

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Emne: Empyema pleurae	Dato: 24.11.2011	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Christian B. Laursen, Christian Niels Meyer, Niels Seersholm, Michael Perch	Revision: 24.11.2013	Sider: 2

1.1 DEFINITION

Tilstedeværelsen af pus eller af betydende bakteriel vækst i væske fra pleurahulen.

1.2 INTRODUKTION

Der er ca. 500 patienter der årligt får empyem i Danmark. I udlandet har incidensen af empyem været stigende, og det er uvist om dette også er tilfældet i Danmark. Empyem er en potentielt livstruende og invaliderende sygdom med en estimeret mortalitet på 20-30 %. Derudover behøver 20% af patienterne med empyem en kirurgisk intervention.

1.3 VARETAGELSE AF BEHANDLINGEN AF PATIENTER MED EMPYEM

På grund af sygdommens høje morbiditet og mortalitet bør empyem patienter behandles på enten en lunge-medicinsk eller en thoraxkirurgisk afdeling. Alle akutte modtageafdelinger skal kunne varetage initial diagnostik og behandling. Patienten bør tidligt konfereres med speciallæge indenfor et af de nævnte specialer og snarest muligt overflyttes til specialafdeling.

1.4. RISIKOFAKTORER

Disponerende faktorer er diabetes mellitus, immun-defekt eller -suppression, levercirrose, kronisk nyresvigt, gastrooesophageal reflux, CNS sygdomme (aspirationsrisiko), sølle tandstatus, alkohol- og i.v. misbrug. Mange pleuraempyem patienter har dog ikke disse risikofaktorer.

1.5. PATOFYSIOLOGI

Hyppigste årsag til empyem er pneumoni med sekundær spredning af bakterier til en ledsagende parapneumonisk effusion. Det estimeres at op mod 20% af patienter der indlægges med pneumoni har en ledsagende parapneumonisk effusion. Derudover ses empyem ved traumer, oesophagusperforation, bakteræmi, eller anden sekundær spredning af infektion fra fx. abdomen eller ved Lemierres sygdom. Iatrogen empyem ses efter invasive procedurer i thorax.

Klassisk inddeles udviklingen af empyem i 3 stadier: det simple eksudat, det fibropurulente stadie og et stadie med arvævsdannelse. Men behandlingsmæssigt er det mere rationelt at skelne imellem:

- Simple parapneumonisk effusion: Steril effusion som følge af inflammation af pleura viscerale. Effusionens størrelse er ofte lille, og ved ultralyd (UL) ses ingen septae-dannelse. Væsken er klar og strågul, og graden af inflammation er lav (få leukocytter). Plv biokemi: pH > 7,2, LDH < 0,5 x s-LDH, og normal plv-glukose. Denne ukomplicerede simple parapneumoniske effusion svinder ofte på antibiotisk behandling, hvorfor drænanlæggelse ikke er nødvendig medmindre effusionens størrelse begrænser vejtrækningen.
- Kompliceret parapneumonisk effusion: Forekommer ved tilstedeværelse af bakterier, der fører til en tiltagende inflammation i pleurahulen. Effusionens størrelse bliver ofte betydelig. Fibrinråde og begyndende septae dannelse kan

ses ved UL. Pleuravæsken kan være strågul og klar, men er oftest let skyet. Biokemisk ses stigende antal leukocytter i pleuravæsken, pH < 7,2, LDH > 0,5 x s-LDH, samt lavt plv-glukose. Behandles som pleuraempyem.

- Empyem: Forekomsten af pus i pleurahulen. Ved billediagnostik kan der ses udtalt septae dannelse og i kroniske tilfælde svær fortykkelse af pleura. Den fortykkede pleura kan på sigt forhindre lungen i at ekspandere på grund af mangelfuld elasticitet.

Ud fra klinik og almindeligt røntgen af thorax kan man ikke afgøre, hvilket af de ovennævnte stadier en patient har. Ultralyd eller CT-thorax kan lokalisere og identificere de morfologiske forandringer, men den eneste sikre måde at klassificere graden af inflammation er en diagnostisk punktur med vurdering og analyse af den udtømte pleuravæske.

Derfor er subakut diagnostisk pleuracentese indiceret hos patienter med en pleuraeffusion mistænkt for infektion, således at et potentielt behov for drænering bliver afklaret hurtigt.

