial coils for emphysema: Dual mechanism of action on lobar residual volume reduction. *Respirology*, 2020; **25**(11): p. 1160-1166.
500. Herth F, Hohlfeld J M, Haas J, de la Hoz A, Jin X, Kreitner K F, Vogelmeier C, Vogel-Claussen J, Watz H. The effect of tiotropium/olodaterol versus fluticasone propionate/salmeterol on left ventricular filling and lung hyperinflation in patients with COPD. *BMJ Open Respir Res*, 2020; **7**(1).
501. Herth F J F, Sakoulas G, Haddad F. Use of Intravenous Immunoglobulin (Prevagen or Octagam) for the Treatment of COVID-19: Retrospective Case Series. *Respiration*, 2020: p. 1-9.
502. Hetzel J, Wells A U, Costabel U, Colby T V, Walsh S L F, Verschakelen J, Cavazza A, Tomassetti S, Ravaglia C, Bockeler M, Spengler W, Kreuter M, Eberhardt R, Darwiche K, Torrego A, Pajares V, Muche R, Musterle R, Horgler M, Fend F, Warth A, Heussel C P, Piciucchi S, Dubini A, Theegarten D, Franquet T, Lerma E, Poletti V, Hantschel M. Transbronchial cryobiopsy increases diagnostic confidence in interstitial lung disease: a prospective multicentre trial. *Eur Respir J*, 2020; **56**(6).
503. Hoepfer M M, Pausch C, Grunig E, Klose H, Staehler G, Huscher D, Pittrow D, Olsson K M, Vizza C D, Gall H, Benjamin N, Distler O, Opitz C, Gibbs J S R, Delcroix M, Ghofrani H A, Rosenkranz S, Ewert R, Kaemmerer H, Lange T J, Kabitz H J, Skowasch D, Skride A, Jureviciene E, Paleviciute E, Miliauskas S, Claussen M, Behr J, Milger K, Halank M, Wilkens H, Wirtz H, Pfeuffer-Jovic E, Harbaum L, Scholtz W, Dumitrescu D, Bruch L, Coghlan G, Neurohr C, Tsangaris I, Gorenflo M, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Ulrich S, Held M. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transplant*, 2020; **39**(12): p. 1435-1444.
504. Hoffmann-Vold A M, Allanore Y, Bendstrup E, Bruni C, Distler O, Maher T M, Wijsenbeek M, Kreuter M. The need for a holistic approach for SSc-ILD - achievements and ambiguity in a devastating disease. *Respir Res*, 2020; **21**(1): p. 197.
505. Hohmann N, Bozorgmehr F, Christopoulos P, Mikus G, Blank A, Burhenne J, Thomas M, Haefeli W E. Pharmacoenhancement of Low Crizotinib Plasma Concentrations in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer using the CYP3A Inhibitor Cobicistat. *Clin Transl Sci*, 2020.
506. Holden V K, Ospina-Delgado D, Chee A, Parikh M S, Carreiro M M, Alape Moya D, Fernandez-Bussy S, Herth F J F, Majid A. Safety and Efficacy of the Tracheobronchial Bonastent: A Single-Center Case Series. *Respiration*, 2020; **99**(4): p. 353-359.
507. Janke F, Bozorgmehr F, Wrenger S, Dietz S, Heussel C P, Heussel G, Silva C F, Rheinheimer S, Feisst M, Thomas M, Golpon H, Gunther A, Sultmann H, Muley T, Janciauskiene S, Meister M, Schneider M A. Novel Liquid Biomarker Panels for A Very Early Response Capturing of NSCLC Therapies in Advanced Stages. *Cancers (Basel)*, 2020; **12**(4).
508. Jarosch I, Schneeberger T, Gloeckl R, Kreuter M, Frankenberger M, Neurohr C, Prasse A, Freise J, Behr J, Hitzl W, Koczulla A R, Kenn K. Short-Term Effects of Comprehensive Pulmonary Rehabilitation and its Maintenance in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*, 2020; **9**(5).

509. Ji X, Mukherjee S, Landi M T, Bosse Y, Joubert P, Zhu D, Gorlov I, Xiao X, Han Y, Gorlova O, Hung R J, Brhane Y, Carreras-Torres R, Christiani D C, Caporaso N, Johansson M, Liu G, Bojesen S E, Le Marchand L, Albanes D, Bickeboller H, Aldrich M C, Bush W S, Tardon A, Rennert G, Chen C, Byun J, Dragnev K H, Field J K, Kiemeny L F, Lazarus P, Zienolddiny S, Lam S, Schabath M B, Andrew A S, Bertazzi P A, Pesatori A C, Diao N, Su L, Song L, Zhang R, Leigh N, Johansen J S, Mellemegaard A, Saliba W, Haiman C, Wilkens L, Fernandez-Somoano A, Fernandez-Tardon G, Heijden E, Kim J H, Davies M P A, Marcus M W, Brunnstrom H, Manjer J, Melander O, Muller D C, Overvad K, Trichopoulou A, Tumino R, Goodman G E, Cox A, Taylor F, Woll P, Wichmann E, Muley T, Risch A, Rosenberger A, Grankvist K, Johansson M, Shepherd F, Tsao M S, Arnold S M, Haura E B, Bolca C, Holcatova I, Janout V, Kontic M, Lissowska J, Mukeria A, Ognjanovic S, Orłowski T M, Scelo G, Swiatkowska B, Zaridze D, Bakke P, Skaug V, Butler L M, Offit K, Srinivasan P, Bandlamudi C, Hellmann M D, Solit D B, Robson M E, Rudin C M, Stadler Z K, Taylor B S, Berger M F, Houlston R, McLaughlin J, Stevens V, Nickle D C, Obeidat M, Timens W, Artigas M S, Shete S, Brenner H, Chanock S, Brennan P, McKay J D, Amos C I. Protein-altering germline mutations implicate novel genes related to lung cancer development. *Nat Commun*, 2020; **11**(1): p. 2220.
