Faktoren für die Langzeitprognose des klinischen Erfolgs nach interventioneller Bronchoskopie bei Patienten mit narbiger zentraler Atemwegsstenose

Kunyan Sun Hong Zhang Wei Zhang Yuan Cheng Guangfa Wang

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Peking University First Hospital, Beijing, China

Schlüsselwörter

Atemwegsobstruktion · Bronchoskopie · Behandlungsergebnis · Subglottische Stenose · Rauchen

Zusammenfassung

Hintergrund: Die narbige Stenose der zentralen Atemwege (scarring central airway stenosis, SCAS) ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung mit stark belastenden Symptomen. Immer häufiger wird die interventionelle Bronchoskopie eingesetzt, um die Symptome von Patienten mit SCAS zu lindern, doch kommt es häufig zu rezidivierenden Stenosen. Zur langfristigen Prognose der interventionellen Bronchoskopie bei SCAS liegen nur wenige Daten vor. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die prognostischen Faktoren von bronchoskopischen Interventionen bei Patienten mit SCAS zu bewerten, um die Therapie zu verbessern.

Methoden: Es handelt sich um eine retrospektive Studie, in die 119 konsekutive Patienten mit SCAS aufgenommen wurden, die zwischen Januar 2010 und April 2019 an unserer Einrichtung behandelt worden waren. Klinischer Langzeiterfolg war definiert als eine Atemwegsstenose von weniger als 50%, keine Einschränkung der körperlichen Aktivität und ein stabiler Zustand für mehr als 12 Monate nach der letzten Intervention. Wir verglichen die demografischen Daten der Patienten, die Charakteristika der Atemwegsstenose und die interventionellen Verfahren in der erfolgreich behandelten Gruppe mit denen der erfolglos behandelten Gruppe und identifizierten mithilfe univariater und multivariater logistischer Regressionsanalysen relevante prädiktive Faktoren für das langfristige Behandlungsergebnis.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 119 Patienten mit 577 therapeutischen Bronchoskopien eingeschlossen. Von diesen wurden 75 Patienten (63%) als langfristig erfolgreich klinisch behandelt eingestuft. Gemäß der univariaten Regressionsanalyse waren ein höheres Lebensalter, männliches Geschlecht, Rauchen, erhöhte CRP (C-reaktives Protein)-Spiegel, eine subglottische Stenose, Stent- oder T-Tubus-Implantation, eine frühere interventionelle Behandlung sowie mehrere Interventionen pro Jahr potenziell mit erfolglosen Langzeitergebnissen assoziiert. Ein aktueller Raucherstatus (Odds Ratio [OR]: 5,70, 95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,35–24,17, $p = 0,018$), eine subglottische Stenose (OR: 4,35, 95%-KI: 1,31–14,46, $p = 0,017$) und eine Stent-Implantation (OR: 4,96, 95%-KI: 1,33–18,48, $p = 0,017$) waren in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für langfristigen Erfolg verbunden. Bedeutsam ist, dass kein signifikanter Unterschied in der Erfolgswahrscheinlichkeit zwischen ehemaligen Rauchern und Nichtrauchern zu beobachten war.

Schlussfolgerungen: Ein aktueller Raucherstatus, eine subglottische Stenose und Stentimplantation sind als unabhängige Faktoren mit einer verringerten Langzeitwirksamkeit der interventionellen Bronchoskopie bei SCAS assoziiert. Um das Ergebnis der therapeutischen Bronchoskopie zu verbessern, sollte die Empfehlung lauten, das Rauchen aufzugeben.

© 2021 Sun, Zhang, Zhang, Cheng, Wang

Hintergrund

Die narbige Stenose der zentralen Atemwege (scarring central airway stenosis, SCAS) ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die vor allem mit einer Schrumpfung und Vernarbung der Luftröhre, des linken und rechten Hauptbronchus sowie des rechten Mittelbronchus verbunden ist und zu schwerer Dyspnoe führen kann [1, 2, 3]. Sie kann zahlreiche gutartige Ursachen haben, wie beispielsweise eine Intubation und Tracheostomie, infektiöse Entzündungen, Anastomosenstenose, Atemwegstrauma und Fremdkörper [4].

Goldstandard der Therapie war bisher die chirurgische Resektion und Rekonstruktion [5]. Die Operation ist jedoch technisch schwierig und viele Patienten sind inoperabel oder können wegen ihres schlechten Gesundheitszustands nicht operiert werden. Zunehmend kommen im Rahmen des SCAS-Managements interventionelle Bronchoskopie-Modalitäten, darunter Ballondilatation, Elektrokauterisation, Laser, Argon-Plasma-Koagulation, Kryotherapie, T-Tubes und Silikonstent-Implantation zur Anwendung; diese sind weniger invasiv und bewirken eine rasche Linderung der Atemnot [6, 7]. Einer früheren Studie zufolge beträgt die kurzfristige Wirksamkeit der interventionellen Bronchoskopie bis zu 98,67% [8]. Allerdings besteht ein hohes Risiko für ein SCAS-Rezidiv, und 40 bis 70% der Patienten sind davon betroffen [9]. Infolgedessen müssen die Patienten wiederholt behandelt werden, was erhebliche Auswirkungen auf ihre Lebensqualität hat und mit einer erhöhten finanziellen Belastung für die Familien verbunden ist, weshalb sie eine Herausforderung in der interventionellen Pulmologie darstellt. Nach Sratakos et al. und Dalar et al. fällt die Langzeitwirksamkeit bei komplexen Stenosen mit langer Stenose und Knorpelbeteiligung geringer aus [6, 10]. Daher ist es entscheidend, Patienten-Subgruppen zu identifizieren, die von der Intervention profitieren und langfristige Behandlungserfolge erreichen. Zur Langzeitprognose der interventionellen Bronchoskopie bei SCAS liegen jedoch nur wenige Daten vor. Aus diesem Grund nahmen wir eine retrospektive Beurteilung der klinischen Langzeitergebnisse von Patienten vor, bei denen eine interventionelle Bronchoskopie wegen SCAS erfolgt war; Ziel war es, die prädiktiven prognostischen Faktoren zu bewerten, um die Therapie zu verbessern.