1.6. MIKROBIOLOGI

På grund af forudgående antibiotikabehandling er plv- dyrkninger kun positive i cirka 30-50% af tilfældene trods et klinisk og paraklinisk billede, der er foreneligt med empyem. Der foreligger kun enkelte nyere studier af forårsagende mikrobiologiske agens i Danmark eller Skandinavien. Det nedenfor anførte er overvejende baseret på studier fra England

Samfundserhvervet empyem: spektret af bakterier udgør streptokokker (50%), *Staphylococcus aureus* (10-20%), gram negative bakterier (10-20%) (oftest *E. coli*), samt anaerobe bakterier (20-30%). Studier med DNA analyse af pleuravæske indikerer dog at anaerobe bakterier forekommer væsentligt hyppigere (hos op til 75% af patienterne). Blandingsinfektioner er ofte forekommende (ca. 30%).

De såkaldte atypiske pneumoni årsager (legionella, mycoplasma, klamydia) kan medføre en simpel parapneumonisk effusion, men empyem eller kompliceret parapneumonisk effusion ses sjældent.

Nosokomial empyem: Skyldes oftest *S. aureus* (35%; MRSA især i udlandet), eller gram neg. bakterier (30%; *E. coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*), men også anaerobe bakterier (10%) og streptokokker (18%) forekommer. Sjældent ses empyem med gær- eller skimmelsvamp.

1.7. KLINISK MISTANKE OM EMPYEM

Alle patienter der indlægges med tegn på infektion og med pleuraeffusion på røntgen af thorax (eller anden billediagnostik) bør mistænkes for at have empyem og have foretaget diagnostisk pleuracentese. Også patienter med pneumoni, der ikke har responderet på antibiotisk behandling indenfor 2-3 dage, bør subakut få foretaget fornyet billediagnostik med henblik på at udelukke komplicerende pleuraempyem eller lungeabsces.

1.8. BILLEDDIAGNOSTIK

1.8.1 Røntgen af thorax

De fleste patienter får som led i pneumoni udredningen foretaget RU thorax som den primære billeddiagnostik. RU thorax er dog de andre billeddiagnostika underlegen, hvorfor RU thorax som udgangspunkt kan suppleres med anden billeddiagnostik ved empyem.

1.8.2 Lungeultralydskanning (LUS):

Med LUS kan man danne sig et præcist billede af effusionens størrelse, septae- og lommedannelse, optimale sted for placering af dræn, samt eventuelt grade og type af den underliggende lungekonsolidering. LUS kan desuden benyttes til at monitorere behandlingseffekten og kan påvise ikke-drænerede rest-effusioner. LUS visualiserer oftest bedre septae-dannelse, end CT thorax.

1.8.3 CT scanning af thorax

CT thorax kan bruges til at bestemme udbredelsen af empyemet, graden af pleurafortykkelse, samt påvisning af eventuel underliggende patologi (tumor, bronkier, oesophagus perforation). Endvidere kan CT thorax anvendes til at differentiere imellem empyem og lungeabsces.

1.9. DIAGNOSE – SUBAKUT DIAGNOSTISK PLEURAPUNKTUR

Man kan ikke ud fra klinikken skelne imellem simpel parapneumonisk effusion, kompliceret parapneumonisk effusion eller empyem. Den diagnostiske pleuracentese er derfor afgørende for korrekt valg af behandling.

Såfremt man ud fra billeddiagnostik påviser pleuraeffusion hos en patient med mistænkt infektion, skal der foretages subakut diagnostisk pleuracentese for at udelukke empyem hhv. kompliceret parapneumonisk effusion. Der bør foretages punktur, hvis effusionen har en væskebræmme > 1 cm bedømt ud fra RU thorax. Mindre effusioner responderer ofte på antibiotisk behandling, men tiltager effusionen i størrelse eller indtræder der ingen klinisk bedring på antibiotisk behandling, bør der foretages punktur.

Ultralydsvejledt punktur mindsker risikoen for komplikationer og er derfor at foretrække. Med mindre der er tale om regelret pus, vil måling af lav pH-værdi (< 7,2) i pleuravæsken være vejledende for, om der skal foretages drænering og patienten bør behandles som havende empyem. I praksis vil der dog ved moderate til store effusioner være indikation for anlæggelse af dræn (eksempelvis et pigtail kateter (≥ 7 F)), der kan bibeholdes indtil fremkomsten af de biokemiske svar.

