

Statusartikel

Pleurasygdomme

Katrine Fjællegaard^{1, 2}, Jesper Koefod Petersen^{1, 2}, Casper Jensen¹, Daniel Bech Rasmussen^{1, 3}, Søren Helbo Skaarup⁴, Christian B. Laursen^{5, 6} & Uffe Bødtger^{1, 3}

1) Lungemedicinsk Forskningsenhed (PLUZ), Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet, 2) Lungemedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 3) Lungemedicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde og Næstved, 4) Afdeling for Lungesygdomme og Allergi, Aarhus Universitetshospital, 5) Lungemedicinsk Forskningsenhed (ODIN), Klinisk Institut, Syddansk Universitet, 6) Lungemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2024;186:V09230618. doi: 10.61409/V09230618

HOVEDBUDSKABER

- Sygdom i pleura er hyppigt forekommende og associeret med høj mortalitet og morbiditet.
- De nye, evidensbaserede retningslinjer peger mod mere individualiseret og ambulant behandling.
- Etableringen af specialiserede, multidisciplinære, regionale pleuraklinikker vil sikre optimal, individualiseret og evidensbaseret behandling af patienter med pleurasygdom i Danmark.

Pleurasygdomme omfatter *the big four*: pleuramalignitet, nonmalign pleuraeffusion, pleurainfektion og pneumothorax [1]. Hyppigheden af pleurasygdomme er stigende med en aktuel incidens på ca. 360/100.000, dvs. lidt over 20.000 nye tilfælde årligt i Danmark [2]. Den stigende incidens ses primært inden for pleuramalignitet og nonmalign pleuraeffusion grundet stigende middellevetid og øget overlevelse af f.eks. cancer og kronisk hjerte- eller nyresvigt [2]. Inden for de seneste år er håndtering af pleurasygdom blevet tiltagende evidensbaseret på grund af et stort antal RCT'er, som har medført betydeligt reviderede udgaver af de internationalt anerkendte pleuraguidelines fra British Thoracic Society (BTS) og European Respiratory Society (ERS) [1, 3]. Dansk Lungemedicinsk Selskabs (DLS) retningslinjer opdateres løbende og følger generelt BTS' og ERS' guidelines [4].

I denne statusartikel vil vi opsummere moderne udredning og behandling af the big four. Fælles for alle er:

- At behandling er individualiseret ud fra fænotype og patientønsker med fokus på tidlig intervention.
- At læger/afdelinger, som håndterer den initiale udredning og behandling af pleurasygdom, forventes:
 - at mestre fokuseret lunge-ultralydskanning (UL) [5]
 - at kende guidelines (BTS eller DLS) [1, 4]
 - at samarbejde og henvise til den regionale pleuraklinik.

GRUNDLÆGGENDE VIDEN OM PLEURA

Pleura er 0,3 mm tynd og beklæder ydersiden af lungen (pleura visceralis) og indersiden af thorax, mediastinum og diafragma (pleura parietalis). Pleura omkranser pleurahulen og indeholder få milliliter pleuravæske og et undertryk på -3 til -5 cmH₂O betinget af modsatrettede kræfter i thoraxvæg og lunger. Begge pleurablade har få

blodkar og mange smertenerver. Pleuravæske dannes og absorberes i pleura parietalis i en balance mellem både hydrostatisk og osmotisk trykforskel mellem det systemiske kredsløb, lungekredsløbet og pleurahulen [6].

