

Statusartikel

Pleurainfektion

Bakir Nabil Al-Jarah¹, Nasir Muhammad², Karin Armbruster², Christian N. Meyer¹, Christian B. Laursen^{3, 4}, Merete Christensen⁵, Uffe Bødtger^{2, 6} & Katrine Fjællegaard^{6, 7}

1) Lungemedicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde og Næstved, 2) Lungemedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 3) Lungemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, 4) Forskningsenhed for Lungemedicin – ODIN, Syddansk Universitet, 5) Afdeling for Hjerter- og Lungekirurgi, Hjertecentret, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 6) Lungemedicinsk Forskningsenhed (PLUZ, SUH), Syddansk Universitet, 7) Lunge- og Infektionsmedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital

Ugeskr Læger 2024;186:V05240329. doi: 10.61409/V05240329

HOVEDBUDSKABER

- Pleurainfektion er en sygdom med høj mortalitet.
- Hurtig og korrekt behandling af pleurainfektion samt løbende evaluering er essentielt for at forbedre mortaliteten.
- Der er behov for hurtig adgang til specialiseret behandling af pleurainfektioner i lungemedicinsk regi.

For over 2.000 år siden udførte Hippokrates den første beskrevne udtømmning af pus fra pleurahulen. Siden da er behandlingen af pleurainfektioner blevet mere specialiseret og evidensbaseret, og i de seneste år er flere internationale retningslinjer blevet opdateret [1-3].

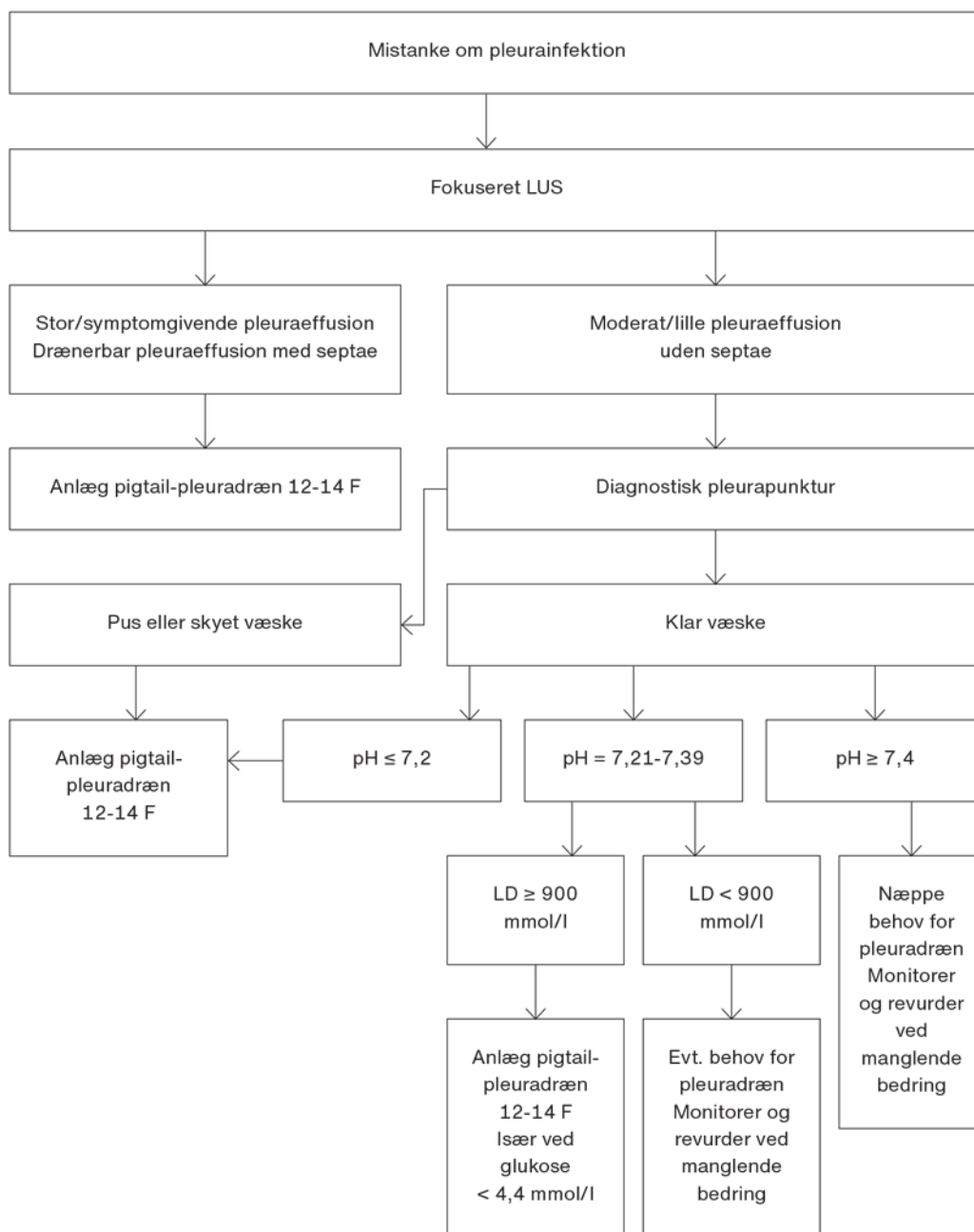
Pleurainfektion defineres som inficeret pleuravæske og dækker over et spektrum fra initial kolonisering af en serøs effusion til reelt empyem, som er kendetegnet ved makroskopisk pus. Incidensen globalt er stigende og er i Danmark aktuelt omkring 12,5/100.000 indbyggere/år svarende til 700 patienter [4].

