

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V10200751

Malign pleuraeffusion

Katrine Fjællegaard^{1, 2}, Jesper Koefod Petersen^{1, 2}, Karin Armbruster³, Henrik Kirstein Jensen⁴, Søren H. Skaarup^{5, 6}, Christian B. Laursen^{7, 8}, Paul F. Clementsen^{9, 10, 11} & Uffe Bødtger^{1, 2, 9}

1) Lungemedicinsk Afdeling M1, Næstved-Slagelse-Ringsted Sygehus, 2) Institut for Regional Sundhedsforskning, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet, 3) Lungemedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Herlev-Gentofte Hospital 4) Lungemedicinsk Afdeling, Aalborg Universitetshospital 5) Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 6) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet, 7) Lungemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, 8) Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet, 9) Medicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 10) Copenhagen Academy for Medical Education and Simulation, 11) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V10200751

HOVEDBUDSKABER

- Incidensen af malign pleuraeffusion (MPE) er stigende og ofte forbundet med stor symptombyrde for patienten.
- Der er andre lindrende behandlingsmuligheder end blot pleuracentese.
- Patienter med recidiverende, symptomgivende MPE bør konfereres med en lungemediciner med ekspertise i pleurasygdomme mhp. optimal og individualiseret behandling.

Malign pleuraeffusion (MPE) defineres som tilstedeværelsen af kræftceller i pleuravæsken, eller at pleuravæsken med overvejende sandsynlighed er opstået på malign baggrund [1]. Tilstanden kan skyldes malignitet udgået fra pleura, f.eks. mesotheliom, eller metastatisk spredning fra andre kræfttyper, hyppigst lungekræft, brystkræft eller malignt lymfom [2]. Pleuraeffusionen dannes ved en kombination af lokal pleural inflammation, øget karpermeabilitet og hindret afløb i det pleurale lymfesystem [3]. Oftest er MPE unilateral (ca. 98%), og der ses et eksudat, dvs. at proteinindholdet er højt (ca. 90%), i modsætning til transsudater, som har et lavt proteinindhold og ses ved f.eks. hjerte- eller nyresvigt [4].

MPE er en hyppig lidelse, som er til stede hos ca. 15% af alle kræftpatienter [1]. Den præcise incidens af MPE i Danmark er ukendt, men estimeres til 5.000 pr. år, svarende til ca. 20% af alle pleuraeffusioner [5]. Grundet forbedret overlevelse for kræftpatienter og generelt stigende middellevetid forventes incidensen af MPE at stige i fremtiden [6]. Mortaliteten er høj, og medianlevetiden er blot ca. fem måneder fra diagnosetidspunktet [7]. MPE er ofte forbundet med svære symptomer, hyppigst åndenød, men også hoste, torakale smerter og kvalme, hvorfor optimal pallierende behandling er essentiel. Baggrunden for åndenøden er multifaktoriel og ikke fuldt afklaret, men skyldes bl.a. nedsat diafragmabevægelse og kompression af lungen [3].

De seneste år har der globalt været øget fokus på forskning inden for nononkologisk, minimalt invasiv behandling af patienter med MPE, og metoderne er fortsat under hastig udvikling. Formålet med denne artikel er at give en status på den nyeste udvikling inden for området.

HVORNÅR SKAL PATIENTEN HENVISES TIL EN LUNGEMEDICINSK AFDELING?

Behandlingen af patienter med MPE retter sig primært mod den tilgrundliggende cancersygdom. Hvis patienten har symptomatisk MPE, bør der henvises til en lungemedicinsk afdeling til vurdering. Asymptomatiske patienter kan blot observeres.