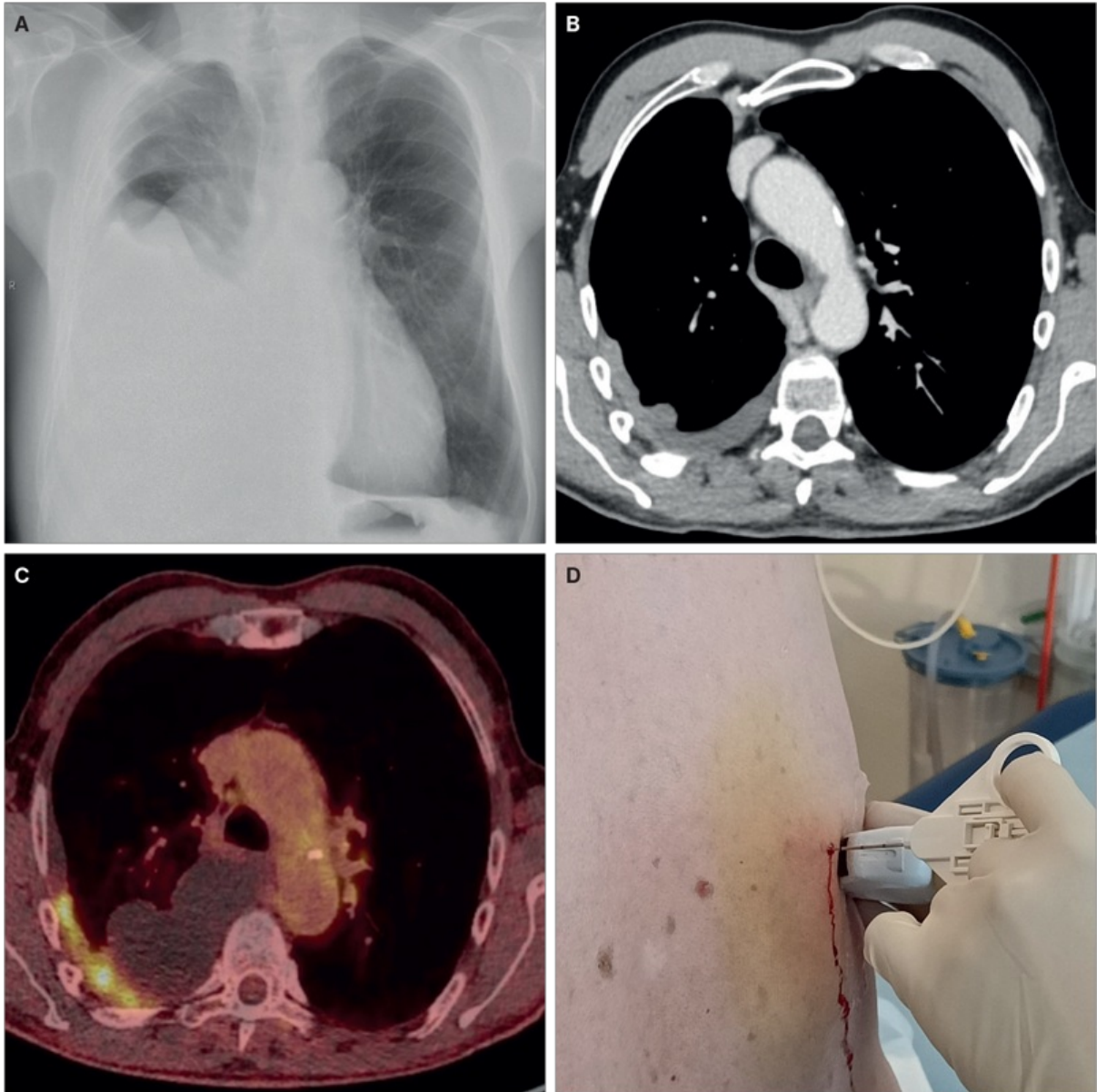
Absorptionen af pleuravæske kan øges med faktor 20, men kan alligevel overstiges af forskellige sygdomsprocesser, og de hyppigste årsager er hjertesvigt, inflammation og malignitet. Luft i pleurahulen absorberes ved simpel diffusion. Det immunologiske respons på f.eks. pleurainfektion er hæmmet af lav perfusion i et præformeret hulrum (pleurahulen).

Symptomer på pleurasygdom skyldes påvirkning af pleura, lunge og/eller thoraxvæg. Åndenød ved pleuraeffusion skyldes i mindre grad reduktion af lungevolumen og i højere grad væskens tyngde på diafragma, som både ændres fra kuppelform til flad og arbejder mod modstand [7]. Lindring ved pleuracentese skyldes derfor primært reetablering af diafragmafunktion.