I denne artikel vil vi give et overblik over de nyeste anbefalinger for udredning og behandling af pleurainfektioner.

Patofysiologi

Oftest opstår pleurainfektion sekundært til en pneumoni. Den hyppigste mekanisme er direkte spredning [5]. Ved igangværende inflammation dannes fibrin, som medfører septadannelse og opdeling af pleurahulen i lommer. Bakteriel metabolisme og leukocytaktivitet medfører et fald i pleuravæskens pH- og glukoseniveau og stigning i laktatdehydrogenase (LD)-niveau. Måling af disse lokale metaboliske tegn på inflammation og infektion indgår i diagnose og håndtering af pleurainfektion (**Figur 1**) [6-8]. Yderligere progression medfører tiltagende grumset pleuravæske, hvor slutstadiet er empyem, defineret som purulent pleuravæske eller direkte påvisning af bakterier i pleuravæsken [5].

FIGUR 1 Vejledning til initiering af pleuradrænage ved mistanke om pleurainfektion.



LD = laktatdehydrogenase; LUS = lungeultral lyd.

Pleurainfektion kan tillige opstå ved anden direkte spredning (eksternt traume, nærliggende fokus i mediastinum eller øvre abdomen) eller ved hæmatogen/lymfogen spredning fra torakale eller ekstratorakale infektioner [5].

Mortalitet

Pleurainfektion er i forbundet med en etårs mortalitet på 20%, men dette tal dækker over en etårsmortalitet på 35% hos ældre eller immunsupprimerede [2]. I et dansk studie var tremåneders mortaliteten 13% [9].

Mortalitetsrisikoen kan bestemmes ved måling af RAPID-score (se Tabel 1), et valideret redskab til at estimere

tremåneders mortalitetsrisiko (lav = 1,5%; mellem = 18%; høj = 48%) [10, 11]. RAPID tager udgangspunkt i fem faktorer: nyrefunktion, alder, pleuravæskepurulens, hospitals-/samfundserhvervet infektion og plasmaalbumin. Klinikere kan bruge RAPID til identifikation af risikopatienter. Et nyere retrospektivt studie indikerer, at RAPID muligvis bidrager til identifikation af patienter, der har gavn af tidlig kirurgisk intervention, men validering ved et prospektivt studie savnes [12].

TABEL 1 RAPID-score til estimering af tremånedersmortalitet er opdelt ud fra totalscore i lav (1,5%, totalscore 0-2), mellem (18%, totalscore 3-4)) og høj (48%, totalscore 5-7) risiko.

