

Emne: <b>Parapneumonisk effusion og pleura empyem</b>	Dato: 07.11.2018 Revision: 07.11.2020	Retningslinje nummer: 2
Udarbejdet af: Hans Henrik Schultz, Thomas Decker Christensen, Christian Niels Meyer, Niels Seersholm og Christian B. Laursen		Sider: 4

## 1.0 AFGRÆNSNING

Nedenstående retningslinjer dækker primær diagnostik og behandling af samfundserhvervet parapneumonisk effusion og pleura empyem hos voksne. Kirurgisk behandling og håndtering af patienter med svigt af standard behandling er omtalt i separat vejledning fra Dansk Thoraxkirurgisk Selskab<sup>1</sup>.

## 1.1 DEFINITIONER

*Parapneumonisk effusion:* Pleura effusion associeret med pneumoni eller anden infektion i lungen.

*Pleura empyem:* Tilstedeværelsen af pus eller af betydende bakteriel vækst i væske fra pleurahulen.

## 1.2 INTRODUKTION

Der er ca. 500 patienter der årligt får pleura empyem i Danmark. Internationalt har incidensen af pleura empyem været stigende, og det lader også til er tilfældet i Danmark. Pleura empyem er en potentielt livstruende og invaliderende sygdom med en estimeret mortalitet op til 20-30% afhængig af alder og comorbiditeter<sup>2,3</sup>. Derudover behøver 20% af patienterne med pleura empyem en kirurgisk intervention.

## 1.3 VARETAGELSE AF BEHANDLINGEN AF PATIENTER MED EMPYEM

Alle akutte modtageafdelinger skal kunne varetage initial diagnostik og behandling af patienter med mulig infektion i pleurahulen. På grund af sygdommens høje morbiditet og mortalitet bør patienterne efter at initial diagnostik og behandling er iværksat overflyttes og behandles på enten en lungemedicinsk eller en thoraxkirurgisk afdeling.

## 1.4 RISIKOFAKTORER

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

## 1.5 PATOFYSIOLOGI

Hypigste årsag til parapneumonisk effusion og pleura 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 pleura 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.

Klassifikation og risikostratificering af patienter med mistænkt infektion i pleurahulen kan foretages ved hjælp af følgende kategorier:

- Simpel parapneumonisk effusion: Steril effusion som følge af inflammation af pleura visceralis. Effusionens størrelse er ofte lille, og ved ultralydsundersøgelse ses ingen septae-dannelse. Væsken er klar og strågul, og graden af inflammation er lav (få

leukocytter). Plv biokemi:  $pH > 7,2$ ,  $LDH < 0,5 \times s-LDH$ , og normal plv-glukose. Denne ukomplicerede simple parapneumoniske effusion svinder ofte på antibiotisk behandling, hvorfor drænanlæggelse ikke er nødvendig medmindre effusionens størrelse begrænser vejrtrækningen.

- Kompliceret parapneumonisk effusion: Forekommer ved tilstedeværelse af bakterier, der fører til en tiltagende inflammation i pleurahulen. Effusionens størrelse bliver ofte betydelig. Fibrintråde og begyndende septae dannelse kan ses ved ultralydsundersøgelse. Pleuravæsken kan være strågul og klar, men er oftest let skyet. Biokemisk ses stigende antal leukocytter i pleuravæsken,  $pH < 7,2$ ,  $LDH > 0,5 \times s-LDH$ , samt lavt plv-glukose. Behandles som pleura empyem.
- Pleura empyem: Forekomsten af pus i pleurahulen. Ved ultralydsundersøgelse eller evt anden 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 pleura-centese indiceret hos patienter med en pleuraeffusion og mulig infektion, således at et potentielt behov for drænering bliver afklaret hurtigt.

## 1.6 MIKROBIOLOGI

På grund af forudgående antibiotikabehandling er plv-yrkninger 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<sup>4</sup>. 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%) (ofte *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%).