BASISUDREDNING AF PLEURAEFFUSION

Pleuraeffusion påvises ved røntgenundersøgelse, UL, CT eller PET-CT af thorax (**Figur 1**). Med UL identificeres det optimale sted for prøvepunktur. Denne afklarer pleurainfektion (empyem, grumset væske (hvis klar væske: $\text{pH} \leq 7,2$, men mindre sandsynligt ved $\text{pH} > 7,2 < 7,4$), dyrkning og resistens), cytologi (**Tabel 1**) samt eksudativ (høj laktatdehydrogenasekoncentration (LDH) eller høj proteinkoncentration) versus transsudativ effusion (lav LDH og lav proteinkoncentration) [6] (**Tabel 2**). Hvis der er klar væske uden mistanke til pleurainfektion, kan større væskemængde udtømmes med lille pleuradræn (7-10 Fr), mens større dræn anlægges ved pleurainfektion (12-14 Fr) [1, 4].

FIGUR 1 Udredning af patient med unilateral pleuraeffusion. **A.** Røntgenbillede af thorax med stor højresidig pleuraeffusion. **B.** CT-billede (efter pleuracentese) med puklet pleurafortykkelse. **C.** PET-CT-billede med recidiv af pleuraeffusion samt PET-positiv pleurafortykkelse. **D.** UL-vejledt perkutan pleurabiopsi i lokalbedøvelse.



TABEL 1 Analyse af pleuravæske. Prøvetagning ved pleura-effusion af ukendt genese og Lights kriterier, som bruges ved inkonklusiv cytologi eller dyrkning og resistens.

<p>Prøvetagning</p> <p><i>Rutineanalyser</i></p> <p>Diagnostiske test:</p> <p>Cytologi: maligne celler, inflammation</p> <p>Mikroskopi, D + R</p>
<p>Sandsynliggørende test:</p> <p>Protein- og LDH-analyser: Lights kriterier</p> <p>Glukose: malignitet, infektion inkl. tb</p>
<p><i>Hyppigste supplerende analyser</i></p> <p>Infektionsmistanke: pH, målrettede PCR-analyser</p> <p>Hjertesvigt: S-pro-BNP</p> <p>Lymfommistanke: flowcytometri</p> <p>Tb-mistanke: tb-PCR</p> <p>Chylothorax: triglycerid</p>
<p>Lights kriterier</p> <p><i>Pleuravæske karakteriseres som ekssudativ såfremt ≥ 1 flg. kriterier er opfyldt</i></p> <p>Plv-protein/P-protein $> 0,50$</p> <p>Plv-LDH/P-LDH $> 0,60$</p> <p>Plv-LDH $> \frac{2}{3}$ af P-LDH's øvre grænse</p>

BNP = B-type-natriuretisk peptid; D + R = dyrkning og resistens; LDH = laktatdehydrogenasekoncentration; plv = pleuravæske; tb = tuberkulose.

TABEL 2 Analyse af pleuravæske. De hyppigste årsager til eksudativ og transsudativ pleuraeffusion^a.

Incidens	Oftest eksudativ	Oftest transsudativ
Hyppig	Infektion Malignitet Tb: endemisk	Hjertesvigt Nyresvigt Leversvigt
Mindre hyppig	Lungeemboli Benign asbestrelateret pleuraeffusion Thoraxtraume Post-bypassoperation: CABG	Hypoalbuminæmi Hypotyreose
Sjælden	Gigtsygdом Tb: Danmark Medicinudløst	Konstriktiv perikarditis Medicinudløst

CABG = koronar bypassoperation; tb = tuberkulose.

a) > 60 diagnoser kan give pleuraeffusion, ca. 30% har ≥ 2 koeksisterende årsager til pleuraeffusion.