510. Jin Q, Heussel C P, Kauczor H U, Cui W, Lv G. [Evolution of CT manifestations in a Coronavirus (2019-nCoV) pneumonia patient]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2020; **115**(5): p. 412-413.
511. Jouneau S, Crestani B, Thibault R, Lederlin M, Vernhet L, Valenzuela C, Wijssenbeek M, Kreuter M, Stansen W, Quaresma M, Cottin V. Analysis of body mass index, weight loss and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*, 2020; **21**(1): p. 312.
512. Kaemmerer H, Gorenflo M, Huscher D, Pittrow D, Apitz C, Baumgartner H, Berger F, Bruch L, Brunnemer E, Budts W, Claussen M, Coghlan G, Dahnert I, D'Alto M, Delcroix M, Distler O, Dittrich S, Dumitrescu D, Ewert R, Faehling M, Germund I, Ghofrani H A, Grohe C, Grossekreymborg K, Halank M, Hansmann G, Harzheim D, Nemes A, Havasi K, Held M, Hoepfer M M, Hoffbeck M, Hohenfrost-Schmidt W, Jureviciene E, Gumbiene L, Kabitz H J, Klose H, Kohler T, Konstantinides S, Koestenberger M, Kozlik-Feldmann R, Kramer H H, Kropf-Santhen C, Lammers A, Lange T, Meyn P, Miera O, Milger-Kneidinger K, Neidenbach R, Neurohr C, Opitz C, Perings C, Remppis B A, Riemekasten G, Scelsi L, Scholtz W, Simkova I, Skowasch D, Skride A, Stahler G, Stiller B, Tsangaris I, Vizza C D, Vonk Noordegraaf A, Wilkens H, Wirtz H, Diller G P, Grunig E, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension in Adults with Congenital Heart Disease: Real-World Data from the International COMPERA-CHD Registry. *J Clin Med*, 2020; **9**(5).
513. Kahnert K, Jorres R A, Kauczor H U, Biederer J, Jobst B, Alter P, Biertz F, Mertsch P, Lucke T, Lutter J I, Trudzinski F C, Behr J, Bals R, Watz H, Vogelmeier C F, Welte T, Study-Group C, Names of participating study n. Relationship between clinical and radiological signs of bronchiectasis in COPD patients: Results from COSYCONET. *Respir Med*, 2020; **172**: p. 106117.
514. Khan M M, Poeckel D, Halavatyi A, Zukowska-Kasprzyk J, Stein F, Vappiani J, Sevin D C, Tischer C, Zinn N, Eley J D, Gudmann N S, Muley T, Winter H, Fisher A J, Nanthakumar C B, Bergamini G, Pepperkok R. An integrated multiomic and quantitative label-free microscopy-based approach to study pro-fibrotic signalling in ex vivo human precision-cut lung slices. *Eur Respir J*, 2020.
515. Kim-Wanner S Z, Assenov Y, Nair M B, Weichenhan D, Benner A, Becker N, Landwehr K, Kuner R, Sultmann H, Esteller M, Koch I, Lindner M, Meister M, Thomas M, Bieg M, Klingmuller U, Schlesner M, Warth A, Brors B, Seifried E, Bonig H, Plass C, Risch A, Muley T. Genome-Wide DNA Methylation Profiling in Early Stage I Lung Adenocarcinoma Reveals Predictive Aberrant Methylation in the Promoter Region of the Long Noncoding RNA PLUT: An Exploratory Study. *J Thorac Oncol*, 2020; **15**(8): p. 1338-1350.

516. Klebe M, Fremd C, Kriegsmann M, Kriegsmann K, Albrecht T, Thewes V, Kirchner M, Charoentong P, Volk N, Haag J, Wirtz R, Oskarsson T, Schulz A, Heil J, Schneeweiss A, Winter H, Sinn P. Frequent Molecular Subtype Switching and Gene Expression Alterations in Lung and Pleural Metastasis From Luminal A-Type Breast Cancer. *JCO Precis Oncol*, 2020; **4**.
517. Koczulla A R, Boeselt T, Koelpin J, Kaufhold F, Veith M, Nell C, Jarosch I, Spielmanns M, Alter P, Kahler C, Greulich T, Vogelmeier C F, Glockl R, Schneeberger T, Kenn K, Kahn N C, Herth F J F, Kreuter M. Effects of Vibration Training in Interstitial Lung Diseases: A Randomized Controlled Trial. *Respiration*, 2020; **99**(8): p. 658-666.
518. Konietzke P, Weinheimer O, Wagner W L, Wuennemann F, Hintze C, Biederer J, Heussel C P, Kauczor H U, Wielputz M O. Optimizing airway wall segmentation and quantification by reducing the influence of adjacent vessels and intravascular contrast material with a modified integral-based algorithm in quantitative computed tomography. *PLoS One*, 2020; **15**(8): p. e0237939.
519. Konietzke P, Wielputz M O, Wagner W L, Wuennemann F, Kauczor H U, Heussel C P, Eichinger M, Eberhardt R, Gompelmann D, Weinheimer O. Quantitative CT detects progression in COPD patients with severe emphysema in a 3-month interval. *Eur Radiol*, 2020; **30**(5): p. 2502-2512.
520. Kontogianni K, Gompelmann D, Valipour A, Gerovasili V, Schuhmann M, Stanzel F, Herth F J F, Eberhardt R. Efficacy and Safety of the 9-mm Intrabronchial Valve in Patients with Advanced Emphysema. *Respiration*, 2020; **99**(4): p. 333-343.