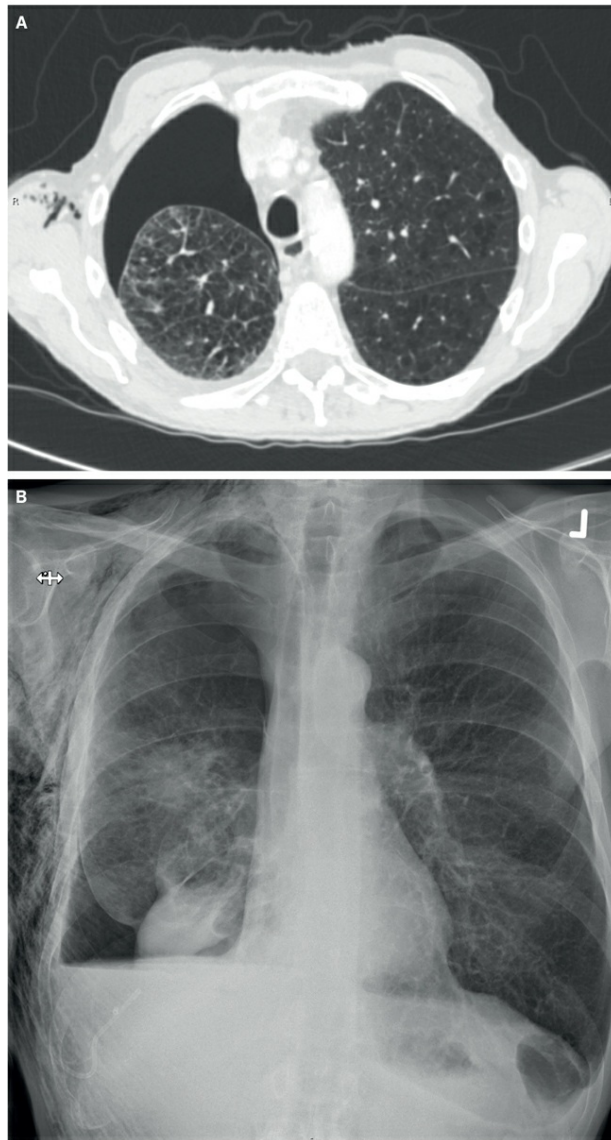
VALG AF BEHANDLING

Afgørende faktorer for valg af behandling er: symptomer, forventet restlevetid, hyppighed af pallierende pleuracenteser, forventet effekt af eventuel onkologisk behandling på pleuravæskedannelse (multidisciplinær vurdering med den behandelende onkolog), effekt af tidligere pleuracenteser på symptomer, mistanke om trapped lung (**Figur 1**) og ikke mindst patientens egne ønsker. Ingen af behandlingerne påvirker restlevetiden, men der er betydelige forskelle i livskvalitet, symptomlindring, antal hospitalsbesøg og dage brugt på hospital [8].

Pallierende pleuracentese

UL-skanningsvejledt udtømning af pleuravæsken (pleuracentese) gennem et tyndt pleuradræn er en hurtig, skånsom behandling, der kan og skal kunne udføres på flere afdelinger (eks. lungemedicinske, radiologiske, intensive samt nogle internmedicinske afdelinger og akutafdelinger). Der anlægges typisk små dræn (7-10 Fr). Proceduren kan foretages ambulant, og kontrol med røntgenoptagelse af thorax er kun indiceret ved mistanke om komplikationer. Ved MPE er recidiv af symptomatisk effusion sandsynlig, hvorfor pallierende pleuracentese anbefales til patienter med kort restlevetid (mindre end en måned) eller sparsomt behov for pleuracentese (sjældnere end én gang pr. måned). Pleuracentese skal kun gentages, hvis patienten oplever klar subjektiv lindring af indgrebet. Kontraindikationerne er alle relative og er bl.a. øget blødningstendens og infektion ved indstiksstedet. Ved UL-skanningsvejledt pleuracentese i erfarne hænder er komplikationerne få og indebærer en lav risiko for blødning (under 1%) [9, 10] og pneumothorax (1-6%) [10-12].

FIGUR 1 A. CT af thorax med i.v.-kontrast. Taget efter anlæg-gelse af pleuradræn uden væske- eller luftproduktion, viser trapped lung, dvs. ufuldstændig udfoldning af lungen efter udtømning af pleuravæske, således at pleura viscerale og pleura parietale er helt eller delvist adskilt af pleuravæske og/eller luft, fortykket pleura viscerale samt subkutant emfysem. **B.** Røntgen af thorax. Taget efter anlæggelse af pleuradræn uden væske- eller luftproduktion, viser deklivt placeret pleuradræn, trapped lung, højresidig lungetumor samt subkutant emfysem.