PLEURAMALIGNITET

Udredning

De fleste RCT'er inden for pleurasygdomme omhandler malign pleuraeffusion (MPE), som med eller uden pleurafortykkelse er den dominerende, kliniske manifestation af pleuramalignitet [8-12]. Den estimerede MPE-incidens er 70/100.000, dvs. i Danmark ca. 4.000/år, hvoraf knap 150 er primær pleuracancer (mesoteliom) [2].

Ved mistanke om MPE er udredning en specialistopgave, som varetages af pleuraklinikker i lungemedicinske centre med invasiv udredning og adgang til perkutane CT- eller UL-vejledte biopsier samt torakoskopi. Sensitivitet for pleuravæskecytologi er knap 50%, som varierer afhængig af underliggende cancerform. Guidelines anbefaler derfor invasiv udredning efter to cytologinegative pleuracenteser [1, 4].

Behandling

Pleuramalignitet er associeret med lav medianoverlevelse på blot fem måneder og lav livskvalitet [13]. Grundbehandling er systemisk anticancerterapi (SACT) og palliativ behandling i form af pleuracentese ved behov eller »definitiv pleurabehandling« som pleurodes (kemisk sammenlimning af pleura visceralis og pleura parietalis) eller tunneleret pleuradræn (permanent pleuradræn, indwelling pleural catheters (IPC)) [1, 4].

SACT har generelt begrænset effekt på MPE, fraset ved meget responsive cancerformer som højmaligne

lymfomer og småcellet lungecancer [4]. Ved andre cancerformer vil fortsat dannes pleuravæske, og derfor anbefales definitiv pleurabehandling på diagnosetidspunktet til alle patienter med MPE, som ikke har SACT-responsive cancerformer [1, 4]. I Danmark dominerer dog fortsat watchful waiting med pleuracentese ved behov.

Hos patienter med MPE er IPC og pleurodese ligeværdige med henblik på lindring af symptomer [8]. IPC er associeret med færre indlæggelsesdage, men hyppigere pleurainfektion og knap 25% sandsynlighed for spontan pleurodese. Succesraten af talkumpleurodese er høj (75-80%), uanset om den udføres via dræn eller ved torakoskopi, og tidlig pleurodese er billigere end IPC, samtidig med at fremmedlegeme undgås [14]. Talkumpleurodese forudsætter dog lille væskeproduktion (< 150 ml/døgn) og kræver ca. tre dages indlæggelse [14]. BTS' guidelines fra 2023 anbefaler, at talkumpleurodese allerede foretages i forbindelse med evt. diagnostisk torakoskopi. Dette er endnu ikke implementeret i Danmark.

IPC muliggør udtømninger af pleuravæske i eget hjem. Metoden foretrækkes ved stor væskeproduktion (> 150 ml/døgn) samt ved betydelig trappet lung, hvor fortykkelse af pleura visceralis forhindrer lungen i at ekspandere tilstrækkeligt til at muliggøre pleurodese. Almindeligvis tømmes 2-3 gange ugentligt, men daglig IPC-tømning fordobler sandsynligheden for spontan pleurodese [11], hvilket også ses ved talkumpleurodese via IPC [9, 15]. Denne kombination er ikke standard i Danmark.

Et pågående RCT fra Storbritannien undersøger effekten af torakoskopisk talkumpleurodese + IPC versus torakoskopisk talkumpleurodese alene [16].

NONMALIGN PLEURAEFFUSION

Incidensen af pleuraeffusion i Danmark er ca. 250/100.000 svarende til godt 14.000/år, og mere end 60 forskellige årsager er identificeret [1]. Der kan være flere samtidige årsager. Da bilateral pleuraeffusion oftest er transsudativ og skyldes nonmaligne, ekstrapulmonale årsager (f.eks. hjertesvigt, nyresvigt og lavt niveau af plasmaalbumin), skelnes der i udredning mellem bilateral og unilateral pleuraeffusion. Ved bilateral pleuraeffusion med oplagt årsag kan analyse af pleuravæske udelades.