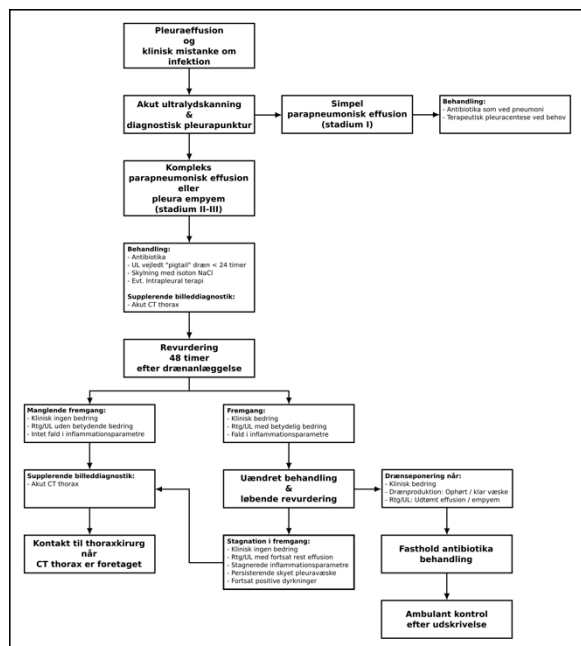
De såkaldte atypiske pneumoni årsager (legionella, mycoplasma, klamydia) kan medføre en simpel parapneumonisk effusion, men empyem eller kompliceret parapneumonisk effusion ses sjældent.

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 tuberkulose, gær- eller skimmelsvamp.

## 1.7 KLINISK MISTANKE OM MULIG INFEKTION I PLEURAHULEN

Alle patienter der indlægges med tegn på infektion og med pleuraeffusion på røntgen af thorax (eller anden billeddiagnostik) bør mistænkes for at have infektion i pleurahulen og have foretaget diagnostisk / terapeutisk-pleuracentese akut. Også patienter med pneumoni, der ikke har responderet på antibiotisk behandling indenfor 2-3 dage, bør subakut få foretaget fornyet billeddiagnostik med henblik på at udelukke komplicerende parapneumonisk effusion, pleuraempyem eller lungeabsces. Initiale tilgang til patienter pleuraeffusion og klinisk mistanke om infektion fremgår af figur 1.



Figur 1: Initial diagnostik og behandling af patienter med pleuraeffusion og klinisk mistanke om infektion

## 1.8 INITIALE TILGANG NÅR MISTANKEN ER REJST

Hos patienten med pleuraeffusion og mulig infektion bør følgende tre diagnostiske tiltag iværksættes

### 1.8.1. Vanlig akut basis diagnostik

Vanlig basis diagnostik som ved patient med mistænkt svær infektion bør foretages såfremt det ikke allerede er udført (e.g. blodprøver, A-gas, EKG, gennemdyrkning, røntgen af thorax, fokuseret klinisk ultralydskanning).

### 1.8.2 Lungeultralydskanning (LUS):

LUS er RU af thorax overlegent til diagnostik af pleura effusion og er en essentiel del af den akutte diagnostik af patienter med pleuraeffusion og mistænkt infektion. Med LUS kan man danne sig et præcist billede af effusionens størrelse, septae- og lommedannelse, optimale sted for placering af dræn, samt eventuelt gradere og typebestemme den underliggende lungekonsolidering. LUS kan desuden benyttes til at monitorere behandlingseffekten og kan påvise ikke-drænerede rest-effusioner. LUS visualiserer oftest bedre septaedannelse, end CT thorax gør.

### 1.8.3. Pleuracentese

Man kan ikke ud fra klinikken skelne imellem simpel parapneumonisk effusion, kompliceret parapneumonisk effusion eller empyem. Pleuracentese er derfor afgørende for korrekt diagnose og dermed valg af behandling. Såfremt man derfor ud fra billeddiagnostik påviser pleuraeffusion hos en patient med mistænkt infektion, skal der foretages akut pleuracentese for at udelukke empy-

em hhv. kompliceret parapneumonisk effusion. Størrelse og placeringen af effusionen bedømt med LUS afgør hvorvidt der skal foretages diagnostisk punktur eller ej. Der bør foretages punktur, hvis effusionen har en væskebræmme > 2 cm. 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.

Pleuracentesen kan foretages som enten diagnostisk punktur eller terapeutisk pleuracentese med umiddelbar anlæggelse af dræn. Ultralydsvejledt pleuracentese mindsker risikoen for komplikationer og anses derfor som værende standard. Følgende kan anvendes til at vejlede hvorvidt der skal foretages diagnostisk punktur (f.eks. med 21G nål) eller terapeutisk pleuracentese med drænanlæggelse (se afsnit 1.10.2 vedr. Valg af dræn-størrelse):

### Ultralyds-vejledt diagnostisk pleurapunktur:

LUS fund med følgende karakteristika:

- Lille, simpel pleuraeffusion

Øvrigt:

- Drænanlæggelse ikke teknisk muligt
- Drænanlæggelse relativt kontraindiceret grundet AK-behandling eller betydende koagulopati

### Ultralyds-vejledt pigtailkateter anlæggelse

LUS fund med følgende karakteristika

- Moderat eller større pleuraeffusion
- Kompleks pleuraeffusion (f.eks. septae)

Øvrigt:

- Aspiration af pus i forbindelse med anlæggelse af lokalanalgetikum

Umiddelbart i forbindelse med proceduren kan man ud fra udseende af pleuravæsken og akut måling af pleuravæske pH afklare stadie (tabel 1) og dermed videre behandling af patienten.