Pleurodese

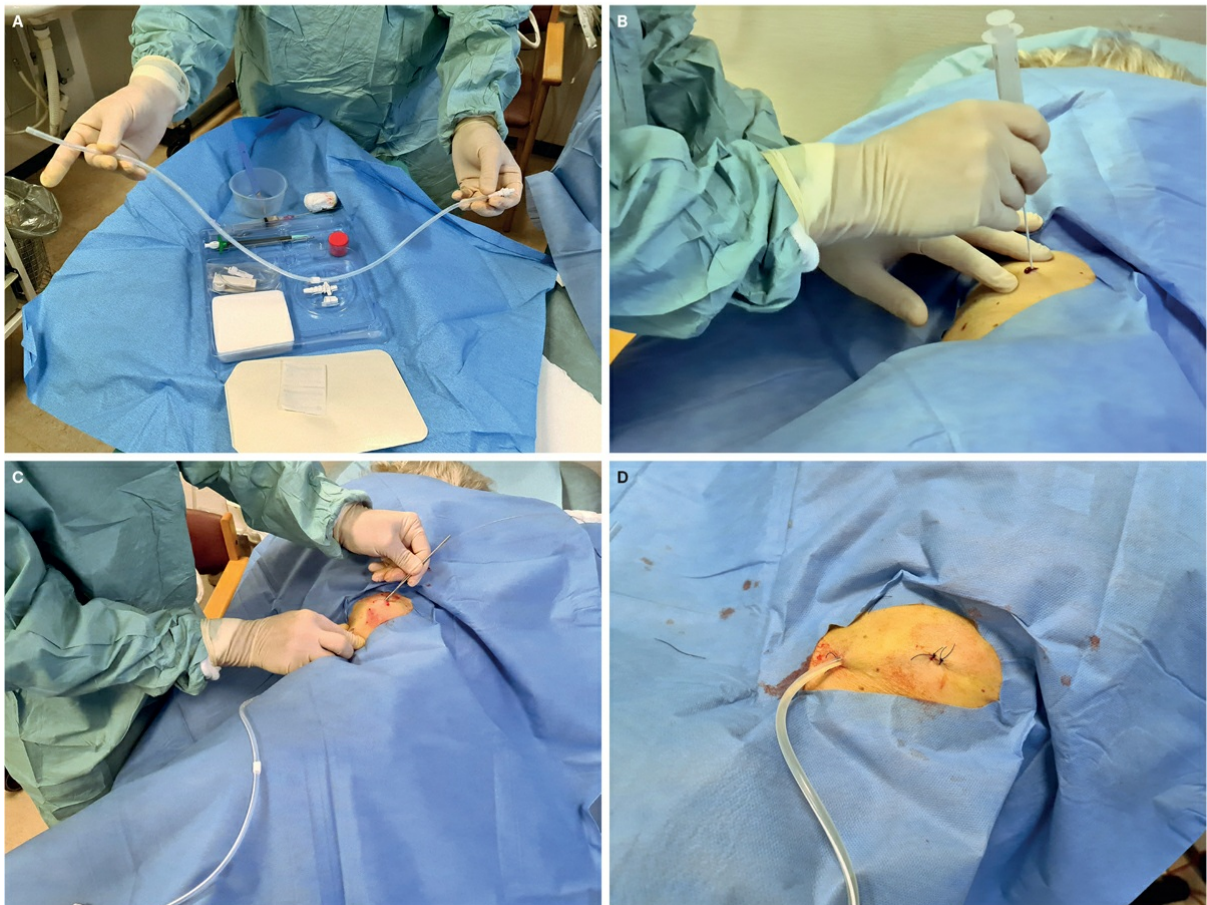
Pleurodese er en inflammatorisk sammenlimning af pleuras to blade (pleura viscerale og pleura parietale) ved indgift af en lokalirriterende substans via et midlertidigt eller permanent pleuradræn eller ved torakoskopi. Talkum er mest effektivt og derfor det anbefalede skleroserende middel. Der anvendes talkum af typen graded talc, hvor de mindste og potentielt absorberbare partikler er fjernet for at undgå en systemisk inflammatorisk effekt [13]. Talkum kan appliceres som en opslæmning via pleuradræn (typisk drænstørrelse 12-16 Fr) eller som torakoskopisk pudring. De to metoder er ligeværdige [14] med hensyn til klinisk relevant forhindring af gendannelse af pleuravæske, som opnås hos ca. 75% (dag 90) [15]. Pleurodese kræver 3-6 dages indlæggelse [14]