De fleste patienter har en let identificerbar årsag til pleuraeffusionen efter primær udredning med anamnese, pleuravæskeanalyser og røntgenundersøgelse af thorax. Såfremt årsagen fortsat er uklar, bør konfereres med lungemediciner. Videre udredning indebærer bl.a. CT af thorax, lunge-UL samt pleurabiopsier. Hvis den underliggende årsag ikke identificeres, iværksættes typisk et kontrolforløb med CT af thorax, idet 5% vil diagnosticeres med langsomt voksende malignitet inden for tre år, typisk mesoteliom [17].

Behandling af nonmalign pleuraeffusion

Behandling af nonmalign pleuraeffusion rettes mod den udløsende årsag samt palliation med pleuracentese. Evidensen for definitive pleurabehandlinger er begrænset [18]. Talkumpleurodese har lavere succesrate end ved MPE, og da det kliniske problem oftest er stor produktion af pleuravæske, er IPC typisk det eneste alternativ. I et mindre RCT (n = 68), som sammenlignede IPC og pleuracentese ved behov, sås ingen forskel i lindring af åndenød eller opnåelse af spontan pleurodese [19]. IPC er derfor fortsat eksperimentel behandling ved nonmalign pleuraeffusion, som kan bruges i udvalgte tilfælde [18].

PLEURAINFEKTION

Pleurainfektion dækker over kompliceret parapneumonisk pleuraeffusion (karakteriseret ved lav pH, lav glukosekoncentration, høj LDH samt evt. septa-/lommedannelse og påvisning af bakterier i pleuravæske) og

empyem [1]. Op mod 57% af alle patienter med pneumoni har en simpel, parapneumonisk effusion, der ikke kræver anden behandling end pneumonibehandling og evt. terapeutisk pleuracentese [20]. Pleurainfektion kan udvikles ved direkte invasion fra pneumoni eller ved hæmatogen/lymfogen spredning. Pleurainfektion er associeret med høj mortalitet (etårsmortalitet: 15-20%) og langvarig indlæggelse (median: 13 dage) [21]. Tidlig diagnostik og opstart af intravenøs antibiotika- og specialiseret behandling forbedrer outcomes på både kort og langt sigt [21]. Specialiseret behandling er pleuradræn (12-14 Fr), som skylles med saltvand, samt – ved manglende respons efter 48 timer – intrapleuralt terapi med alteplase og DNase, der fremmer udtømningen af pleuravæske og forkorter indlæggelsestiden [22, 23].

Patienter med pleurainfektion bør behandles på specialiseret, lungemedicinsk afdeling. Ved manglende bedring 48 timer efter påbegyndt behandling bør patienten konfereres med thoraxkirurgisk afdeling med henblik på kikkertbaseret operation for at opnå infektionskontrol. Det pågående danske FIVERVATS-multicenterstudie afklarer, om tidlig kirurgi inden for 48 timer er bedre end intrapleuralt terapi [24].

SPONTAN PNEUMOTHORAX

Data fra Storbritannien viser en stigning i antal indlæggelser med spontan pneumothorax (fra 9,1/100.000 i 1968 til 14,1/100.000 i 2016) til dels drevet af genindlæggelser [25]. Der er derfor fokus på optimering af behandling inklusive forkortelse af indlæggelsestiden. Langt de fleste patienter, som indlægges med spontan pneumothorax, er klinisk stabile.

Der skelnes mellem primær (PSP) og sekundær spontan pneumothorax (SSP), hvor SSP defineres ved tilstedeværelse af kendt underliggende lungesygdom, og PSP defineres ved fraværet heraf.

For PSP er det nu muligt at tilbyde individualiseret behandling, som i modsætning til tidligere ikke afhænger af størrelsen af pneumothorax [1]:

Stabile patienter med lav symptombyrde gennem > 4 timer kan observeres uden dræn [26]. Et stort RCT viste, at dette var sikkert, dvs. uden dødsfald eller udvikling af trykpneumothorax. Overraskende så det ud til, at PSP-recidivraten var mindre hos dem, der ikke drænbehandlede [26].