Ved den diagnostiske pleuracentese af non-purulent pleuravæske med klinisk mistanke om mulig pågående infektion foretages derudover følgende standard undersøgelser

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

pH måling af pleuravæske anbefales udført via arterie-gas 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".

## 1.9 BEHANDLING

### 1.9.1. 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 til cefuroxim kan penicillin, piperacilin/tazobactam, meropenem eller clindamycin anvendes; de 2 sidstnævnte særligt ved penicillin/cefalosporin allergi.

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

Tabel 1: Stadie inddeling og behandling af parapneumoniske infektioner og pleura empyem.

Så vidt muligt bør bloddyrkning og diagnostisk pleura-centese foretages inden påbegyndelsen af den antibiotiske behandling.

Valget af primær empirisk behandling bør være i henhold til lokale retningslinjer og 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, dræn er seponeret 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.

#### 1.9.2 Drænbehandling

**Drænanlæg-gelse:** Drænanlæg-gelse foretages ultralyds-vejledt og anlægges hurtigst muligt. Indikationerne for drænanlæg-gelse er som anført pleura empyem, og kompliceret parapneumonisk effusion.

Som udgangspunkt er der ikke indikation for drænanlæg-gelse ved simple parapneumoniske effusioner, medmindre terapeutisk pleura-centese eller drænage kan afhjælpe respirationsbesvær ved moderate eller store effusioner, samt ved behov for gentagen diagnostik ved en manglende bedring trods antibiotisk behandling.

**Drænstørrelse:** Der foreligger ingen evidens for valg af drænstørrelse. Der er dog konsensus om at pigtailkateter anlagt ved hjælp af billeddiagnostik (Ultralyd / CT) er første valg fremfor kirurgisk dræn. Drænstørrelse bør være  $\geq 10F$  og ofte er 10-14 F være sufficient<sup>5</sup>. Skylning bør foretages 3 gange dagligt med f.eks. 30 ml temperet isoton NaCl for at sikre, at drænet ikke stopper til. Septaetdannelsen er ingen kontraindikation for valg af pigtailkateter. Skylninger fortsættes indtil klart skyllevand.

**Seponering af dræn:** Der er ingen solid evidens for hvornår dræn kan seponeres. Pragmatisk kan følgende anvendes:

- Klinisk og paraklinisk bedring
- Billeddiagnostik uden betydende rest effusion
- Klar drænvæske med minimal sediment dannelse i drænpose / system
- Drænproduktion < 50 ml/døgn

Efter drænseponering bør patienten forblive indlagt i minimum 1 døgn.

#### 1.9.3 Intrapleural terapi

Fibrinolyse er en behandling som kan anvendes, og bør tilbydes på lungemedicinske afdelinger men indikationen og evidensen herfor er omdiskuteret. Praktiske guidelines for intrapleural terapi se bilag 2 fra dansk thoraxkirurgisk selskabs vejledning til behandling af pleura empyem<sup>1</sup>.

#### 1.9.4 CT af thorax

Anvendes rutinemæssigt hos patienter med kompliceret parapneumonisk effusion og pleura empyem, hvis dræn ikke skønnes at kunne seponeres inden for første døgn efter anlæg-gelse eller ved mistanke om anden underliggende patologi i lungen (tumor, bronkieobstruktion, fremmedlegeme eller lungeabsces). Udførelse af CT af thorax må ikke forsinke primær behandling med antibiotika og dræn.

#### 1.9.5 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.

#### 1.9.6 Ernæring

Dårlig ernæring og hypoalbuminæmi er associeret med et dårligere outcome. Det bør sikres, at patienten får sufficient ernæring; om nødvendigt med anlæg-gelse af ernæringssonde eller parenteral ernæring.