Ved den diagnostiske pleuracentese af non-purulent pleuravæske med klinisk mistanke om mulig pågående infektion foretages følgende standard undersøgelser (se i øvrigt DLS guideline om pleuraeffusion, i praksis med 50-60 ml sprøjte):

- pH
- Protein
- LDH
- Glukose
- Leukocyt- og differentialtælling
- Bakteriel mikroskopi, dyrkning og resistens (spidsrør, samt bloddyrkningskolber)
- Patologisk undersøgelse
- TB dyrkning eventuelt

pH måling af pleuravæske anbefales udført via arteriegas sprøjte og analyseret på ABL maskine. Purulent pleuravæske dog undtaget, da pH måling her ikke har nogen terapeutisk konsekvens (og af hensyn til ABL maskinen).

Hos septiske patienter med systemisk metabolisk acidose, kan plv-pH dog være "falsk lav".

Stadie	Udseende	Biokemi	Behandling
I: Simpel parapneumonisk effusion	Klar	pH > 7,2. LDH < 1000 IU/l. Glukose > 2,2 mmol/l. Dyrkning negativ.	Svinder som regel på antibiotisk behandling alene. Drænanlæggelse ved behov for symptom lindring
II: Kompliceret parapneumonisk effusion	Evt. klar / skyet	pH < 7,2. LDH > 1000 IU/l. Glukose < 2,2 mmol/l. Dyrkning kan være positiv.	Drænanlæggelse og antibiotika.
III: Empyem	Pus	Der laves ikke biokemiske test på pus. Dyrkning kan være positiv.	Drænanlæggelse og antibiotika.

1.10. BEHANDLING

1.10.1. Antibiotikabehandling

Penicilliner, cefalosporiner og metronidazol har en høj penetration til pleurahulen, mens aminoglukosider bør undgås på grund af dårlig penetrans. I Skandinavien og Nordeuropa anbefales som empirisk behandling især cefuroxim kombineret med metronidazol, alternativt et penicillin kombineret med metronidazol. Piperacillin/tazobactam, meropenem eller clindamycin (evt. kombineret med ciprofloxacin) er ifølge seneste BTS-guidelines fornuftigt dækkende alternative valg; de 2 sidstnævnte særligt ved penicillin/cefalosporin allergi.

Så vidt muligt bør bloddyrkning og diagnostisk pleuracentese foretages inden påbegyndelsen af den antibiotiske behandling. Diagnostisk pleuracentese som minimum snarest derefter (< 12-18 timer).

Valget af primær empirisk behandling bør ved særlige kliniske problemstillinger (f.eks. nosokomial infektion, levercirrose) foregå i samråd med den lokale mikrobiologiske afdeling og efterfølgende tilrettes de mikrobiologiske fund.

Initialt påbegyndes behandling med i.v. antibiotika. Når patienten er feberfri med klar fremgang i almen tilstand og der ses et tilfredsstillende respons bedømt ud fra billeddiagnostik og CRP, da kan man skifte til perorale antibiotika.

Behandlingsvarighed: Den antibiotiske behandling anbefales at vare 3-6 uger.

1.10.2 Drænbehandling

Drænanlæggelse: Drænanlæggelse bør så vidt muligt foretages ultralydsvejledt. Indikationerne for drænanlæggelse er pleuraempyem eller kompliceret parapneumonisk effusion, samt mistanke derom (purulent pleuravæske, mikroskopi- / dyrknings-fund af bakterier, plv-pH < 7,2, pleuraeffusion med septae dannelse, respirationsbegrænsende mængder af effusion).

Som udgangspunkt er der ikke indikation for drænanlæggelse ved simple parapneumoniske effusioner, medmindre terapeutisk pleuracentese eller drænage kan afhjælpe respirationsbesvær ved moderate eller store effusioner, samt ved behov for gentagen diagno-

stik ved en manglende bedring trods antibiotisk behandling.

Drænstørrelse: Der er ingen konsensus eller evidens for hvilken drænstørrelse, der bør anvendes. I de fleste tilfælde vil 10-14 F være sufficient. Skylning bør foretages 2-3 gange dagligt med isoton NaCl for at sikre, at drænet ikke stopper til.