Parameter	Kategorisering	Score	
Renalfunktion	Karbamidniveau i blodet, mmol/l	< 5	0
		5-8	1
		> 8	2
Alder	Alder, år	< 50	0
		50-70	1
		> 70	2
Pleuraeffusionens purulens	Purulent	0	
	Nonpurulent	1	
Infektion	Samfundserhvervet	0	
	Hospitalserhvervet	1	
Diætstatus	Plasmaalbuminniveau, mmol/l	≥ 27	0
		< 27	1
Totalscore		[sum]	

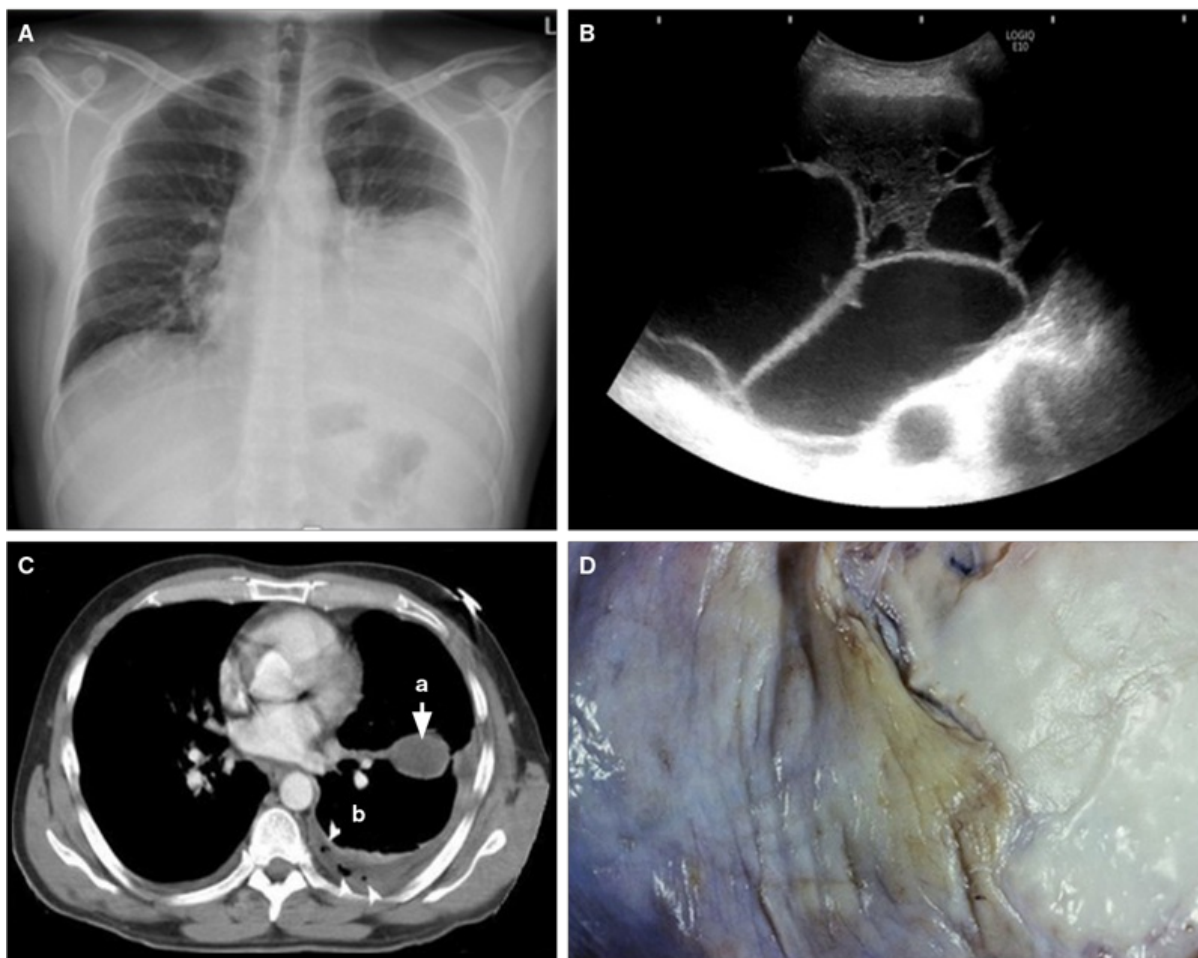
Udredning

Inficerede patienter med pleuraeffusion bør udredes og afklares subakut mhp. mulig infektion (se Figur 1), idet > 24 t. forsinkelse af drænage af pleurainfektion har betydning for mortalitet [9]. Initial udredning bør derfor kunne varetages i enhver akutmodtagelse og i afdelinger inden for de internmedicinske specialer. Udredning indebærer lunge-UL-skanning (LUS), CT af thorax samt diagnostisk aspiration af pleuravæske, som sendes til en klinisk biokemisk afdeling (til måling af glukoseniveau, LD og protein samt leukocyt- og differentialetælling), pH-niveaumåling i blodgasapparat (obs.: Kun klar pleuravæske!) samt mikroskopi og dyrkning og resistensbestemmelse (D+R) i spidsglas og D+R i aerobe samt anaerobe dyrkningskolber [2, 3]. Som ved andre infektioner øges sensitivitet for identifikation af mikrobiologisk agens, hvis pleuravæske tages fra til dyrkning inden opstart af behandling med antibiotika [13].