og udføres på specialiserede lungemedicinske eller thoraxkirurgiske afdelinger. Proceduren anbefales hos patienter med mindre væskeproduktion (tømmingsbehov sjældnere end hver 14. dag) og forventet restlevetid over en måned. Kontraindikationer er trapped lung, øget blødningstendens og igangværende infektion i pleurahulen. De hyppigste komplikationer er smerter (5%) og pneumoni (8%) [15]. Nonsteroid antiinflammatoriske stoffer har været mistænkt for at hæmme pleurodese, men dette er afkræftet i et stort, randomiseret, kontrolleret studie [16]. Acute respiratory distress syndrome eller akut pneumonitis er ikke beskrevet ved brug af graded talc [17].

Tunneleret dræn

Tunneleret dræn (indwelling pleural catheter (IPC)) er et specialdesignet, tunneleret silikonekateter med en muffe, der vokser fast i underhuden. Begrebet permanent dræn bruges ofte, men IPC er ikke mere permanent, end at det kan og skal fjernes, hvis det ikke behøves længere. IPC giver mulighed for hyppige, gentagne udtømminger af pleuravæsken i eget hjem ved en hjemmesygeplejerske, pårørende eller patienten selv (Figur 2). Patienten slipper hermed for jævnlige, ambulante pleuracenteser i sygehusregi og længerevarende hospitalsophold til pleurodesebehandling.

FIGUR 2 Anlæggelse af tunneleret dræn. **A.** Utensilier og udpakket dræn. **B.** Anlæggelse af indføringskanal. **C.** Anlæggelse af drænets tunnelerede, subkutane forløb. **D.** Anlagt tunneleret dræn med sutureret indføringskanal.



Som ved pleurodese anbefales behandlingen kun ved forventet restlevetid over en måned. IPC bør kun udføres på specialiserede lungemedicinske afdelinger hvor man, ud over teknisk kompetence til at anlægge drænet, har umiddelbar adgang til behandlingsalternativer og sufficient opfølgning efter proceduren. Drænet anlægges de

fleste steder ambulant, og ved daglig tømning opnås spontan pleurodese hos 24-37%, hvorefter drænet fjernes i lokalbedøvelse i lungemedicinsk regi [18-20]. Metoden foretrækkes frem for pleurodese ved stor væskeproduktion (tømningsbehov hyppigere end hver 14. dag) eller ved trapped lung. Metoden har de seneste år vundet stigende indpas og betragtes nu mange steder som førstevalg til behandling af patienter med MPE med hyppigt tømningsbehov. Kontraindikationer er som nævnt relative. De hyppigste komplikationer er pleurainfektion/empyem (< 5%), drænblokering (< 5%), lommedannelse i pleuraeffusionen (ca. 14%) og langvarige smerter (< 1%) [21]. IPC-relateret empyem er en ikkeletal komplikation, som behandles efter gængse retningslinjer, og som fremskynder pleurodese. Drænblokering kan som regel ophæves ved drænskyl/-manipulation eller fibrinolyse [21].