521. Kreuter M, Polke M, Walsh S L F, Krisam J, Collard H R, Chaudhuri N, Avdeev S, Behr J, Calligaro G, Corte T, Flaherty K, Funke-Chambour M, Kolb M, Kondoh Y, Maher T M, Molina Molina M, Morais A, Moor C C, Morisset J, Pereira C, Quadrelli S, Selman M, Tzouvelekis A, Valenzuela C, Vancheri C, Vicens-Zygmunt V, Walscher J, Wuyts W, Wijzenbeek M, Cottin V, Bendstrup E. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: international survey and call for harmonisation. *Eur Respir J*, 2020; **55**(4).
522. Kreuter M, Wuyts W A, Wijzenbeek M, Bajwah S, Maher T M, Stowasser S, Male N, Stansen W, Schoof N, Orsatti L, Swigris J. Health-related quality of life and symptoms in patients with IPF treated with nintedanib: analyses of patient-reported outcomes from the INPULSIS(R) trials. *Respir Res*, 2020; **21**(1): p. 36.
523. Kriegsmann K, Zgorzelski C, Kazdal D, Cremer M, Muley T, Winter H, Longuespee R, Kriegsmann J, Warth A, Kriegsmann M. Insulinoma-associated Protein 1 (INSM1) in Thoracic Tumors is Less Sensitive but More Specific Compared With Synaptophysin, Chromogranin A, and CD56. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2020; **28**(3): p. 237-242.
524. Kriegsmann K, Zgorzelski C, Muley T, Christopoulos P, von Winterfeld M, Herpel E, Goepfert B, Mechttersheimer G, Sinn P, Stenzinger A, Schirmacher P, Winter H, Eichinger M, Warth A, Kriegsmann M. Immunohistological expression of oestrogen receptor, progesterone receptor, mammaglobin, human epidermal growth factor receptor 2 and GATA-binding protein 3 in non-small-cell lung cancer. *Histopathology*, 2020; **77**(6): p. 900-914.
525. Kriegsmann M, Haag C, Weis C A, Steinbuss G, Warth A, Zgorzelski C, Muley T, Winter H, Eichhorn M E, Eichhorn F, Kriegsmann J, Christopoulos P, Thomas M, Witzens-Harig M, Sinn P, von Winterfeld M, Heussel C P, Herth F J F, Klauschen F, Stenzinger A, Kriegsmann K. Deep Learning for the Classification of Small-Cell and Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*, 2020; **12**(6).
526. Kriegsmann M, Zgorzelski C, Casadonte R, Schwamborn K, Muley T, Winter H, Eichhorn M, Eichhorn F, Warth A, Deininger S O, Christopoulos P, Thomas M, Longerich T, Stenzinger A, Weichert W, Muller-Tidow C, Kriegsmann J, Schirmacher P, Kriegsmann K. Mass Spectrometry Imaging for Reliable and Fast Classification of Non-Small Cell Lung Cancer Subtypes. *Cancers (Basel)*, 2020; **12**(9).

527. Krug K, Bossert J, Stooss L, Siegle A, Villalobos M, Hagelskamp L, Jung C, Thomas M, Wensing M. Consideration of sense of coherence in a structured communication approach with stage IV lung cancer patients and their informal caregivers: a qualitative interview study. *Support Care Cancer*, 2020.
528. Kuon J, Hommertgen A, Krisam J, Lasitschka F, Stenzinger A, Blasi M, Bozorgmehr F, Maenz M, Kieser M, Schneider M, Thomas M. Durvalumab in frail and elderly patients with stage four non-small cell lung cancer: Study protocol of the randomized phase II DURATION trial. *Trials*, 2020; **21**(1): p. 352.
529. Kuster M M, Schneider M A, Richter A M, Richtmann S, Winter H, Kriegsmann M, Pullamsetti S S, Stiewe T, Savai R, Muley T, Dammann R H. Epigenetic Inactivation of the Tumor Suppressor IRX1 Occurs Frequently in Lung Adenocarcinoma and Its Silencing Is Associated with Impaired Prognosis. *Cancers (Basel)*, 2020; **12**(12).
530. Lasch F, Karch A, Koch A, Derlin T, Voskrebenezv A, Alsady T M, Hoepfer M M, Gall H, Roller F, Harth S, Steiner D, Krombach G, Ghofrani H A, Rengier F, Heussel C P, Grunig E, Beitzke D, Hacker M, Lang I M, Behr J, Bartenstein P, Dinkel J, Schmidt K H, Kreitner K F, Frauenfelder T, Ulrich S, Hamer O W, Pfeifer M, Johns C S, Kiely D G, Swift A J, Wild J, Vogel-Claussen J. Comparison of MRI and VQ-SPECT as a Screening Test for Patients With Suspected CTEPH: CHANGE-MRI Study Design and Rationale. *Front Cardiovasc Med*, 2020; **7**: p. 51.
531. Leuschner G, Klotsche J, Kreuter M, Prasse A, Wirtz H, Pittrow D, Frankenberger M, Behr J, Kneidinger N, Group I-I R. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Elderly Patients: Analysis of the INSIGHTS-IPF Observational Study. *Front Med (Lausanne)*, 2020; **7**: p. 601279.
532. Lichtblau M, Bader P R, Saxer S, Berlier C, Schwarz E I, Hasler E D, Furian M, Grunig E, Bloch K E, Ulrich S. Right Atrial Pressure During Exercise Predicts Survival in Patients With Pulmonary Hypertension. *J Am Heart Assoc*, 2020; **9**(22): p. e018123.