Stabile patienter med symptomer kan behandles med smertestillende og ilt [26], aspiration [27] eller ambulante behandling med lille dræn med envejsventil [28] (f.eks. Heimlich-ventil eller Rocket Pleural Vent). Flere RCT'er har vist, at disse behandlinger er sikre.

Hvis ovenstående behandling svigter, lægges pleuradræn (10-12 Fr), som også er standardbehandling til ustabile patienter med PSP samt til alle symptomatiske patienter med SSP [1, 29].

Ambulant behandling bør derfor overvejes som førstevalg til behandling af PSP hos ressourcestærke patienter på afdelinger med den nødvendige ekspertise og mulighed for ambulant kontrol [1]. Dette setup er ikke standard i Danmark endnu.

Efterkontrol er afgørende ved PSP, idet spontan pneumothorax ikke optræder i raske lunger, men skyldes ikkediagnosticeret lungesygdom eller mikro- eller makroskopiske defekter i pleura visceralis. Rygestop for tobak og/eller cannabis halverer recidivrisiko. Derfor anbefales rygestop og højopløseligheds-CT af thorax til alle med PSP samt genetisk testning af særlige grupper med høj risiko for underliggende, betydende lungesygdom, såsom kvinder under 40 år eller ved familiær ophobning [1]. Ved bulløs lungesygdom eller ved gentagen PSP bør konfereres med thoraxkirurg med henblik på profylaktisk bullektomi eller pleurodese.

KONKLUSION

Incidensen af pleurasygdomme er stigende med høj mortalitet og morbiditet. Flere nye RCT'er har lagt fundamentet for evidensbaserede guidelines udgivet i 2023, som peger mod mere individualiseret og dermed specialiseret udredning og behandling. De fleste patienter med pleurasygdom indlægges via akutmodtagelser, men kan håndteres ambulantly. Der er derfor behov for etablering af specialiserede, multidisciplinære, regionale pleuraklinikker for i fremtiden at kunne levere optimal, individualiseret, evidensbaseret behandling til det stigende antal borgere med pleurasygdom i Danmark.

For yderligere information om pleurasygdomme henvises til retningslinjerne på DLS' hjemmeside.

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

Antaget 4. januar 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 1. april 2024

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

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V09230618

doi [10.61409/V09230618](https://doi.org/10.61409/V09230618)

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

SUMMARY

Pleural disease

Katrine Fjællegaard, Jesper Koefod Petersen, Casper Jensen, Daniel Bech Rasmussen, Søren Helbo Skaarup, Christian B Laursen & Uffe Bødtger

Ugeskr Læger 2024;186:V09230618

The incidence of pleural disease is increasing and the mortality and morbidity is high. Many recent RCTs have resulted in evidence-based guidelines published in 2023, pointing towards a more individualized and specialized management. Most patients with pleural disease are admitted at the A & E but can be managed in outpatient clinics. Thus, there is a need to establish specialized, multidisciplinary pleural clinics to ensure optimal, individualized and evidence-based management of the increasing number of patients with pleural disease in Denmark, as argued in this review.

REFERENCER

1. Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA et al. British Thoracic Society Guideline for pleural disease. *Thorax*. 2023;78(suppl 3): s1-s42. doi: <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219784>
2. Bødtger U, Hallifax RJ. Epidemiology: why is pleural disease becoming more common? *Eur Respir Monogr*. 2020;87:1-12. doi: <https://doi.org/10.1183/2312508X.10022819>
3. Bedawi EO, Ricciardi S, Hassan M et al. ERS/ESTS statement on the management of pleural infection in adults. *Eur Respir J*. 2023;61(2):2201062. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01062-2022>
4. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Retningslinjer. Pleurasygdomme. <https://lungemedicin.dk/pleurasygdomme/> (jan 2024).
5. Falster C, Jacobsen N, Panou V et al. Fokuseret lungeultral lydskanning. *Ugeskr Læger*. 2022;184:V08220488.
6. Feller-Kopman D, Light R. Pleural disease. *N Engl J Med*. 2018;378(8):740-751. doi: [10.1056/NEJMra1403503](https://doi.org/10.1056/NEJMra1403503). doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1403503>