Methoden

Patienten

Wir beurteilten retrospektiv alle konsekutiven Patienten, bei denen zwischen Januar 2010 und April 2019 an unserer Einrichtung, einem Spezialzentrum für interventionelle Bronchoskopie in China, eine interventionelle Bronchoskopie wegen SCAS durchgeführt worden war. Die in die Studie aufgenommenen Patienten wiesen entweder Kontraindikationen für eine Operation auf oder entschieden sich nach einem Gespräch mit ihrem Operateur für die interventionelle Bronchoskopie. Es galten folgende Einschlusskriterien: 1. die Patienten mussten eine bronchoskopisch diagnostizierte SCAS haben, 2. sie mussten eine interventionelle

bronchoskopische Behandlung erhalten haben und 3. die Nachbeobachtungsdauer musste mindestens 12 Monate betragen haben. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patienten mit intraluminalen malignen Tumoren, extrinsischer Kompression, dynamischer Stenose, aktiver Infektion, systemischen Erkrankungen wie rezidivierender Polychondritis und Granulomatose mit Polyangiitis sowie Patienten, die entweder weniger als 12 Monate nachbeobachtet wurden oder die für die Nachbeobachtung verloren waren. Die erste interventionelle bronchoskopische Behandlung erfolgte, wenn der Patient Symptome und eine mehr als 50%ige Atemwegsstenose hatte. Eine erneute bronchoskopische Therapie wurde bei Patienten mit rezidivierenden Symptomen, deutlicher Verschlechterung der pulmonalen ventilatorischen Kapazität oder als Erhaltungstherapie gemäß ärztlichem Ermessen in Betracht gezogen. Von allen Teilnehmern wurde eine mündliche Einverständniserklärung nach Aufklärung eingeholt und die Ethikkommission des Peking University First Hospital genehmigte die Studie (2020209).

Bronchoskopische Strategien zur Behandlung von SCAS

Zunächst wurde mit einem Elektromesser oder mittels Laser das Narbengewebe radiär durchtrennt; anschließend wurde der stenosierte Atemweg mithilfe eines starren Bronchoskops oder durch Ballondilatation erweitert. Das Granulationsgewebe wurde mittels elektrischer Schlinge, einem Holmium-Yttrium-Aluminium-Granat (Ho:YAG)-Laser oder Kryotherapie entfernt. An der Granulationsstelle oder am basalen Anteil der Narbe erfolgten drei 30- bis 60-sekündige Kryoablationszyklen nach dem Gefrier-Auftau-Verfahren. Patienten mit rezidivierender Stenose erhielten nach Ausschluss einer aktiven Infektion eine intraläsionale Injektion von 1 ml Diprosan (Betamethason 2 mg/Betamethasondipropionat 5 mg), um eine erneute Stenosierung zu verhindern. Bei rezidivierender Stenose erfolgte die Implantation eines Silikonstents, der entfernt werden sollte, wenn die Atemwege für mindestens 1 Jahr stabil waren oder schwere Komplikationen im Zusammenhang mit dem Stent auftraten. Um eine schwere Lazeration der Atemwege zu verhindern, wurden Ballons entsprechend der computertomographisch ermittelten Größe ausgewählt. Wenn möglich, vermieden wir eine Behandlung der Stenose bei bestehender aktiver Infektion. Ebenso vermieden wir Elektrokauterisationen und andere Thermoablationen, um zusätzliche Verletzungen der Atemwege und die Entstehung von hyperplastischen Granulationen so weit wie möglich zu verringern.

Zielkriterium

Primäres Zielkriterium war der langfristige klinische Erfolg bei der letzten Visite. Klinischer Langzeiterfolg war definiert als Atemwegsstenose von weniger als 50%, keine Einschränkung der körperlichen Aktivität und ein stabiler Atemwegsdurchmesser für mehr als 12 Monate seit der letzten Intervention [11]. Diese Definitionskriterien für den klinischen Langzeiterfolg galten auch für Patienten, die einen Stent erhalten hatten.

Abb. 1. Flussdiagramm der Patientenaufnahme in die Studie.