533. Lommatzsch M, Rabe K F, Taube C, Joest M, Kreuter M, Wirtz H, Blum T G, Kolditz M, Geerdes-Fenge H, Otto-Knapp R, Hacker B, Schaberg T, Ringshausen F C, Vogelmeier C F, Reinmuth N, Reck M, Gottlieb J, Konstantinides S, Meyer F J, Worth H, Windisch W, Welte T, Bauer T. [Risk Assessment for Patients with Chronic Respiratory and Pulmonary Conditions in the Context of the SARS-CoV-2 Pandemic - Statement of the German Respiratory Society (DGP) with the Support of the German Association of Respiratory Physicians (BdP)]. *Pneumologie*, 2020.
534. Lukassen S, Chua R L, Trefzer T, Kahn N C, Schneider M A, Muley T, Winter H, Meister M, Veith C, Boots A W, Hennig B P, Kreuter M, Conrad C, Eils R. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J*, 2020; **39**(10): p. e105114.
535. Luo F, Darwiche K, Singh S, Torrego A, Steinfort D P, Gasparini S, Liu D, Zhang W, Fernandez-Bussy S, Herth F J F, Shah P L. Performing Bronchoscopy in Times of the COVID-19 Pandemic: Practice Statement from an International Expert Panel. *Respiration*, 2020; **99**(5): p. 417-422.
536. Maher T M, Corte T J, Fischer A, Kreuter M, Lederer D J, Molina-Molina M, Axmann J, Kirchgassler K U, Samara K, Gilberg F, Cottin V. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*, 2020; **8**(2): p. 147-157.
537. Maher T M, Mayes M D, Kreuter M, Volkmann E R, Aringer M, Castellvi I, Cutolo M, Stock C, Schoof N, Alves M, Raghu G, investigators S t. Effect of nintedanib on lung function in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: further analyses of the SENSICIS trial. *Arthritis Rheumatol*, 2020.
538. Majid A, Labarca G, Uribe J P, Kheir F, Pacheco C, Folch E, Jantz M A, Mehta H J, Patel N M, Herth F J F, Fernandez-Bussy S. Efficacy of the Spiration Valve System in Patients with Severe

- Heterogeneous Emphysema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration*, 2020; **99**(1): p. 62-72.
539. Maldonado F, Danoff S K, Wells A U, Colby T V, Ryu J H, Liberman M, Wahidi M M, Frazer L, Hetzel J, Rickman O B, Herth F J F, Poletti V, Yarmus L B. Transbronchial Cryobiopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2020; **157**(4): p. 1030-1042.
540. Maqhuzu P N, Szentos B L, Kreuter M, Bahmer T, Kahn N, Claussen M, Holle R, Schwarzkopf L. Determinants of health-related quality of life decline in interstitial lung disease. *Health Qual Life Outcomes*, 2020; **18**(1): p. 334.
541. Marra A M, Benjamin N, Cittadini A, Bossone E, Grunig E. When Pulmonary Hypertension Complicates Heart Failure. *Heart Fail Clin*, 2020; **16**(1): p. 53-60.
542. Mathy R M, Kuhn T C, Kappes J, Wielputz M O, Ruhparwar A, Frankenstein L, Tanner M, Geis N, Fischer C, Kasperk C, Heussel C P, Kreuter M, Wilkens F M. Intracardial PMMA bone cement embolism after kyphoplasty-an unusual cause for sudden chest pain, hemothorax and hemopericardium. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2020.
543. Matsumoto S, Fukuma S, Shinya T, Kitayama T, Kajita S, Masaoka Y, Hashimura S, Heussel C P, Kauczor H U, Kanazawa S. Gradual enhancement pattern of tracheobronchial adenoid cystic carcinoma on multiphasic dynamic computed tomography : a case series. *J Med Invest*, 2020; **67**(3.4): p. 378-381.
544. Milger K, Korn S, Buhl R, Hamelmann E, Herth F J, Gappa M, Drick N, Fuge J, Suhling H. Age- and sex-dependent differences in patients with severe asthma included in the German Asthma Net cohort. *Respir Med*, 2020; **162**: p. 105858.
545. Moor C C, Kreuter M, Luppi F, Wuyts W A. The world is not enough - the value of increasing registry data in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*, 2020; **21**(1): p. 105.
546. Muley T, Zhang X, Holdenrieder S, Korse C M, Zhi X Y, Molina R, Liu Z, Hartmann G, van den Heuvel M M, Qian K, Marrades R, Engel C, He Y, Wehnl B, Dayyani F, Herth F. A continuous responder algorithm to optimize clinical management of small-cell lung cancer with progastrin-releasing peptide as a simple blood test. *Tumour Biol*, 2020; **42**(9): p. 1010428320958603.
547. Munkhbaatar E, Dietzen M, Agrawal D, Anton M, Jesinghaus M, Boxberg M, Pfarr N, Bidola P, Uhrig S, Hockendorf U, Meinhardt A L, Wahida A, Heid I, Braren R, Mishra R, Warth A, Muley T, Poh P S P, Wang X, Frohling S, Steiger K, Slotta-Huspenina J, van Griensven M, Pfeiffer F, Lange S, Rad R, Spella M, Stathopoulos G T, Ruland J, Bassermann F, Weichert W, Strasser A, Branca C, Heikenwalder M, Swanton C, McGranahan N, Jost P J. MCL-1 gains occur with high frequency in lung adenocarcinoma and can be targeted therapeutically. *Nat Commun*, 2020; **11**(1): p. 4527.
548. Nagel C, Nasereddin M, Benjamin N, Egenlauf B, Harutyunova S, Eichstaedt C A, Xanthouli P, Mayer E, Grunig E, Guth S. Supervised Exercise Training in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension as Early Follow-Up Treatment after Pulmonary Endarterectomy: A Prospective Cohort Study. *Respiration*, 2020; **99**(7): p. 577-588.