7. Muruganandan S, Azzopardi M, Thomas R et al. The pleural effusion and symptom evaluation (PLEASE) study of breathlessness in patients with a symptomatic pleural effusion. *Eur Respir J.* 2020;55(5):1900980. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00980-2019>
8. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(22):2383-9. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5535>
9. Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ et al. Outpatient talc administration by indwelling pleural catheter for malignant effusion. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1313-1322. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716883>
10. Wahidi MM, Reddy C, Yarmus L et al. Randomized trial of pleural fluid drainage frequency in patients with malignant pleural effusions. The ASAP Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(8):1050-1057. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1404OC>
11. Muruganandan S, Azzopardi M, Fitzgerald DB et al. Aggressive versus symptom-guided drainage of malignant pleural effusion via indwelling pleural catheters (AMPLE-2): an open-label randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(9):671-680. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30288-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30288-1)
12. Thomas R, Fysh ETH, Smith NA, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs talc pleurodesis on hospitalization days in patients with malignant pleural effusion: The AMPLE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(19):1903-1912. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17426>
13. Clive AO, Kahan BC, Hooper CE et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax.* 2014;69(12):1098-104. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205285>
14. Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD010529. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010529.pub2>
15. Fitzgerald DB, Muruganandan S, Stanley C et al. EPIToME (Early Pleurodesis via IPC with Talc for Malignant Effusion): evaluation of a new management algorithm. *Eur Respir J.* 2019;54(suppl 63):OA493. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.OA493>
16. Dipper A, Sundaralingam A, Hedley E et al. The randomised thoracoscopic talc poudrage+indwelling pleural catheters versus thoracoscopic talc poudrage only in malignant pleural effusion trial (TACTIC): study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open Respir Res.* 2023;10(1):e001682. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-001682>
17. Reuter SB, Clementsen PF, Bodtger U. Incidence of malignancy and survival in patients with idiopathic pleuritis. *J Thorac Dis.* 2019;11(2):386-392. doi: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.12.136>
18. Bintliffe OJ, Lee GYC, Rahman NM, Maskell NA. The management of benign non-infective pleural effusions. *Eur Respir Rev.* 2016;25(141):303-16. doi: <https://doi.org/10.1183/16000617.0026-2016>
19. Walker SP, Bintliffe O, Keenan E et al. Randomised trial of indwelling pleural catheters for refractory transudative pleural effusions. *Eur Respir J.* 2022;59(2):2101362. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01362-2021>
20. Bedawi EO, Rahman NM. Pleural infection: moving from treatment to prevention. *Eur Respir Monogr.* 2020;87:155-171. doi: <https://doi.org/10.1183/2312508X.10023719>
21. 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. doi: <https://doi.org/10.1080/20018525.2023.2174645>
22. 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):518-26. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012740>
23. Altmann ES, Crossingham I, Wilson S, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus placebo, or a different fibrinolytic agent, in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(10):CD002312. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002312.pub4>
24. 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. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054236>
25. Hallifax RJ, Goldacre R, Landray MJ et al. Trends in the incidence and recurrence of inpatient-treated spontaneous pneumothorax, 1968-2016. *JAMA.* 2018;320(14):1471-1480. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14299>
26. Brown SGA, Ball EL, Perrin K et al. Conservative versus interventional treatment for spontaneous pneumothorax. *N Engl J Med.* 2020;382(5):405-415. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910775>
27. Thelle A, Gjerdevik M, SueChu M et al. Randomised comparison of needle aspiration and chest tube drainage in spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J.* 2017;49(4):1601296. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01296-2016>

28. Hallifax RJ, McKeown E, Sivakumar P et al. Ambulatory management of primary spontaneous pneumothorax: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10243):39-49. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31043-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31043-6)
29. Walker SP, Keenan E, Bintcliffe O et al. Ambulatory management of secondary spontaneous pneumothorax: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2003375. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.03375-2020>