Billeddiagnostik

Thoraxrøntgenbillede med linseformet effusion kan give mistanke om pleurainfektion, men er inferior i alle henseender sammenlignet med LUS og CT [3]. På CT af thorax kan fund som f.eks. kontrastoplading af pleura, pleurafortykkelse og lokulering være tegn på pleurainfektion, men er ikke diagnostiske [14]. LUS er røntgen af thorax overlegen til diagnostik af pleuraeffusion [1]. LUS er CT overlegen til at bedømme grad af lokulering og septadannelse [15] (Figur 2) og har derfor en central rolle i at identificere det optimale sted for pleurapunktur/drænplacering samt i kontrol af pleuraansamlinger både under indlæggelse og ved ambulant kontrol. CT af thorax med kontrast er LUS overlegen mht. at identificere lokaliserede væskelommer, som ikke er subpleuralt placeret (f.eks. langs mediastinum) og at afklare sygdom i lungeparenkymet såsom lungetumorer eller abscesser. Derfor kan CT af thorax med kontrast med fordel udføres initialt, hvorved skanningen kan fungere som en baseline til fremtidig sammenligning. Som minimum bør CT af thorax med kontrast udføres ved behandlingssvigt for at belyse mulige årsager og tilpasse behandlingsplanen [3].

FIGUR 2 A. Røntgen af thorax med venstresidig pleuraeffusion. B. Lunge-UL-skanning med pleuraeffusion, septadannelse og lommer. C. CT af thorax med kontrast med øget opladning af pleura (a) og »micro bubbles« (b). D. Foto af pleura viscerele omdannet til fibrøs plade optaget ved torakoskopi.