549. Neetz B, Herth F J F, Muller M M. [Treatment recommendations for mechanical ventilation of COVID19 patients]. *Gefasschirurgie*, 2020: p. 1-9.
550. Palm V, Rengier F, Rajiah P, Heussel C P, Partovi S. Acute Pulmonary Embolism: Imaging Techniques, Findings, Endovascular Treatment and Differential Diagnoses. *Rofo*, 2020; **192**(1): p. 38-49.
551. Peled N, Gillis R, Kilickap S, Froesch P, Orlov S, Filippova E, Demirci U, Christopoulos P, Cicin I, Basal F B, Yilmaz C, Fedor M, Korkmaz T, Paydas S, Gautschi O, Zirtiloglu A, Eralp Y, Cinkir H Y, Sezer A, Erman M, Tural D, Turna H, Mazieres J, Dudnik E, Reguart N, Camidge D R, Ng T L, Senler F C, Beypinar I, Yazililas D, Demirkazik A, Karaoglu A, Okutur K, Coskun H S, Sendur M

- A N, Isikdogan A, Cabuk D, Yumuk P F, Yildiz I, Kaplan M A, Ozyilkan O, Oztop I, Olmez O F, Aydin K, Aydiner A, Meydan N, Grinberg R D, Roisman L C. GLASS: Global Lorlatinib for ALK(+) and ROS1(+) retrospective Study: real world data of 123 NSCLC patients. *Lung Cancer*, 2020; **148**: p. 48-54.
552. Polke M, Kirsten D, Teucher B, Kahn N, Geissler K, Costabel U, Herth F J F, Kreuter M. A Comparison of Existing Questionnaires for Identifying the Causes of Interstitial and Rare Lung Diseases. *Respiration*, 2020; **99**(2): p. 119-124.
553. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson C J, Myers J L, Kreuter M, Vasakova M, Bargagli E, Chung J H, Collins B F, Bendstrup E, Chami H A, Chua A T, Corte T J, Dalphin J C, Danoff S K, Diaz-Mendoza J, Duggal A, Egashira R, Ewing T, Gulati M, Inoue Y, Jenkins A R, Johannson K A, Johkoh T, Tamae-Kakazu M, Kitaichi M, Knight S L, Koschel D, Lederer D J, Mageto Y, Maier L A, Matiz C, Morell F, Nicholson A G, Patolia S, Pereira C A, Renzoni E A, Salisbury M L, Selman M, Walsh S L F, Wuyts W A, Wilson K C. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020; **202**(3): p. e36-e69.
554. Regnery S, Eichkorn T, Weykamp F, Held T, Dinges L A, Schunn F, Winter H, Thomas M, Debus J, El Shafie R A, Adeberg S, Horner-Rieber J. Progression of Pulmonary Function and Correlation with Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy of Central and Ultracentral Lung Tumors. *Cancers (Basel)*, 2020; **12**(10).
555. Regnery S, Eichkorn T, Weykamp F, Held T, Weusthof K, Dinges L A, El-Shafie R A, Winter H, Thomas M, Debus J, Adeberg S, Horner-Rieber J. Safety and Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy in Ultracentral Lung Tumors Using a Risk-optimized Fractionation Scheme. *Clin Lung Cancer*, 2020.
556. Rheinheimer S, Heussel C P, Mayer P, Gaissmaier L, Bozorgmehr F, Winter H, Herth F J, Muley T, Liersch S, Bischoff H, Kriegsmann M, El Shafie R A, Stenzinger A, Thomas M, Kauczor H U, Christopoulos P. Oligoprogressive Non-Small-Cell Lung Cancer under Treatment with PD-(L)1 Inhibitors. *Cancers (Basel)*, 2020; **12**(4).
557. Richter M J, Harutyunova S, Bollmann T, Classen S, Fuge J, Gall H, Gerhardt F, Ghofrani H A, Gunkel H, Grunig E, Halank M, Heine A, Klose H, Lange T J, Neurohr C, Nickolaus K, Opitz C F, Rosenkranz S, Seyfarth H J, Tello K, Ewert R, Olsson K M. Flow rate variance of a fully implantable pump for the delivery of intravenous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*, 2020; **10**(1): p. 2045894020910136.
558. Ried M, Eichhorn M, Winter H, Grutzner U, Lindner M, Hatz R A, Haager B, Passlick B, Galetin T, Lopez-Pastorini A, Stoelben E, Hofmann H S. [Expert Recommendation for the Implementation of Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy (HITOC) in Germany]. *Zentralbl Chir*, 2020; **145**(1): p. 89-98.
559. Safi S, Yamauchi Y, Hoffmann H, Weichert W, Jost P J, Winter H, Muley T, Beckhove P. Circulating Interleukin-4 Is Associated with a Systemic T Cell Response against Tumor-Associated Antigens in Treatment-Naive Patients with Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*, 2020; **12**(12).
560. Salazar Y, Zheng X, Brunn D, Raifer H, Picard F, Zhang Y, Winter H, Guenther S, Weigert A, Weigmann B, Dumoutier L, Renaud J C, Waisman A, Schmall A, Tufman A, Fink L, Brune B, Bopp T, Grimminger F, Seeger W, Pullamsetti S S, Huber M, Savai R. Microenvironmental Th9 and Th17 lymphocytes induce metastatic spreading in lung cancer. *J Clin Invest*, 2020; **130**(7): p. 3560-3575.