Datenerhebung

Die klinischen Informationen wurden den elektronischen Krankenakten des Krankenhauses entnommen und umfassten die demographischen Basisdaten, Raucherstatus, pulmonale Begleiterkrankungen, Symptome, Laborergebnisse bei Studienbeginn, zeitliche Abstände zwischen den Interventionen sowie die Gesamtzahl der Interventionen und nicht-interventionellen Behandlungen. Die Daten zu den Atemwegsstenosen wurden ebenso wie die interventionsbezogenen Daten und die Daten zu den Komplikationen dem Bronchoskopiebericht entnommen. Im April 2020 wurden strukturierte telefonische Interviews durchgeführt. Wir beurteilten den Grad der Atemwegsstenose, der durch die Abnahme der Querschnittsfläche definiert ist, anhand des Myer-Cotton-Systems zur Klassifikation von Stenosen [12]. Die Aufgabe des Rauchens vor der ersten interventionellen Bronchoskopie diente als Kriterium, um zwischen ehemaligen und aktuellen Rauchern zu unterscheiden. Eine Kohlendioxid (CO₂)-Retention war definiert als arterieller CO₂-Partialdruck von >50 mmHg bei einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck >60 mmHg unter Raumluftatmung. Bei einer einzelnen bronchoskopischen Behandlung konnten verschiedene Therapiemodalitäten (wie beispielsweise Elektrokauterisation, Laser, Dilatation, Kryotherapie und Diprospan-Injektion) zum Einsatz kommen. Die Gesamtzahl der Therapien war definiert als die Anzahl der interventionellen Bronchoskopien, unabhängig davon, ob mehrere Modalitäten verwendet worden waren. Die kumulative Anzahl der einzelnen Modalitäten war definiert als Summe der Verwendung der jeweiligen Modalität in allen Bronchoskopien, unabhängig da-

von, ob sie während einer Bronchoskopie mehrfach eingesetzt wurde. Jede systemische Antibiotikagabe innerhalb von 72 Stunden nach der Intervention galt als Antibiotika-Anwendung. Um die Anzahl der Verfahren pro Jahr zu berechnen, wurde die Gesamtzahl der Verfahren durch die Nachbeobachtungsdauer in Jahren geteilt.

Statistische Analysen

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen oder, wenn keine Normalverteilung angenommen wurde, als Mediane mit Quartilen angegeben. Kategoriale Variablen wurden als Zahlenangaben und Prozentanteile aufgeführt. Um den Zusammenhang zwischen dem klinischen Erfolg der interventionellen Bronchoskopie und kontinuierlichen Variablen zu untersuchen, wurden Student's t-Tests oder Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt, wohingegen für kategoriale Variablen der Chi-Quadrat-Test oder der Fisher-Exact-Test (bei einem Erwartungswert ≤ 5) zur Anwendung kamen. Die univariaten und multivariaten logistischen Regressionsanalysen erfolgten mit statistisch signifikanten Prädiktoren für das klinische Behandlungsergebnis. Die CRP (C-reaktives Protein)-Serumspiegel wurden bei der Regressionsanalyse durch log₁₀-Transformation normalisiert. Das Signifikanzniveau wurde für alle Analysen auf einen *p*-Wert von < 0,05 festgelegt. Die statistische Analyse erfolgte mithilfe der Software SPSS (Version 26.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Tab. 1. Demographische Daten der Patienten

Merkmal	Alle (n = 119)	Erfolgreich behandelt (n = 75)	Erfolglos behandelt (n = 44)	p-Wert
Alter (Jahre)	45 (28; 56)	43 (24; 55)	50 (34; 59)	0,034*
Frauen – Anzahl (%)	52 (43,7)	39 (52,0)	13 (29,5)	0,017*
Raucherstatus				0,035*
Aktuell	26 (21,9)	11 (14,7)	15 (34,1)	
Früher	21 (17,6)	13 (17,3)	8 (18,2)	
Nichtraucher	72 (60,5)	51 (68,0)	21 (47,7)	
Zugrunde liegende Lungenerkrankung				
COPD	8 (6,7)	6 (8,0)	2 (4,5)	0,709
Asthma	4 (3,4)	2 (2,7)	2 (4,5)	0,626
Lungenkrebs	9 (7,6)	6 (8,0)	3 (6,8)	1,000
Bronchiektasie	3 (2,5)	3 (4,0)	0	0,295
Symptom				
Husten	51 (42,9)	36 (48,0)	15 (34,1)	0,139
Fieber	6 (5,0)	4 (5,3)	2 (4,5)	1,000
Dyspnoe	108 (90,8)	68 (90,7)	40 (90,9)	1,000
Thorakale Schmerzen	4 (3,4)	1 (1,3)	3 (6,8)	0,142
Leuko ($\times 10^9/l$)	6,40 (5,10; 7,60)	5,90 (5,24; 7,40)	6,65 (4,68; 8,35)	0,725
Neutrophile, Prozentanteil (%)	64,8 (56,6; 71,0)	64,5 (56,6; 70,0)	65,4 (56,8; 72,0)	0,928
CRP (mg/l)	2,5 (0,8; 7,8)	2 (0,6; 4,9)	5 (1,1; 10,5)	0,027*
ESR (mm/h)	14 (8; 24)	12 (7; 19)	17,5 (8; 30,8)	0,130
BGA				0,460
Respiratorische Insuffizienz Typ I	3 (2,8)	3 (4,8)	0 (0)	
Respiratorische Insuffizienz Typ II	4 (3,7)	2 (3,2)	2 (4,5)	
CO ₂ -Retention	9 (8,4)	4 (6,3)	5 (11,4)	
FEV ₁ /Sollwert (%)	52,9 $\pm$ 20,2	54,9 $\pm$ 20,1	48,4 $\pm$ 20,1	0,198
PEF/Sollwert (%)	35,7 (18,6; 63,1)	39,0 (19,4; 60,7)	24,4 (15,7; 69,2)	0,494
FVC/Sollwert (%)	79,3 $\pm$ 18,8	80,8 $\pm$ 19,2	76,0 $\pm$ 17,9	0,312
FEV ₁ /FVC (%)	57,8 (38,4; 71,0)	60,1 (38,0; 71,0)	48,1 (39,2; 75,5)	0,666