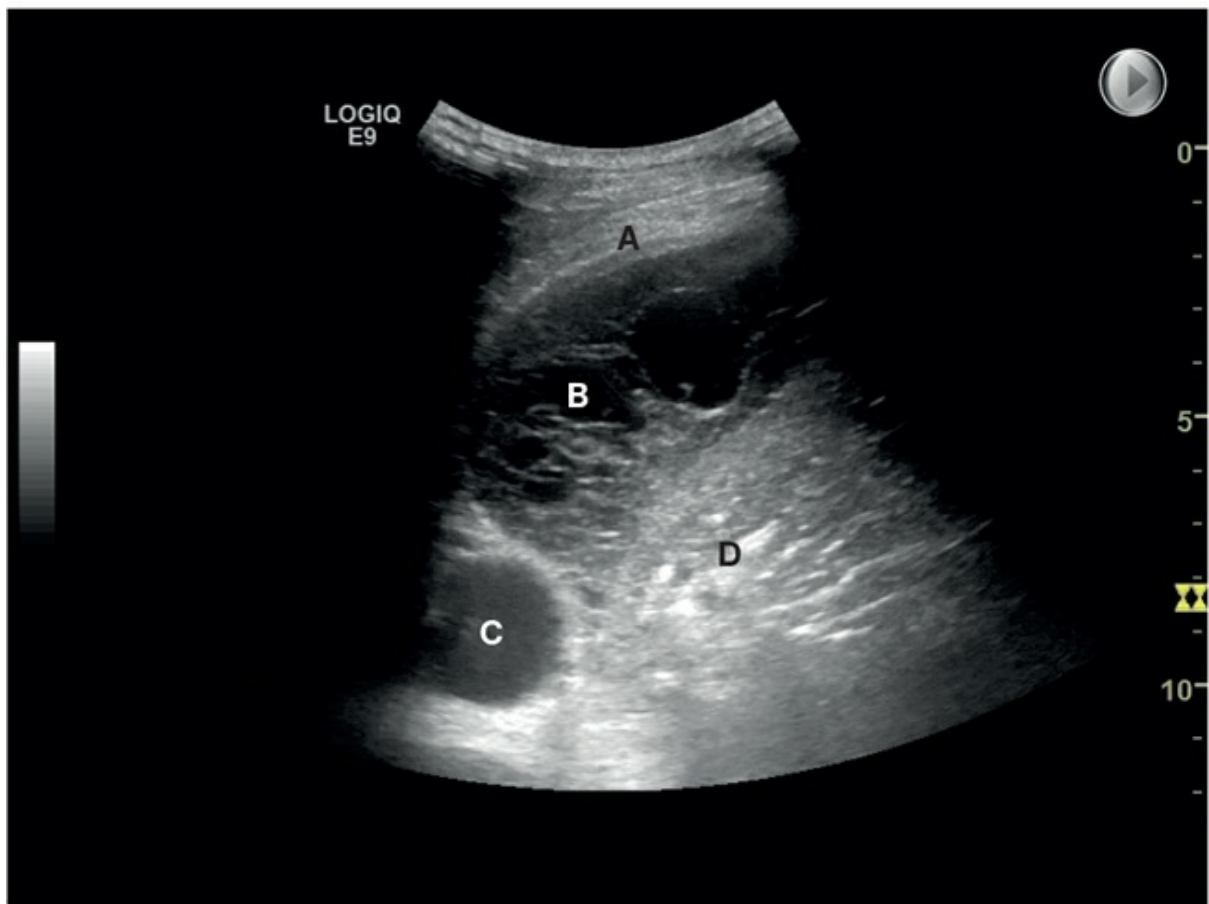
Fordele og ulemper ved tunneleret dræn

Sammenlignet med pleurodese og pallierende pleuracentese, reducerer IPC signifikant antallet af indlæggelser, indlæggelsesdage, sygehuskontakter og pleurainterventioner, men er den dyreste løsning, da der bruges specielle engangsvakuumflasker til tømning [8]. Forbedring i livskvalitet og symptomlindring er ens ved IPC og pleurodese [8]. Pleurodese reducerer antallet af sygehuskontakter og pleurainterventioner sammenlignet med pallierende centeser, men er dyrere pga. den procedurereleterede indlæggelse [22].

De vanskelige effusioner

Hos patienter med multilokuleret pleuraeffusion, dvs. mange lommedannelser pga. intrapleurale septae (Figur 3), kan udtømning af pleuravæske være en udfordring. Hos udvalgte patienter kan intrapleural behandling med fibrinolyse (alteplase) og DNase (dornase alfa) indgivet gennem IPC eller vanligt pleuradræn anvendes til opløsning af septae [23, 24]. Denne behandling bør varetages på specialiserede lungemedicinske afdelinger. Der gives typisk to behandlinger dagligt i tre dage, som ved empyem. Smerter og blødning er de alvorligste bivirkninger (hhv. ca. 12% og 4%) [23, 25]. Der er ikke evidens for, at fibrinolyse forud for pleurodese øger antallet af succesfulde pleurodeser [26].