561. Seimetz M, Sommer N, Bednorz M, Pak O, Veith C, Hadzic S, Gredic M, Parajuli N, Kojonazarov B, Kraut S, Wilhelm J, Knoepp F, Henneke I, Pichl A, Kanbagli Z I, Scheibe S, Fysikopoulos A, Wu C Y, Klepetko W, Jaksch P, Eichstaedt C, Grunig E, Hinderhofer K, Geiszt M, Muller N, Rezende F, Buchmann G, Wittig I, Hecker M, Hecker A, Padberg W, Dorfmueller

- P, Gattenlohner S, Vogelmeier C F, Gunther A, Karnati S, Baumgart-Vogt E, Schermuly R T, Ghofrani H A, Seeger W, Schroder K, Grimminger F, Brandes R P, Weissmann N. NADPH oxidase subunit NOXO1 is a target for emphysema treatment in COPD. *Nat Metab*, 2020; **2**(6): p. 532-546.
562. Shah R, Klotz L V, Chung I, Feisst M, Schneider M A, Riedel J, Bischoff H, Eichhorn M E, Thomas M. A Phase II Trial of Nivolumab With Chemotherapy Followed by Maintenance Nivolumab in Patients With Pleural Mesothelioma After Surgery: The NICITA Study Protocol. *Clin Lung Cancer*, 2020.
563. Shi H, Yin D, Bonella F, Kreuter M, Oltmanns U, Li X, Peng S, Wei L. Efficacy, safety, and tolerability of combined pirfenidone and N-acetylcysteine therapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*, 2020; **20**(1): p. 128.
564. Simonneau G, Ghofrani H A, Corris P A, Rosenkranz S, Grunig E, White J, McLaughlin V V, Langleben D, Meier C, Busse D, Kleinjung F, Benza R L. Assessment of the REPLACE study composite endpoint in riociguat-treated patients in the PATENT study. *Pulm Circ*, 2020; **10**(4): p. 2045894020973124.
565. Sindi H A, Russomanno G, Satta S, Abdul-Salam V B, Jo K B, Qazi-Chaudhry B, Ainscough A J, Szulcek R, Jan Bogaard H, Morgan C C, Pullamsetti S S, Alzaydi M M, Rhodes C J, Piva R, Eichstaedt C A, Grunig E, Wilkins M R, Wojciak-Stothard B. Therapeutic potential of KLF2-induced exosomal microRNAs in pulmonary hypertension. *Nat Commun*, 2020; **11**(1): p. 1185.
566. Song J, Hinderhofer K, Kaufmann L T, Benjamin N, Fischer C, Grunig E, Eichstaedt C A. BMPR2 Promoter Variants Effect Gene Expression in Pulmonary Arterial Hypertension Patients. *Genes (Basel)*, 2020; **11**(10).
567. Steinfurt D P, Herth F J F. Bronchoscopic treatments for early-stage peripheral lung cancer: Are we ready for prime time? *Respirology*, 2020; **25**(9): p. 944-952.
568. Steinfurt D P, Herth F J F, Irving L B, Nguyen P T. Safe performance of diagnostic bronchoscopy/EBUS during the SARS-CoV-2 pandemic. *Respirology*, 2020; **25**(7): p. 703-708.
569. Swietlik E M, Greene D, Zhu N, Megy K, Cogliano M, Rajaram S, Pandya D, Tilly T, Lutz K A, Welch C C L, Pauciuolo M W, Southgate L, Martin J M, Treacy C M, Penkett C J, Stephens J C, Bogaard H J, Church C, Coghlan G, Coleman A W, Condliffe R, Eichstaedt C A, Eyries M, Gall H, Ghio S, Girerd B, Grunig E, Holden S, Howard L, Humbert M, Kiely D G, Kovacs G, Lordan J, Machado R D, Mackenzie Ross R V, McCabe C, Moledina S, Montani D, Olschewski H, Pepke-Zaba J, Price L, Rhodes C J, Seeger W, Soubrier F, Suntharalingam J, Toshner M R, Vonk Noordegraaf A, Wharton J, Wild J M, Wort S J, Lawrie A, Wilkins M R, Trembath R C, Shen Y, Chung W K, Swift A J, Nichols W C, Morrell N W, Graf S. Bayesian Inference Associates Rare KDR Variants with Specific Phenotypes in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Genom Precis Med*, 2020.
570. Torrisi S E, Kahn N, Vancheri C, Kreuter M. Evolution and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Presse Med*, 2020; **49**(2): p. 104025.
571. Trapnell B C, Inoue Y, Bonella F, Morgan C, Jouneau S, Bendstrup E, Campo I, Papiris S A, Yamaguchi E, Cetinkaya E, Ilkovich M M, Kramer M R, Veltkamp M, Kreuter M, Baba T, Ganslandt C, Tarnow I, Waterer G, Jouhikainen T, Investigators I T. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med*, 2020; **383**(17): p. 1635-1644.
572. Trinkmann F, Watz H, Herth F J F. Why do we still cling to spirometry for assessing small airway function? *Eur Respir J*, 2020; **56**(1).
573. Trudzinski F C, Jorres R A, Alter P, Kahnert K, Waschki B, Herr C, Kellerer C, Omlor A, Vogelmeier C F, Fahndrich S, Watz H, Welte T, Jany B, Sohler S, Biertz F, Herth F, Kauczor H U,

- Bals R, consortium C. Associations of oxygenated hemoglobin with disease burden and prognosis in stable COPD: Results from COSYCONET. *Sci Rep*, 2020; **10**(1): p. 10544.
574. Turkowski K, Herzberg F, Gunther S, Brunn D, Weigert A, Meister M, Muley T, Kriegsmann M, Schneider M A, Winter H, Thomas M, Grimminger F, Seeger W, Savai Pullamsetti S, Savai R. Fibroblast Growth Factor-14 Acts as Tumor Suppressor in Lung Adenocarcinomas. *Cells*, 2020; **9**(8).