Bei den Daten handelt es sich um Zahlenangaben (Prozentanteil), Mittelwert $\pm$ SD oder Median (Interquartilsabstand), sofern geeignet. COPD: chronic obstructive pulmonary diseases (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung), FEV₁: forced expiratory volume in one second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde), PEF: peak expiratory flow, FVC: forced vital capacity (forcierte Vitalkapazität), CRP: C-reaktives Protein, ESR: Erythrozytensedimentationsrate, Leuko: Leukozyten, CO₂: Kohlendioxid, BGA: Blutgasanalyse. * $p < 0,05$

Ergebnisse

Patienten- und Baseline-Merkmale

Von 718 Patienten mit zentraler Atemwegsstenose, bei denen zwischen Januar 2010 und April 2019 eine interventionelle Bronchoskopie durchgeführt worden war, hatten 119 (67 Männer und 52 Frauen) eine diagnostizierte SCAS und erfüllten die Kriterien für die Aufnahme in die Studie (Abb. 1). Die Gesamtnachbeobachtungsdauer betrug im Median 53,7 (31,5; 77,0) Monate; 67,9 (42,2; 88,0) Monate in der erfolgreich behandelten Gruppe und 32,8 (23,5; 53,0) Monate in der erfolglos behandelten Gruppe. Bei der letzten Nachuntersuchung wiesen 75 Patienten (63%) seit mehr als 12 Monaten weiterhin durchgängige Atemwege und keine Symptome auf. Die Patientenmerkmale bei Studienbeginn (Baseline) sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Es bestanden signifikante Unterschiede zwischen der erfolgreich behandelten Gruppe und der erfolglos behandelten Gruppe in Bezug auf das Alter ($p = 0,034$), Geschlecht ($p = 0,017$), Raucherstatus ($p = 0,035$) und CRP-Spiegel ($p = 0,027$). Das Alter der erfolglos behandelten Gruppe lag im Median bei 50 (34; 59) Jahren und war damit signifikant höher als in der erfolgreich behandelten Gruppe

(Odds Ratio [OR] 1,03, 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,00–1,05, $p = 0,037$). Weibliches Geschlecht war im Vergleich zum männlichen Geschlecht tendenziell ein protektiver Faktor gegen Therapieversagen (OR 0,39, 95%-KI 0,18–0,85, $p = 0,019$). Bei aktuellen Rauchern war die Wahrscheinlichkeit einer erfolglosen therapeutischen Bronchoskopie höher als bei Nichtrauchern (OR 3,31, 95%-KI 1,31–8,39, $p = 0,012$). Bedeutsam ist, dass kein signifikanter Unterschied in der Erfolgswahrscheinlichkeit zwischen ehemaligen Rauchern und Nichtrauchern bestand (OR 1,50, 95%-KI 0,54–4,13, $p = 0,439$). Die univariate logistische Regressionsanalyse ergab, dass erhöhte CRP-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für ein Therapieversagen verbunden waren (OR 1,90, 95%-KI 1,01–3,57, $p = 0,046$). In Hinblick auf die Symptome, die zugrundeliegende Lungenerkrankung, Leukozytenzahl, Neutrophilenanteil, Erythrozytensedimentationsrate, Lungenfunktionstests und arterielle Blutgaswerte waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu beobachten.

Merkmale der Atemwegsstenose

Die Merkmale der Atemwegsstenose sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die häufigste Ursache einer narbigen Atemwegsstenose