FIGUR 3 Lunge-UL-skanning med multilokuleret pleuraeffusion. A: pleura parietale. B: multilokuleret pleuraeffusion. C: aorta. D: lungekonsolidering.



Medicinsk pallierende behandling

Den underliggende kræftsygdom, MPE og komorbiditet bidrager til en stor symptombyrde hos patienter med MPE. Udtømning af pleuravæske er en af mange symptomlindrende indsatser. Det er uden for denne artikels rammer at diskutere palliering af patienter med kræft.

Kirurgisk pallierende behandling

Pleurektomi eller tumordebulking kan tilbydes få og nøje selekterede patienter. Det foreslås, at patienter visiteres hertil på en multidisciplinær teamkonference via en specialiseret lungemedicinsk afdeling.

FREMTIDEN

Kombination af torakoskopi i lokalanæstesi og tunneleret dræn

Torakoskopi i lokalanæstesi anvendes i udredningen af pleuraeffusioner. Pleurahulen dræneres, der insuffleres luft, og via et endoskop, der er indsat via en port mellem costae, efterses pleurahulen, og der biopteres fra pleura parietale. Et canadisk studie har vist, at IPC-anlæggelse ved afslutning af torakoskopien er sikkert, og at

pleurodese opnås tidligere end ved IPC alene [27].

Kombination af tunneleret dræn og pleurodese

Et nyere studie fra Storbritannien har vist en fordobling af antallet af opnåede pleurodeser på dag 35 ved kombination af IPC og pleurodese (30 ud af 69) sammenlignet med ved IPC alene (16 ud af 70) hos patienter uden betydelig trappet lung (43% vs. 23%) [20]. Denne praksis har dog endnu ikke vundet indpas i guidelines eller den kliniske praksis i Danmark.

Beklædt tunneleret dræn

Sølvnitrat er et kendt skleroserende stof. I et pilotstudie fra Storbritannien har man undersøgt effekten af IPC beklædt med sølvnitrat (n = 10) og påvist succesfuld pleurodese hos 89% af patienterne, alle uden tegn på trappet lung [28]. Et større, randomiseret studie er undervejs.

KONKLUSION

MPE er en hyppig diagnose med stigende incidens. Symptomatiske patienter med MPE kan tilbydes individualiseret, pallierende behandling. Valg af behandling bør foretages i samråd med en lungemediciner med ekspertise inden for pleurasygdomme og er betinget af såvel prognose, pleuraeffusionens gendannelseshastighed, symptombyrde, radiologiske karakteristika og komorbiditet. I nær fremtid vil behandlingen kunne individualiseres yderligere, og der forventes et stigende behov for tæt tværfagligt samarbejde mellem almen praksis, onkologiske afdelinger, palliative enheder og lungemedicinere med kompetence i pleurasygdomme, men også andre specialister, som varetager behandlingen af patienter med metastatisk kræftsygdom. Et sådant samarbejde bør om muligt være organiseret omkring en lungemedicinsk afdeling med dedikeret pleuraklinik.

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

Antaget 16. februar 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 26. april 2021

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 2021;183:V10200751

SUMMARY

Malignant pleural effusion

Katrine Fjællegaard, Jesper Koefod Petersen, Karin Armbruster, Henrik Kirstein Jensen, Søren H. Skaarup, Christian B. Laursen, Paul F. Clementsen & Uffe Bødtger

Ugeskr Læger 2021;183:V10200751

Malignant pleural effusion (MPE) is a common condition, often associated with a high level of symptoms. In this review, several palliative treatments for symptomatic MPE are summarised, including repeated thoracentesis, pleurodesis and insertion of indwelling pleural catheters. Choice of treatment depends on patient symptoms, life expectancy, pleural fluid production, expected effect of oncological treatment, whether trapped lung is

suspected or not, and patient preferences. Treatment should be discussed with a pulmonary specialist with knowledge of pleural diseases.