575. Valenzuela C, Torrisi S E, Kahn N, Quaresma M, Stowasser S, Kreuter M. Ongoing challenges in pulmonary fibrosis and insights from the nintedanib clinical programme. *Respir Res*, 2020; **21**(1): p. 7.
576. Valipour A, Shah P L, Herth F J, Pison C, Schumann C, Hubner R H, Bonta P I, Kessler R, Gesierich W, Darwiche K, Lamprecht B, Perez T, Skowasch D, Deslee G, Marceau A, Sciruba F C, Gosens R, Hartman J E, Conway F, Duller M, Mayse M, Norman H S, Slebos D J, Group A-T S. Two-Year Outcomes for the Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Study of Targeted Lung Denervation in Patients with Moderate to Severe COPD: AIRFLOW-2. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020; **15**: p. 2807-2816.
577. Veith C, Hristova M, Danyal K, Habibovic A, Dustin C M, McDonough J E, Vanaudenaerde B M, Kreuter M, Schneider M A, Kahn N, van Schooten F J, Boots A W, van der Vliet A. Profibrotic epithelial TGF-beta1 signaling involves NOX4-mitochondria cross-talk and redox-mediated activation of the tyrosine kinase FYN. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020.
578. von Eiff D, Bozorgmehr F, Chung I, Bernhardt D, Rieken S, Liersch S, Muley T, Kobinger S, Thomas M, Christopoulos P, Steins M. Paclitaxel for treatment of advanced small cell lung cancer (SCLC): a retrospective study of 185 patients. *J Thorac Dis*, 2020; **12**(3): p. 782-793.
579. Wahidi M M, Herth F J F, Chen A, Cheng G, Yarmus L. State of the Art: Interventional Pulmonology. *Chest*, 2020; **157**(3): p. 724-736.
580. Walscher J, Gross B, Morisset J, Johannson K A, Vasakova M, Bruhwylter J, Kreuter M. Comorbidities and survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Res*, 2020; **21**(1): p. 12.
581. Walscher J, Witt S, Schwarzkopf L, Kreuter M. Hospitalisation patterns of patients with interstitial lung disease in the light of comorbidities and medical treatment - a German claims data analysis. *Respir Res*, 2020; **21**(1): p. 73.
582. Wessels S, Muley T, Christopoulos P, Meister M, Heinzmann-Groth I, Warth A, Herpel E, Hummler S, Klingmuller U, Kuon J, Heussel C P, Eberhardt R, Herth F J F, Winter H, Bischoff H, Stenzinger A, Reck M, Huber R M, Thomas M, Schneider M A. Comprehensive serial biobanking in advanced NSCLC: feasibility, challenges and perspectives. *Transl Lung Cancer Res*, 2020; **9**(4): p. 1000-1014.
583. White R J, Jerjes-Sanchez C, Bohns Meyer G M, Pulido T, Sepulveda P, Wang K Y, Grunig E, Hiremath S, Yu Z, Gangcheng Z, Yip W L J, Zhang S, Khan A, Deng C Q, Grover R, Tapson V F, Investigators F-E. Combination Therapy with Oral Treprostinil for Pulmonary Arterial Hypertension. A Double-Blind Placebo-controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020; **201**(6): p. 707-717.
584. Wilshire C L, Chang S C, Gilbert C R, Akulian J A, AlSarraaj M K, Asciak R, Beville B T, Davidson K R, Delgado A, Grosu H B, Herth F J, Lee H J, Lewis J E, Maldonado F, Ost D E, Pastis N J, Rahman N M, Reddy C B, Roller L J, Sanchez T M, Shojaee S, Steer H, Thiboutot J, Wahidi M M, Wright A N, Yarmus L B, Gorden J A. Temporal trends in tunneled pleural catheter utilization in patients with malignancy: A multicenter review. *Chest*, 2020.
585. Wilshire C L, Chang S C, Gilbert C R, Akulian J A, AlSarraaj M K, Asciak R, Beville B T, Davidson K R, Delgado A, Grosu H B, Herth F J F, Lee H J, Lewis J E, Maldonado F, Ost D E, Pastis N J, Rahman N M, Reddy C B, Roller L J, Sanchez T M, Shojaee S, Steer H, Thiboutot J, Wahidi M M, Wright A N, Yarmus L B, Gorden J A. Association between Tunneled Pleural Catheter Use

- and Infection in Patients Immunosuppressed from Antineoplastic Therapy: A Multicenter Study. *Ann Am Thorac Soc*, 2020.
586. Wolf J, Seto T, Han J Y, Reguart N, Garon E B, Groen H J M, Tan D S W, Hida T, de Jonge M, Orlov S V, Smit E F, Souquet P J, Vansteenkiste J, Hochmair M, Felip E, Nishio M, Thomas M, Ohashi K, Toyozawa R, Overbeck T R, de Marinis F, Kim T M, Laack E, Robeva A, Le Mouhaer S, Waldron-Lynch M, Sankaran B, Balbin O A, Cui X, Giovannini M, Akimov M, Heist R S, Investigators G m-. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2020; **383**(10): p. 944-957.
587. Wucherpennig L, Kahn N, Preusch M R, Kriegsmann M, Heussel C P, Wielpütz M O, Kreuter M, Kriegsmann K, Eichinger M. [Fever, cough, limb pain - a trivial infection?]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2020.
588. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, Marra A, Blank N, Egenlauf B, Gorenflo M, Harutyunova S, Lorenz H M, Nagel C, Theobald V, Lichtblau M, Berlier C, Ulrich S, Grunig E, Benjamin N, Distler O. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis*, 2020; **79**(3): p. 370-378.