Tab. 2. Charakteristika der Atemwegsstenose und der interventionellen Verfahren

Merkmal	Alle (n = 119)	Erfolgreich behandelt (n = 75)	Erfolglos behandelt (n = 44)	p-Wert
Ätiologie				0,057
Endotracheale Intubation oder Tracheostomie	60 (50,4)	34 (45,4)	26 (59,1)	
Operativer Eingriff	16 (13,4)	10 (13,3)	6 (13,6)	
Trauma	2 (1,7)	1 (1,3)	1 (2,3)	
TB	32 (26,9)	26 (34,7)	6 (13,6)	
Bestrahlung	2 (1,7)	0	2 (4,6)	
Unbekannt	7 (5,9)	4 (5,3)	3 (6,8)	
Stenosegrad				0,663
II	33 (27,7)	20 (26,7)	13 (29,6)	
III	73 (61,3)	48 (64,0)	25 (56,8)	
IV	13 (10,9)	7 (9,3)	6 (13,6)	
Lokalisation				
Subglottisch	32 (26,9)	10 (13,3)	22 (50,0)	<0,001*
Trachea	47 (39,5)	33 (44,0)	14 (31,8)	0,189
Rechter Hauptbronchus	16 (13,4)	11 (14,7)	5 (11,4)	0,610
Linker Hauptbronchus	29 (24,4)	22 (29,3)	7 (15,9)	0,100
Intermediärbronchus	4 (3,4)	3 (4,0)	1 (2,3)	1,000
Multilokulär				0,466
Ja	8 (6,7)	4 (5,3)	4 (9,1)	
Nein	111 (93,3)	71 (94,7)	40 (90,9)	
Länge				0,366
<1 cm	5 (4,8)	4 (6,1)	1 (2,6)	
1–3 cm	69 (66,3)	46 (69,7)	23 (60,5)	
≥3 cm	30 (28,9)	16 (24,2)	14 (36,8)	
Elektrokauterisation	0 (0; 1)	0 (0; 1)	1 (0; 2)	0,089
Laser	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0,006*
Mechanische Dilatation	8 (4; 17)	8 (4; 17)	7 (4; 14)	0,602
Kryotherapie	4 (2; 7)	4 (2; 7)	4 (2; 8)	0,820
Diprosan (Betamethason)-Injektion	1 (0; 3)	1 (0; 3)	1 (0; 2)	0,413
Stent				<0,001*
Ja	23 (19,3)	7 (9,3)	16 (36,4)	
Nein	96 (80,7)	68 (90,7)	28 (63,6)	
T-Tube				0,010*
Ja	7 (5,9)	1 (1,3)	6 (13,6)	
Nein	112 (94,1)	74 (98,7)	38 (86,4)	
Antibiotika				0,526
Ja	55 (46,2)	33 (44,0)	22 (50,0)	
Nein	64 (53,8)	42 (56,0)	22 (50,0)	
Zeit bis zur Intervention (Tage) ab Diagnose	22 (7; 72)	22 (8; 63)	28 (7; 92)	0,884
Frühere interventionelle Behandlung				0,022*
Ja	34 (28,6)	16 (21,3)	18 (40,9)	
Nein	85 (71,4)	59 (78,7)	26 (59,1)	
Anzahl der Interventionen pro Jahr	1 (0,5; 1,7)	0,8 (0,4; 1,2)	1,5 (0,8; 2,6)	<0,001*
Intervall bis zur zweiten Intervention (Tage)	21 (9; 342)	21 (9; 269)	25 (9; 400)	0,934
Änderung des Stenosegrads nach der ersten Intervention (%)	45 (30; 60)	40 (20; 60)	50 (38; 70)	0,140

Bei den Daten handelt es sich um Zahlenangaben (Prozentanteil) oder den Median (Interquartilsabstand), sofern geeignet. TB: Tuberkulose. * $p < 0,05$

war die tracheale Intubation oder Tracheostomie (n = 60, 50,4%), gefolgt von Tuberkulose (n = 32, 26,9%), chirurgischer Resektion (n = 16, 13,4%), unklarer Ursache (n = 7, 5,9%), Bestrahlung (n = 2, 1, %) und Trauma (n = 2, 1,7%), ohne dass in einer der beiden Gruppen ein Überwiegen zu beobachten war. Der Grad der Atemwegsstenose lag bei den Patienten zwischen 71 und 99%, wohingegen der Anteil der okklusiven Läsionen 10,9% ausmachte. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Ätiologie,

dem Stenosegrad, dem multilokulären Auftreten sowie der Länge der Atemwegsstenose zwischen der erfolgreich behandelten Gruppe und der erfolglos behandelten Gruppe. Entsprechend der häufigsten Ursache – der trachealen Intubation oder Tracheostomie – befand sich die Stenose am häufigsten subglottisch (26,9%) und in der Trachealregion (39,5%). Verglichen mit anderen Stenoselokalisationen war die subglottische Stenose stärker therapieresistent (OR 6,50, 95%-KI 2,67–15,83, $p < 0,001$).

Modalitäten der interventionellen Bronchoskopie

Die Zusammenhänge zwischen den Verfahrensmodalitäten und den Langzeitergebnissen sind in Tabelle 2 aufgeführt. In der erfolgreich behandelten Gruppe wurden während der Nachbeobachtung insgesamt 4 (2; 7) therapeutische Interventionen durchgeführt und in der erfolglos behandelten Gruppe 5 (2; 7). Außer bei der Laser-Anwendung ($p = 0,006$) bestanden keine Unterschiede hinsichtlich der Verwendung von Elektrokauterisation, mechanischer Dilatation, Kryotherapie, Diprosan-Injektion oder Antibiotika zwischen beiden Gruppen. In der univariaten Regressionsanalyse bestand keine Assoziation mit der Laser-Anwendung (OR 1,68, 95%-KI 0,95–2,97, $p = 0,074$). Da sich in der erfolgreich behandelten Gruppe mehr Patienten mit Tuberkulose befanden als in der erfolglos behandelten Gruppe (34,7% vs. 13,6%), erfolgte eine auf Patienten ohne Tuberkulose ($n = 87$) beschränkte Subgruppenanalyse, die eine geringere Verordnung von Antibiotika in der erfolgreich behandelten Gruppe zeigte (38,8% vs. 50,0%). Der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,295$). Patienten, die einen Stent- (OR 5,55, 95%-KI 2,06–14,96, $p = 0,001$) oder T-Tube erhalten hatten (OR 11,68, 95%-KI 1,36–100,59, $p = 0,025$), wiesen eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine erfolglose Behandlung auf. Die Anzahl der Interventionen pro Jahr lag in der erfolglos behandelten Gruppe signifikant höher als in der erfolgreich behandelten Gruppe und sie war mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen assoziiert (OR 2,04, 95%-KI 1,36–3,06, $p = 0,001$).