Seponering af drænet: Kan seponeres når effusionen er udtømt bedømt ud fra billeddiagnostik og der samtidigt er klinisk (bedring i AT, feber) og i det parakliniske behandlingsrespons. Patienten bør forblive indlagt i minimum 1 døgn efter seponering af drænet.

1.10.3 Primær thorakoskopi (VATS)

Flere studier indikerer, at subakut VATS (kombineret med antibiotisk behandling) kan være mere effektivt end subakut drænanlæggelse (kombineret med antibiotika behandling). Der foreligger ingen international konsensus om hvilke patienter, der eventuel bør tilbydes subakut primært VATS, hvilket derfor må afhænge af adgangen til thoraxkirurgiske service samt af lokale aftaler derom.

1.10.4 Intrapleural terapi

I større randomiserede studier har man ikke kunnet påvise effekt af intrapleural fibrinolyse, hvorfor denne behandlingsform ikke er indiceret rutinemæssigt.

I et nyligt studie (MIST-2) har man kunnet påvise effekt på indlæggelsesvarighed og behov for kirurgi (men ikke på mortalitet) af en kombination af intrapleural DNase og fibrinolyse.

Intrapleural terapi kan overvejes hos patienter der ikke responderer på den vanlige behandling efter 3-7 dage og især til patienter, som ikke tåler et thoraxkirurgisk indgreb.

1.10.5 Manglende behandlingsrespons

Ved manglende behandlingsrespons trods antibiotika og drænbehandling bør der efter senest 7-10 dage foretages fornyet billeddiagnostik (CT-thorax / UL) og patienten bør konfereres med thoraxkirurg med henblik på evt. kirurgisk intervention.

1.10.6 Bronkoskopi

Anvendes ikke rutinemæssigt men kan være indiceret ved mistanke om anden underliggende patologi i lungen (tumor, bronkieobstruktion, fremmedlegeme eller lungeabsces).

1.10.7 Trombose profylakse

Patienter med empyem har en højere risiko for at udvikle venøse tromber. Med mindre der er kontraindikationer, bør patienter med empyem påbegynde profylaktisk behandling med lav-molekylært heparin.

1.10.8 Ernæring

Dårlig ernæring og hypoalbuminæmi er associeret med et dårligere outcome. Det bør sikres, at patienten får sufficient ernæring; om nødvendigt med anlæggelse af ernæringssonde eller i mere ekstreme tilfælde ved parenteral ernæring.

1.10.9 Opfølgning

Ved udskrivelse instrueres patienten i at søge læge ved tegn på recidiv.

Patienten bør opfølges ambulant med kontrol RU thorax og CRP inden for 4 uger og eventuelt med yderligere efterfølgende kontrol.

1.11 PROGNOSE

Såfremt initial diagnostik og behandling foretages subakut og kompetent, er overlevelsen hos patienter med pleurainfektion acceptabel god.

1 års mortaliteten anslås at være 15-20% (danske nylige opgørelser: 27% under indlæggelsen), og dødsårsagen tilskrives ofte den underliggende comorbiditet frem for empyemet i sig selv. Efter det første år synes der ikke at være en øget mortalitet, men op mod 15-20% udvikler seculae (dansk opgørelse: 37%), hyppigst i form af pleural fortykkelse, pleural forkalkning, respiratorisk begrænsning eller fisteldannelse. Ved rettidig og kompetent diagnostik og behandling bliver den pleurale fortykkelse sjældent så udtalt, at det får en funktionel betydning der kan kræve kirurgisk intervention.

1.12 REFERENCER

1. Davies HE, Davies RJ, Davies CW, and BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:ii41-53.
2. Meyer CN, Rosenlund S, Nielsen J, Friis Møller A. Bacteriological aetiology and antimicrobial treatment of pleural empyema. *Scand J Infect Dis J*. 2011; 43(3):165-69.
3. Nielsen J, Meyer CN, Rosenlund S. Outcome and clinical characteristics in pleural empyema: A retrospective study. *Scand J Infect Dis J*. 2011; 43(6-7):430-5.
4. Rahman NM, Maskell NA, West A et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):518-26.