Mikrobiologi

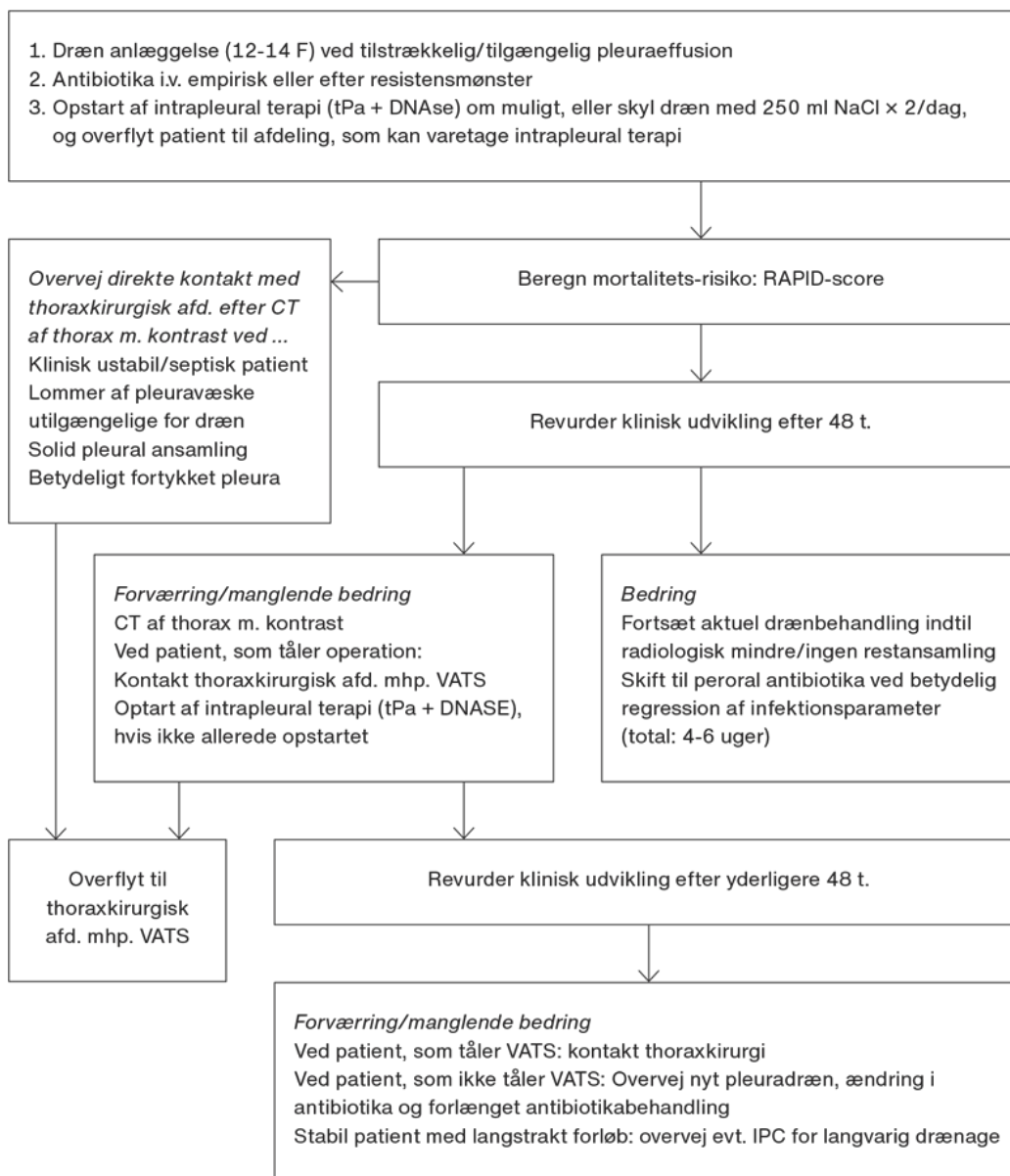
Pleuravæskedyrkninger er blot positive i ca. 20-60% af tilfældene ved pleurainfektion, bl.a. pga. forudgående antibiotika [16]. Der foreligger kun enkelte nyere studier om mikrobiologisk ætiologi i Danmark [17]. Som ved

pneumoni afhænger agens af samfunds- eller hospitalserhvervet infektion. Ved samfundserhvervet pleurainfektion udgøres spektret af bakterier af streptokokker (50%), *Staphylococcus aureus* (10-20%), gramnegative bakterier (10-20%, oftest *Escherichia coli*) samt anaerobe bakterier (20-30%) [17]. Flere studier med benyttet nukleinsyreanalyse af pleuravæske indikerer, at anaerobe bakterier forekommer væsentligt hyppigere, end hvad der findes ved almindelige bloddyrkninger (ca. 80%), og at infektionen ofte er forårsaget af flere bakterier [18]. Hospitalserhvervet pleurainfektion skyldes oftere *S. aureus* (35%) eller gramnegative bakterier (35%; *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp.), men også anaerobe bakterier (10%) og streptokokker (10-18%) forekommer. Såkaldte atypiske patogener (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *C. psittaci*) kan medføre simpel parapneumonisk effusion, men sjældent pleurainfektion [19].

Behandling

Den initiale behandling af pleurainfektion bør opstartes subakut (**Figur 3**). Specialiseret behandling bør varetages af lungemedicinsk afdeling i samarbejde med den lokale mikrobiologiske, infektionsmedicinske og thoraxkirurgiske afdeling. Effektiv pleuradrænage og målrettet antibiotika er afgørende for succesfuld behandling, og der er god evidens for, at tidlig opstart af denne behandling forkorter indlæggelsestid, mindsker behovet for åben kirurgi og reducerer senkomplikationer [20].

FIGUR 3 Behandling af pleurainfektion og karakteristika ved diagnostisk pleurapunktur (pleuravæske med purulens, lavt pH-niveau, lavt glukoseniveau, højt LD-niveau, septae ved LUS-ansamling (evt. linseformet) ved CT/røntgen af thorax).



DNase = deoxyribonuclease; IPC = indwelling pleural catheter; LD = laktatdehydrogenase; LUS = lungeultralød; tPa = tissue plasminogen activator; VATS = kikkertbaseret operation.

Manglende klinisk bedring inden for 48 t. og/eller dræneringssvigt indikerer behov for thoraxkirurgisk vurdering eller opstart af intrapleural behandling.