Bei 23 Patienten (19,3%) wurden 26 Stents implantiert, bei denen es sich sämtlich um Silikonstents handelte, darunter 4 Y-förmige und 22 gerade Stents. Sechzehn (16) Stents wurden nach $15,4 \pm 8,7$ Monaten wieder entfernt. In der erfolgreich behandelten Gruppe hatten 7 Patienten einen Stent erhalten und in der erfolglos behandelten Gruppe 16. Bei allen in der erfolgreich behandelten Gruppe wurden die Stents wieder entfernt, während in der erfolglos behandelten Gruppe bei 6 von 16 Patienten (37,5%) die Stents entfernt wurden ($p = 0,007$). Hinsichtlich des zeitlichen Abstands zwischen Stentimplantation und -entfernung bestand zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied ($16,4 \pm 5,4$ Monate vs. $14,6 \pm 10,9$ Monate).

Variablen, die mit dem Erfolg der therapeutischen Bronchoskopie assoziiert sind

Wir untersuchten alle oben genannten Faktoren, die mit dem Langzeitergebnis assoziiert waren, mittels multivariater logistischer Regressionsanalyse (Zusatzdatei 1: Tab. S1 abrufbar unter <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01434-5>). Nach Korrektur für Drittvariablen waren ein aktueller Raucherstatus (OR: 5,70, 95%-KI: 1,35–24,17, $p = 0,018$), eine subglottische Stenose (OR 4,35, 95%-KI 1,31–14,46, $p = 0,017$) und Stentimplantation (OR 4,96, 95%-KI 1,33–18,48, $p = 0,017$) mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für langfristigen Erfolg verbunden.

Zur Korrektur hinsichtlich der Störeffekte der Nachbeobachtungsdauer nahmen wir eine Subgruppenanalyse vor, die 57 zwischen Juli 2014 und Juli 2018 behandelte Patienten einschloss (Zusatzdatei 1: Tab. S2 abrufbar unter <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01434-5>). Die Nachbeobachtungsdauer fiel in beiden

Gruppen ähnlich aus (45,5 bzw. 39,5 Monate). Das Risiko einer subglottischen Stenose und Stentimplantation war unabhängig, während das Risiko in Hinblick auf den aktuellen Raucherstatus auf dem 10%-Niveau signifikant war.

Komplikationen

Über die 577 interventionellen Bronchoskopien hinweg erfolgten die meisten therapeutischen Eingriffe ohne wesentliche Komplikationen (90,5%). Alle Komplikationen waren beherrschbar, darunter auch Blutungen, die eine Behandlung mit Adrenalinspray oder Elektrokoagulation erforderten (2,8%), Pneumomediastinum oder Pneumothorax (0,4%), CO₂-Retention (0,2%), Fieber (0,4%), Sekretretention (0,6%), schwere Laceration der Bronchien (2,1%), Stentmigration (1,6%) und stentbezogene hyperplastische Granulationen (1,4%). Es trat kein Todesfall im Zusammenhang mit der interventionellen Bronchoskopie in unserer Einrichtung auf.

Diskussion

Die interventionelle Bronchoskopie kann das kurzfristige Resultat schnell verbessern, da sie die Symptome und die Atemwegsobstruktion lindert [13]. Bislang haben jedoch nur wenige Studien die Langzeitergebnisse und prognostischen Faktoren der therapeutischen Bronchoskopie untersucht. In der vorliegenden Studie wurden 119 zwischen Januar 2010 und April 2019 behandelte SCAS-Patienten retrospektiv überprüft. Es zeigte sich, dass 63,0% der Patienten langfristig stabil waren. Ein langfristiger Misserfolg von bronchoskopischen Interventionen bei SCAS war mit dem aktuellen Raucherstatus, subglottischer Stenose und Stentimplantation assoziiert.

In dieser Untersuchung war weibliches Geschlecht mit einer höheren klinischen Erfolgswahrscheinlichkeit der interventionellen Bronchoskopie verbunden. Bei Frauen war ein besserer Therapieeffekt zu beobachten. Auch stellten Freitas et al. [14] in einer Serie von 115 Patienten mit Postintubationstrachealstenose (PITS) fest, dass einfache PITS häufiger bei Frauen vorkamen, wohingegen komplexe PITS häufiger bei Männern auftraten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das therapeutische Ergebnis bei SCAS je nach Geschlecht unterschiedlich ausfällt.

Als weiteres wichtiges Ergebnis zeigte die Studie, dass Zigarettenrauchen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine verzögerte Langzeitwirksamkeit verbunden ist. Bei aktuellen Rauchern war die Wahrscheinlichkeit für eine erfolglose therapeutische Bronchoskopie fünfmal höher als bei Nichtrauchern. Bemerkenswert ist, dass zwischen ehemaligen Rauchern und Nichtrauchern kein solcher Unterschied bestand. Eine frühere Studie mit Patienten mit laryngotrachealer Stenose stellte einen Zusammenhang zwischen Rauchen und der Notwendigkeit einer Tracheostomie sowie kürzeren Intervallen zwischen den therapeutischen Interventionen fest [15]. Giovacchini et al. [16] berichteten, dass die Erfolgsrate der therapeutischen Bronchoskopie bei Nichtrauchern und ehemaligen Rauchern neben den benignen Atemwegsstenosen auch bei malignen Erkrankungen höher ausfiel als bei aktuellen Rauchern. Wie verschiedene Studien zeigten, kann

Rauchen eine erhöhte Entzündung des Atemwegsepithels induzieren und eine pathologische Wundheilung zur Folge haben [17, 18]. Ebenso ist es sehr wahrscheinlich, dass Rauchen die Schleimhautschädigung in den Atemwegen verschlimmern und dadurch zu schlechteren Behandlungsergebnissen bei SCAS führen kann. Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Studien, die schlechtere Behandlungsergebnisse bei aktiven Rauchern zeigten [19, 20], und bestätigen, dass Zigarettenrauchen mit einer schlechten postinterventionellen Prognose korreliert ist. Wir empfehlen, die Aufgabe des Rauchens in zukünftige Leitlinien zum SCAS-Management aufzunehmen.