## 1.10 VURDERING AF RESPONS

### 1.10.1. Systematisk revurdering hver 48 timer

48 timer efter iværksat primær behandling bør patienten systematisk revurderes og respons bedømmes (se figur 1). Ved respons fastholdes behandling, med fornyet revurdering efter yderligere 48 timer. Vurderes der ud fra klinik, paraklinik og billeddiagnostik ikke at være sufficient respons rekvireres akut CT af thorax og når den foreligger da kontakt til thoraxkirurg mhp. bedømmelse af behov for thoraxkirurgisk intervention. Dette med henblik på at tilstræbe operation så tidligt i forløbet som muligt ved svigt af standard behandling.

### 1.10.2 Thoraxkirurgisk assistance

Generelt bør thoraxkirurg kontaktes mhp. evt. kirurgisk intervention i følgende tilfælde:

- Septiske patienter, som ikke retter sig på dræn/antibiotika (sjældent forekomne)
- Patienter som tidligere er opereret i samme side af thorax (f.eks. lobektomi, pneumonektomi, decorticatio)
- Patienter, som ikke retter sig og/eller har udrænerede ansamlinger (stadium II og III) som ligger utilgængeligt for pigtail og / eller kirurgisk anlagt pleuradræn. Beslutningen bør træffes indenfor 48 timer efter påbegyndt behandling.
- "Trapped lung" efter drænage hos patienter med påvirket funktionsniveau, som kan forventes at bedres ved decorticatio. Altså yngre og/eller fysisk aktive, som tydeligt er generet af funktionsdyspnøe.

### 1.11 OPFØLGNING

Ved udskrivelse af patienter som har modtaget standard behandling instrueres patienten i at søge læge ved tegn på recidiv. Der bør cirka 4 uger efter udskrivelsen foretages ambulant kontrol ved lokale lungemedicinsk afdeling. Undersøgelser ved ambulant besøg vil typisk være:

- Klinisk kontrol
- Kontrol af infektionstal
- Rtg af thorax
- Evt. lungefunktionsundersøgelse
- Evt. LUS

### 1.12 PROGNOSE

1 års mortaliteten anslås at være 15-20%. Mortalitetsrisikoen kan anslås ved RAPID score hvor karbamid, patient alder, purulens af pleuravæske, serum albumin og om infektionen er samfundserhvervet eller hospitalserhvervet tages i betragtning. Ingen af disse faktorer er interventionelle. Udregning af mortalitetsrisiko kan gøres efter tabel 2. Tre måneders mortalitet er 1.5%, 18%, 48% for henholdsvis lav- medium- og højrisiko patienter. Validering af RAPID-score har hidtil været foretaget på overvejende nosokomielle patient-kohorter.

Parameter			score
Renal	Karbamid	<5mmol/L	0
		5-8mmol/L	1
		>8mmol/L	2
Alder	alder	<50 år	0
		50-70 år	1
		>70 år	2
Purulens af pleuræeffusion	Purulent Non-purulent		0 1
Infektion	samfundserhvervet hospitalserhvervet		0 1
Diæt	Albumin	≥27mmol/L	0
		<27mmol/L	1
Risikokategori	Score 0-2		Lav risiko
	Score 3-4		Medium risiko
	Score 5-7		Høj risiko

Tabel 2

Op til 15-20% udvikler sequæ (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. Øvrige faktorer associeret med forøget mortalitet er forsinket drænbehandling og behov for intrapleural terapi<sup>6</sup>.

### 1.13 referencer

1. Christensen TD, Bach P, Nevelmann K, Viby N-E, Laursen CB. Empyem behandlingsvejledning. Dansk Thoraxkirurgisk Selskab.
2. Davies HE, Davies RJO, Davies CWH, BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2(Suppl 2):ii41-53. doi:10.1136/thx.2010.137000
3. Søgaard M, Nielsen RB, Nørgaard M, Kornum JB, Schönheyder HC, Thomsen RW. Incidence, Length of Stay, and Prognosis of Hospitalized Patients With Pleural Empyema. *Chest*. 2014;145(1):189-192. doi:10.1378/chest.13-1912
4. Meyer CN, Rosenlund S, Nielsen J, Friis-Møller A. Bacteriological aetiology and antimicrobial treatment of pleural empyema. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(3):165-169. doi:10.3109/00365548.2010.536162
5. Rahman NM, Maskell NA, Davies CWH, et al. The relationship between chest tube size and clinical outcome in pleural infection. *Chest*. 2010;137(3):536-543. doi:10.1378/chest.09-1044
6. Meyer CN, Armbruster K, Kemp M, Thomsen TR, Dessau RB. Pleural infection: a retrospective study of clinical outcome and the correlation to known etiology, co-morbidity and treatment factors. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):160. doi:10.1186/s12890-018-0726-1