Grundbehandling involverer også tromboseprofylakse, mobilisering og ernæringsoptimering som ved anden svær infektion [21, 22].

Antibiotika

Ideelt set opstartes empirisk antibiotisk behandling inklusive anaerobt dække ifølge lokale retningslinjer efter udført diagnostisk pleuracentese/pleuradrænering [2]. Senere tilrettes behandlingen til de mikrobiologiske fund,

gerne efter konference med en mikrobiologisk afdeling.

For at minimere risiko for recidiv og pga. den nedsatte penetrans til pleura er der behov for en længerevarende antibiotisk behandling. Evidensen for en konkret behandlingsvarighed er dog sparsom, da der ikke foreligger større RCT'er med forskellige behandlingsvarigheder eller intravenøs vs. oral terapi [2, 3]. I Danmark anbefales 4-6 ugers behandling afhængigt af respons, heraf de første 5-14 dage administreret i.v. [1]. Varigheden bør således vurderes ud fra mikrobiologiske agens og patientens immunstatus samt det kliniske og parakliniske respons.

Pleuradræn

Formålet med drænbehandling er at udtømme inficeret pleuravæske for at forkorte sygdomsforløbet, muliggøre intrapleural behandling samt minimere senfølger. Ved pleurainfektion anbefales UL-vejledt anlagt 12-14 F dræn (f.eks. pigtail), da mindre dræn oftere bliver dysfunktionelle (tilstoppes af fibrin eller kinker). Større dræn bør undgås initialt, da der ikke er RCT-evidens for en bedre effekt, mens det patientoplevede ubehag inklusive smerter er markant større [23]. Ved udtalt viskøst pus kan større dræn overvejes. Det anbefales at skylle pleurahulen med 250 ml isoton NaCl \times 2-3 dagligt [24].

Der foreligger ingen sikker evidens for det optimale tidspunkt for drænseponering, men pragmatisk anbefales seponering ved: 1) klinisk og paraklinisk bedring, 2) ingen betydende resteffusion på billeddiagnostik, 3) klar skyllevæske samt 4) væskeproduktion $<$ 200 ml/døgn.

Intrapleural behandling

Der er RCT-evidens for, at intrapleural behandling med alteplase og deoxyribonuclease 2 \times dagligt i tre dage fremmer udtømningen af pleuravæske og forkorter indlæggelsestiden signifikant [25]. Den intrapleurale behandling kan gives i samme seance (alteplase først). Alteplase eller deoxyribonuclease som monoterapi har vist sig ikke at være effektive [2, 25]. Guidelines anbefaler opstart af intrapleural behandling ved manglende effekt af initiale tiltag efter 48 t. Intrapleural behandling kan dog opstartes initialt, hvis man vurderer, at skyl med NaCl ikke er sufficient.

Relative kontraindikationer er nyligt større blødning, kirurgi, traume, apopleksi eller pågående blodfortyndende behandling samt mistanke om bronkopleural fistel [1].

Komplikationer er smerter (op til 36%) og blødning fra især pleura (omkring 5%, dog sjældent transfusionskrævende) [2, 26].

Statusvurdering

Patienter med pleurainfektion skal tilses dagligt, da klinisk og paraklinisk forværring, f.eks. sepsis, manglende udtømning af væske og stigende/stagnerende infektionstal, er et faretegn.

Manglende behandlingsrespons efter 48 t. eller en klinisk forværring er indikation for subakut CT af thorax med kontrast (hvis ikke udført inden for senest 24 t.) mhp. drænplacering, lommedannelse, anden patogenese (cancer, abscesser mv.). Behandlingen intensiveres med opstart af intrapleural behandling (hvis ikke allerede initieret), skift af antibiotika hvis muligt, yderligere pleuradrænage hvis muligt og ellers vurdering ved en thoraxkirurg.

Ligeledes bør patientforløb og ny kontrast-CT ($<$ 24 t. gammel) gennemgås med thoraxkirurg, hvis ikke der kan spores klar fremgang på femte behandlingsdag [2].

Thoraxkirurgi

Ifølge litteraturen har 12-20% af patienterne med pleurainfektion behov for thoraxkirurgi. Danske data angiver

11,7% [9]. Der udføres oftest kikkertbaseret operation (VATS), som indebærer oprensning af pleurahule, frigørelse af lungen, afskrælning af lungehinde og til sidst optimal placering af dræn. Mortaliteten ved VATS er opgjort til 0-7% [27]. Konvertering til åben kirurgi kan være nødvendig, men er forbundet med flere postoperative smerter, længere indlæggelsestid og højere mortalitet [27].