In der vorliegenden Studie war eine Stenose nach Trachealintubation oder Tracheostomie die häufigste SCAS-Ursache. Einer früheren Studie zufolge war bei chinesischen Patienten Tuberkulose die häufigste Ursache, während sie in westlichen Ländern häufiger die Folge einer Trachealintubation oder Tracheostomie war [21, 22]. Unserer Vermutung nach ist das veränderte ätiologische Spektrum vor allem durch die gesunkene Tuberkulose-Inzidenz bedingt, die auf die standardisierte Bacillus Calmette-Guérin-Impfung sowie die Antituberkulose-Therapie zurückzuführen ist. Gemäß dem Global Tuberculosis Report 2017 nimmt die globale Inzidenz der Tuberkulose mit jedem Jahr ab [23].

Darüber hinaus stellten wir fest, dass die subglottische Stenose mit einer signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit für einen langfristigen Therapieerfolg assoziiert war, und dies entsprach unseren klinischen Erfahrungen. Die Rezidivrate der subglottischen Stenose, die eine erneute endoskopische Therapie erfordert, beträgt Berichten zufolge 40 bis 70% [24]. Hseu et al. stellten in einem 10-Jahres-Review von 92 erwachsenen Patienten mit subglottischer Stenose fest, dass 55% der Patienten mehrere Interventionen benötigten [25]. Nach einem Bericht von Nair et al. [26] lag die Häufigkeit der Dekanülierung bei subglottischer Stenose um 68,8% niedriger als bei Glottissthenose und supraglottischer Stenose. Die subglottische Region grenzt 5 bis 10 mm unterhalb der Stimmlippen an den inferioren Rand des Cricoidknorpels, und der Durchmesser des Cricoidknorpels entspricht dem des linken Hauptbronchus [27]. Aufgrund ihres engen Lumens und ihres besonderen anatomischen Aufbaus ist diese Region unter Umständen prädisponiert für eine zeitlich begrenzte Wirksamkeit. Gelbard et al. [28] zufolge ist die iatrogene Ursache in Form einer prolongierten Intubation eine der Hauptursachen für eine subglottische Stenose bei Erwachsenen. Daher ist darauf zu achten, dass für die Intubation ein entsprechend dimensionierter Endotrachealtubus verwendet und übermäßiger Manschettendruck vermieden wird und dass eine rechtzeitige Entwöhnung vom Beatmungsgerät erfolgt, um Verletzungen der subglottischen Region zu minimieren.

In der vorliegenden Studie konnten wir erstmals zeigen, dass CRP ein potenzieller Prädiktor für das Ergebnis einer interventionellen Behandlung ist. Erhöhte CRP-Spiegel waren mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Therapie assoziiert. Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akute-Phase-Protein und ein sensitiver Biomarker für systemische Entzündungen, das vor allem von Hepatozyten als Reaktion auf eine Stimulation durch Interleukin (IL)-6 und TNF- α freigesetzt wird [29, 30]. Wie

eine frühere tierexperimentelle Untersuchung bestätigte, können wiederholte Intubationen erhebliche Schädigungen der Trachea zur Folge haben und zu erhöhten IL-6-Spiegel sowohl im Serum als auch im Trachealgewebe führen [31]. Die Überexpression von IL-6 bewirkt eine Heraufregulation der nachgeschalteten Zielmoleküle, darunter JAK1, STAT3, RAF1 und ELK1, und induziert die Proliferation von Fibroblasten sowie eine exzessive Ablagerung von Kollagen, die zu Narbenbildung führt [32]. Darüber hinaus gilt CRP als Biomarker für renale und kardiale Entzündungen und Fibrose [33, 34]. Wir nehmen daher an, dass der CRP-Spiegel positiv mit dem Prozess der Atemwegsschädigung und Narbenbildung korreliert ist und als möglicher serologischer Marker für SCAS dienen könnte. Der zugrunde liegende Zusammenhang ist bislang jedoch nur unvollständig verstanden, weshalb es weiterer Untersuchungen bedarf.