589. Xanthouli P, Koegler M, Marra A M, Benjamin N, Fischer L, Eichstaedt C A, Harutyunova S, Nagel C, Grunig E, Egenlauf B. Risk stratification and prognostic factors in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities a cross-sectional cohort study with survival follow-up. *Respir Res*, 2020; **21**(1): p. 127.
590. Yang H, Chen H, Gao B, Xiong W, Zhang X, Hogarth D K, Sun J, Ke M, Herth F J F. Expert panel consensus statement on the applications and precaution strategies of bronchoscopy in patients with COVID-19. *Endosc Ultrasound*, 2020; **9**(4): p. 211-219.
591. Yogeswaran A, Gall H, Tello K, Grunig E, Xanthouli P, Ewert R, Kamp J C, Olsson K M, Wissmuller M, Rosenkranz S, Klose H, Harbaum L, Lange T J, Opitz C F, Waelde A, Milger K, Sommer N, Seeger W, Ghofrani H A, Richter M J. Impact of SARS-CoV-2 pandemic on pulmonary hypertension out-patient clinics in Germany: a multi-centre study. *Pulm Circ*, 2020; **10**(3): p. 2045894020941682.
592. Zheng X, Weigert A, Reu S, Guenther S, Mansouri S, Bassaly B, Gattenlohner S, Grimminger F, Pullamsetti S, Seeger W, Winter H, Savai R. Spatial Density and Distribution of Tumor-Associated Macrophages Predict Survival in Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Cancer Res*, 2020; **80**(20): p. 4414-4425.
593. Zhi X, Chen J, Xie F, Sun J, Herth F J F. Diagnostic value of endobronchial ultrasound image features: A specialized review. *Endosc Ultrasound*, 2020.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Veröffentlichung (Publikation)	
3. Titel Deutsches Zentrum für Lungenforschung - "Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen"		
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Christopoulos, Petros Meister, Michael Eichstaedt, Christina Muley, Thomas Eichhorn, Martin Thomas Michael Grünig, Ekkehard Schneider, Marc Herth, Felix Wessels, Sabine Heußel, Claus Peter Winter, Hauke Kreuter, Michael Teucher, Birgit	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.12.2020	
	6. Veröffentlichungsdatum	
	7. Form der Publikation Sonstiges	
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Thoraxklinik - Heidelberg, gemeinnützige Gesellschaft mit beschränkter Haftung	9. Ber.-Nr. Durchführende Institution	
	10. Förderkennzeichen 82DZL004A2	
	11. Seitenzahl 171	
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) BMBF_HMG Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst, Baden-Württemberg Königstraße 46, 70173 Stuttgart	13. Literaturangaben 593	
	14. Tabellen 8	
	15. Abbildungen 15	
16. DOI (Digital Object Identifier) Deutsches Zentrum für Lungenforschung – Schlussbericht zur Förderperiode 2016 - 2020		
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Fördermittelmanagement des HelmholtzZentrums München, 26.03.2021		
18. Kurzfassung Im Rahmen des Forschungsprogramms des DZL wurde am Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), Partnereinrichtung Thoraxklinik, in der Förderperiode 2016-2020, ein koordiniertes translationales Forschungsprogramm zur Verbesserung des Verständnisses der Krankheitsentstehung, Prävention, Diagnostik und Therapie von chronischen und malignen Lungenerkrankungen durchgeführt. Im Mittelpunkt der Forschungstätigkeiten standen die Krankheitsbereiche COPD, Lungenkrebs, interstitielle Lungenerkrankungen und, Pulmonale Hypertonie. Des Weiteren leisteten die Plattformen Biobank / Datenmanagement und Bildgebung einen wichtigen Beitrag zum Forschungsprogramm. Im Bereich COPD wurden maßgebliche Analysen für die COSYCONET Kohorte durchgeführt und ein neuer prädikativer Marker entwickelt (oxygeniertes Hämoglobin). Ebenfalls wurden die interventionellen Verfahren für medikamentös austherapierte Patienten in die klinische Routine überführt. Langzeitbeobachtungen zeigen ein deutlich verbessertes Überleben bei entsprechender Patientenselektion. Im Bereich Lungenkrebs wurden neue Biomarker identifiziert. Therapeutisch bedeutend wurde eine Fusionsvariante als Hochrisiko-Faktor identifiziert und anhand der gewonnenen Ergebnisse die Therapiesteuerung verbessert. Bezüglich der pulmonalen Hypertonie wurde eine Regulation für das PAH-Gene erstbeschrieben und miRNA Biomarker für Therapiezwecke entdeckt. Im Bereich ILD wurden ebenfalls neue Biomarker identifiziert, die den Krankheitsverlauf und ggfs. Therapieansprechen prognostizieren können. Damit hat die Thoraxklinik entscheidend zur translationalen Forschung im TLRC/ DZL beigetragen und gute Voraussetzungen für die Fortsetzung des Forschungsprogramms in der Förderperiode 2021-23 geschaffen. Die Forschungsergebnisse wurden über eine Vielzahl von Publikationen in renommierten Fachjournals, Pressemitteilungen und über die TLRC/DZL Homepage an das interessierte Fachpublikum und die Öffentlichkeit weitergegeben.		
19. Schlagwörter Lungenkrebs, Bronchialkarzinom, NSCLC, COPD, Interstitielle Lungenerkrankungen, Lungenfibrose, Pulmonale Hypertonie, Bildgebung, Biobank, Translationale Forschung, Früherkennung, DZL, TLRC, DZG		
20. Verlag Veröffentlicht über TIB (Hannover)	21. Preis	

Entwurf