Det igangværende danske FIVERVATS-multicenterstudie vil afklare, om tidlig kirurgi inden for 48 t. efter diagnose er bedre end intrapleural fibrinolyse [28].

Opfølgning og sequelae

Patienten følges op ambulant efter et par uger for at fange recidiv: Der foretages klinisk vurdering, måling af infektionstal, røntgen af thorax og evt. lungefunktionsundersøgelse samt LUS eller CT af thorax [2]. Tidspunktet for kontrol afhænger af det kliniske forløb og af patientens forventede risiko for recidiv.

Hyppige sequelae til pleurainfektion er pleurafortykkelse, pleuraforkalkning og let nedsat lungefunktion. Sjældent ses fisteldannelse eller fibrothorax, hvor konsekvensen er non-expandable lung (begrænset udfoldning af lungen pga. fibrøst fortykket og stiv pleura) [29]. Incidensen af klinisk betydende sequelae er ikke undersøgt systematisk.

Konklusion

Incidensen af pleurainfektioner er stigende og udgør et spektrum fra tyndtflydende inficeret pleuraeffusion til pus. Tremånedersmortaliteten er ca. 13%, men kan reduceres ved hurtig og korrekt udredning og behandling samt daglig monitorering af muligt behandlingssvigt. Behandling bør derfor kun varetages af afdelinger med erfaring og ekspertise i behandling af pleurainfektion. Effektiv drænage af pleurahulen med skylning med isoton NaCl samt intrapleural behandling (alteplase og deoxyribonuclease) reducerer behovet for thoraxkirurgi. Anbefalet antibiotikavarighed er 4-6 uger med opfølgning i specialafdeling. P.t. er kirurgi et tilbud ved medicinsk behandlingssvigt, men det undersøges i disse år, om tidlig thoraxkirurgisk intervention er at foretrække.

Korrespondance *Katrine Fjællegaard*. E-mail: kafj@regionsjaelland.dk

Antaget 19. august 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 7. oktober 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V05240329

doi 10.61409/V05240329

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Pleural infection

The mortality of pleural infections is substantial but is reduced by fast and correct diagnostic work-up and treatment which therefore should be initiated sub-acutely and evaluated frequently. More advanced treatment including intrapleural fibrinolytic therapy should be performed in departments specialized in pleural infections. Soon it will be clarified if initial thoracic surgery could be a superior treatment. In Denmark, this review finds,

there is a need to focus on more swift sub-acute diagnostics and treatment initiation of pleural infection.