Bei den meisten unserer Fälle wurde eine Kombination von Modalitäten eingesetzt. Berichten zufolge verursacht die Thermotherapie im Vergleich zur mechanischen Dilatation und Kryotherapie ein starkes Wachstum von Granulationsgewebe und Knorpelschäden [35, 36, 37, 38]. Aus diesem Grund haben wir die Anwendung dieser Modalität, wenn möglich, vermieden, um die Schädigung der Atemwege möglichst gering zu halten. Da Narbengewebe gegenüber Kryotherapie refraktär ist [39], erfolgte nur dann eine radiäre Durchtrennung der Narbe mit einem elektrischen Hochfrequenz-Nadelmesser oder mittels Laser, wenn die Dilatation zu schwierig war. Bei den stentfreien interventionellen Modalitäten waren daher die Dilatation mittels Ballon oder starrer Bronchoskopie sowie die Kryotherapie die von uns am häufigsten eingesetzten Verfahren. Was die Implantation eines Stents betrifft, so erhielten 23 Patienten (19,3%) einen Silikonstent, und die Rate der Stentimplantationen war in der erfolglos behandelten Gruppe signifikant höher. Eine mögliche Erklärung könnte in der Überlegung bestehen, nach der Patienten, die in unserer Kohorte für eine Stentimplantation in Betracht gezogen wurden, deutlich schwerer krank waren und sich in einem schlechten Zustand befanden oder rezidivierende und therapierefraktäre Stenosen hatten, wodurch die Wahrscheinlichkeit für eine erfolglose Intervention steigt. Außerdem kann eine Stentimplantation das Ausmaß der Verletzung und die Länge der Stenose erhöhen [38]. Die Implantation eines langfristig einliegenden Stents ist bekanntermaßen mit verschiedenen Komplikationen verbunden, wie Sputumretention, Stentmigration und Bildung von Granulationsgewebe [38, 40, 41]. Diese können eine Restenose der Atemwege induzieren und erfordern eine engmaschige bronchoskopische Kontrolle. Bei therapierefraktären Stenosen sind oftmals häufigere Interventionen und mehrere Verfahren erforderlich, um die Atemwege offen zu halten. Umgekehrt können häufige Interventionen und die Anwendung mehrerer Verfahren sekundäre Schädigungen der Atemwege auslösen und zu einer Restenose führen, die ein Therapieversagen zur Folge haben.

In unserer Studie erreichten 63,0% der Patienten einen langfristigen Therapieerfolg, und diese Ergebnisse entsprachen früheren Daten von Wang et al. [21]. Insgesamt erfolgten 90,5% der Interventionen ohne wesentliche Komplikationen, und in unserer Ein-

richtung trat kein Todesfall auf, der mit der interventionellen Bronchoskopie in Zusammenhang stand. All dies spricht dafür, dass die interventionelle Bronchoskopie bei narbiger Atemwegsstenose sicher und wirksam ist. Unsere Studie identifizierte Prädiktoren für ein schlechtes Behandlungsergebnis der interventionellen Bronchoskopie und unterstreicht die zentrale Bedeutung der interventionellen Verfahren bei bestimmten Fällen. Für Patienten, die aller Wahrscheinlichkeit nach nicht von der Intervention profitieren, kann bei der klinischen Entscheidungsfindung eine chirurgische Therapie in Betracht gezogen werden.

Unsere Studie wies verschiedene Einschränkungen auf. Zum einen handelte es sich um eine retrospektive Studie. Das Fehlen einiger Daten war unvermeidlich, auch wenn wir bei der Datenerfassung versucht haben, diese Eventualität zu verhindern. Zum anderen schloss die Analyse nur Behandlungsdaten von unserer Einrichtung ein. Daten über frühere Behandlungen an anderen Einrichtungen wurden nicht erhoben, da keine detaillierten Aufzeichnungen vorlagen. Dies könnte zu Verzerrungen in Hinblick auf den Einfluss der Therapien geführt haben. Zum dritten wurde die Studie an einer einzigen Einrichtung durchgeführt. Eine multizentrische Studie ist erforderlich, um unsere Ergebnisse in Zukunft zu validieren. Und schließlich könnte der Unterschied in der Nachbeobachtungsdauer zwischen den beiden Gruppen in einem bestimmten Ausmaß Auswirkungen auf den Langzeiterfolg gehabt haben. Wir haben versucht, die Einflüsse potenzieller Störgrößen bestmöglich auszuschließen, indem wir die Nachbeobachtungszeit als Kovariate berücksichtigt und Subgruppenanalysen durchgeführt haben. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um zu beurteilen, ob sich die in unserer Studie ermittelten Prädiktoren für den langfristigen Erfolg der therapeutischen Bronchoskopie bei SCAS auch in prospektiven Studien als gültig erweisen.

Schlussfolgerungen

Als Fazit lässt sich sagen, dass die interventionelle Bronchoskopie bei Patienten mit SCAS sicher und wirksam war. Bei aktuellen Rauchern sowie Patienten mit subglottischer Stenose und solchen, die eine Stentimplantation benötigten, war die Wahrscheinlichkeit für eine verzögerte langfristige Wirksamkeit höher. Um das Ergebnis der therapeutischen Bronchoskopie zu verbessern, sollte die Empfehlung lauten, das Rauchen aufzugeben.

Ergänzende Informationen

Die Original-Version enthält Tabelle S1 und Tabelle S2 als ergänzendes Material, das unter <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01434-5> verfügbar ist.

Disclosure Statement

Die Autoren erklären, dass keine Interessenskonflikte bestehen.

Lizenzangabe

Kunyan Sun, Hong Zhang, Wei Zhang, Yuan Cheng, Guangfa Wang: Long-term prognostic factors of clinical success after interventional bronchoscopy in patients with scarring central airway stenosis. BMC Pulm Med. 2021; 21(1): 73 (DOI 10.1186/s12890-021-01434-5). © 2021 Die Autoren (Übersetzung; Abkürzungen, Danksagung, Verfügbarkeit der Daten und Materialien, Autorenbeiträge, Finanzierung der Studie, Ethikerklärung und Zustimmung zur Veröffentlichung gekürzt), lizenziert unter CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>).

Literatur

Die Literatur ist unter www.karger.com/Article/Fulltext/516065 abrufbar.