REFERENCER

1. 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.
2. DiBonito L, Falconieri G, Colautti I et al. The positive pleural effusion: a retrospective study of cytopathologic diagnoses with autopsy confirmation. *Acta Cytol* 1992;36:329-32.
3. Lester MG, Feller-Kopman D, Maldonado F. Pleural physiology: what do we understand and what should we measure in clinical practice? I: Maskell NA, Laursen CB, Lee YCG et al, red. *Pleural disease. ERS Monograph* 2020:105-19.
4. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball Jr. WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972;77:507-13.
5. Marel M, Zrustova M, Stasny B, Light RW. The incidence of pleural effusion in a well-defined region. *Chest* 1993;104:1486-9.
6. Bødtger U, Hallifax RJ. Epidemiology: why is pleural disease becoming more common? I: Maskell NA, Laursen CB, Lee YCG et al, red. *Pleural disease. ERS Monograph* 2020;87:1-12.
7. Clive AO, Kahan BC, Hooper CE et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax* 2014;69:1098-104.
8. 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;318:1903-12.
9. Wilcox ME, Chong CAKY, Stanbrook MB, Tricco AC, Wong C, Straus SE. Does this patient have an exudative pleural effusion? The rational clinical examination systematic review. *JAMA* 2014;311:2422-31.
10. Ault MJ, Rosen BT, Scher J et al. Thoracentesis outcomes: a 12-year experience. *Thorax* 2015;70:127-32.
11. Cavanna L, Mordenti P, Bertè R et al. Ultrasound guidance reduces pneumothorax rate and improves safety of thoracentesis in malignant pleural effusion: Report on 445 consecutive patients with advanced cancer. *World J Surg Oncol* 2014;12:139.
12. Barnes TW, Morgenthaler TI, Olson EJ et al. Sonographically guided thoracentesis and rate of pneumothorax. *J Clin Ultrasound* 2005;33:422-6.
13. Maskell NA, Lee YCG, Gleeson FV et al. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:377-82.
14. Dipper A, Jones HE, Bhatnagar R et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;4:CD010529.
15. Bhatnagar R, Piotrowska HEG, Laskawiec-Szkonter M et al. Effect of thoracoscopic talc poudrage vs talc slurry via chest tube on pleurodesis failure rate among patients with malignant pleural effusions: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;323:60-9.
16. Rahman NM, Pepperell J, Rehal S et al. Effect of opioids vs NSAIDs and larger vs smaller chest tube size on pain control and pleurodesis efficacy among patients with malignant pleural effusion: the TIME1 randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:2641-53.
17. Janssen JP, Collier G, Astoul P et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet* 2007;369:1535-9.
18. Wahidi MM, Reddy C, Yarmus L et al. Randomized trial of pleural fluid drainage frequency in patients with malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1050-7.
19. 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;6:671-80.
20. Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ et al. Outpatient Talc Administration by Indwelling Pleural Catheter for Malignant Effusion. *N Engl J Med* 2018;378:1313-22.
21. Lui MM, Thomas R, Lee YC. Complications of indwelling pleural catheter use and their management. *BMJ Open Respir Res* 2016;3:e000123.
22. Puri V, Pyrdeck TL, Crabtree TD et al. Treatment of malignant pleural effusion: a cost-effectiveness analysis. *Ann Thorac Surg*

2012;94:374-9.

23. Thomas R, Piccolo F, Miller D et al. Intrapleural fibrinolysis for the treatment of indwelling pleural catheter-related symptomatic loculations: a multicenter observational study. *Chest* 2015;148:746-51.
24. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2019;55:116-32.
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;365:518-26.
26. Mishra EK, Clive AO, Wills GH et al. Randomized controlled trial of urokinase versus placebo for nondraining malignant pleural effusion. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:502-8.
27. Kyskan R, Li P, Mulpuru S et al. Safety and performance characteristics of outpatient medical thoracoscopy and indwelling pleural catheter insertion for evaluation and diagnosis of pleural disease at a tertiary center in Canada. *Can Respir J* 2017;2017:9345324.
28. Bhatnagar R, Zahan-Evans N, Kearney C et al. A novel drug-eluting indwelling pleural catheter for the management of malignant effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:136-8.