REFERENCER

1. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Pleurasygdomme, 2023. <https://lungemedicin.dk/pleurasygdomme/> (24. jun 2024).
2. Bedawi EO, Ricciardi S, Hassan M et al. ERS/ESTS statement on the management of pleural infection in adults. *Eur Respir J*. 2023. 61;2201062. <https://doi.org/10.1183/13993003.01062-2022>
3. Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA et al. British Thoracic Society Guideline for pleural disease. *Thorax*. 2023;78(11):1143-1156. <https://doi.org/10.1136/thorax-2023-220304>
4. Bødtger U, Hallifax RJ, Bødtger U et al. Epidemiology: why is pleural disease becoming more common? I: Maskell NA, Laursen CB, Lee YCG, Rahman NM. Pleural disease. European Respiratory Society, 2020:1-12. <https://doi.org/10.1183/2312508X.10022819>
5. Bedawi EO, Rahman NB. Pleural infection – moving from treatment to prevention. ERS Monograph. I: Maskell NA, Laursen CB, Lee YCG, Rahman NM, red. Pleural disease. European Respiratory Society, 2020:155-271. <https://doi.org/10.1183/2312508X.10023719>
6. Sahn SA, Reller LB, Taryle DA et al. The contribution of leukocytes and bacteria to the low pH of empyema fluid. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(5):811-5. <https://doi.org/10.1164/arrd.1983.128.5.811>
7. Light RW, MacGregor MI, Ball WC, Luchsinger PC. Diagnostic significance of pleural fluid pH and PCO₂. *Chest*. 1973;64(5):591-596. <https://doi.org/10.1378/chest.64.5.591>
8. Saint-Rémy P, Buret J, Radermecker M. [Significance of lactate dehydrogenases in pleural effusions]. *Rev Pneumol Clin*. 1986;42(2):74-81.
9. Meyer CN, Armbruster K, Kemp M et al. 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. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0726-1>
10. Rahman NM, Kahan BC, Miller RF et al. A clinical score (RAPID) to identify those at risk for poor outcome at presentation in patients with pleural infection. *Chest*. 2014;145(4):848-855. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1558>
11. Corcoran JP, Psallidas I, Gerry S et al. Prospective validation of the RAPID clinical risk prediction score in adult patients with pleural infection: the PILOT study. *Eur Respir J*. 2020;56(5):2000130. <https://doi.org/10.1183/13993003.00130-2020>
12. Liou AA, Anderson B, Whitehurst C et al. The role of the RAPID score in surgical planning for empyema. *J Thorac Dis*. 2023;15(3):985-993. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-747>
13. Scheer CS, Fuchs C, Gründling M et al. Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(3):326-331
14. Zetting D, D'Antonoli TA, Wilder-Smith A et al. Diagnostic accuracy of imaging findings in pleural empyema: systematic review and meta-analysis. *J Imaging*. 2021;8(1):3. <https://doi.org/10.3390/jimaging8010003>
15. Svigals PZ, Chopra A, Ravenel JG et al. The accuracy of pleural ultrasonography in diagnosing complicated parapneumonic pleural effusions. *Thorax*. 2017;72(1):94-95. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208904>
16. Menzies SM, Rahman NM, Wrightson JM et al. Blood culture bottle culture of pleural fluid in pleural infection. *Thorax*. 2011;66(8):658-662. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.157842>
17. Meyer CN, Rosenlund S, Nielsen J, Friis-Møller A. Bacteriological aetiology and antimicrobial treatment of pleural empyema. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(3):165-9. <https://doi.org/10.3109/00365548.2010.536162>
18. Dyrhøvdén R, Nygaard RM, Patel R et al. The bacterial aetiology of pleural empyema. A descriptive and comparative metagenomic study. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(8):981-986. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.11.030>
19. Wrightson JM, Wray JA, Street TL et al. Absence of atypical pathogens in pleural infection. *Chest*. 2015;148(3):e102-e103. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1130>
20. Klausen MB, Laursen C, Bendixen M et al. Does the time to diagnosis and treatment influence outcome in adults with pleural infections. *Eur Clin Respir J*. 2023;10(1):2174645. <https://doi.org/10.1080/20018525.2023.2174645>
21. Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;125(17):2092-2099. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084467>

22. Reber E, Gomes F, Bally L et al. Nutritional management of medical inpatients. *J Clin Med*. 2019;8(8):1130. <https://doi.org/10.3390/jcm8081130>
23. 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. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1044>
24. Hooper CE, Edey AJ, Wallis A et al. Pleural irrigation trial (PIT): a randomised controlled trial of pleural irrigation with normal saline versus standard care in patients with pleural infection. *Eur Respir J*. 2015;46(2):456-463. <https://doi.org/10.1183/09031936.00147214>
25. Rahman NM, Maskell NA, West A et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med*. 2011;365(6):518-526. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012740>
26. Akulian J, Bedawi EO, Abbas H et al. Bleeding risk with combination intrapleural fibrinolytic and enzyme therapy in pleural infection: an international, multicenter, retrospective cohort study. *Chest*. 2022;162(6):1384-1392. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.06.008>
27. Steen K, Sørensen J, Christensen M et al. Comparison of video assisted thoracoscopic surgery and thoracotomy for treatment of pleural infection stage II and III: a literature review. *J Thorac Dis*. 2023;15(11):6323-6332. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-928>
28. Christensen TD, Bendixen M, Skaarup SH et al. Intrapleural fibrinolysis and DNase versus video-assisted thoracic surgery (VATS) for the treatment of pleural empyema (FIVERVATS): protocol for a randomised, controlled trial – surgery as first-line treatment. *BMJ Open*. 2022;12(3):e054236. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054236>
29. Huggins JT, Maldonado F, Chopra A et al. Unexpandable lung from pleural disease. *Respirology*. 2018;23(2):160-167. <https://doi.org/10.1111/resp.13199>