



|  |                             |                         |
|--|-----------------------------|-------------------------|
| <b>Pleuraeffusion</b>  | Dato: 29-04-2022            | Retningslinje nummer: 2 |
| Udarbejdet af: Markus Fally, Jesper Koefod Petersen, Katrine Fjællegaard, Karin Armbruster, Simon Reuter, Uffe Bødtker | Revision: Senest 29-04-2024 | Sider: 5                |

## 1. Målgrupper

Denne vejledning er rettet mod voksne patienter med uafklaret pleuraeffusion.

## 2. Evidens bag anbefalingerne

Anbefalingerne i denne instruks afspejler ekspertholdninger.

## 3. Baggrund

Pleuraeffusion eller pleuravæske er en fri væskeansamling i pleurahulen som overstiger den normale fysiologiske (ca. 15-20 mL). Pleuraeffusion er en konsekvens af øget sekretion og/eller nedsat absorption af væske. Patofysiologien afhænger af den underliggende sygdom.

Incidensen af pleuraeffusion er ca. 20.000/år i Danmark.<sup>1</sup> Der er beskrevet over 50 forskellige årsager til pleuraeffusion, og flere årsager kan være til stede samtidigt.<sup>2</sup> De hyppigste er oplistet i tabel 1.

**Tabel 1.** Hyppigste årsager til eksudative og transudative pleuraeffusioner.<sup>1,3</sup>

|                      | <b>Eksudativ pleuraeffusion</b>   | <b>Transudativ pleuraeffusion</b>               |
|----------------------|---|---|
| <b>Hypigt</b>        | Parapneumonisk effusion   | Hjertesvigt                                     |
|                      | Malignitet  | Levercirrhose                                   |
|                      | Tuberkulose (på verdensplan)  |   |
| <b>Mindre hypigt</b> | Lungeemboli   | Hypoalbuminæmi                                  |
|                      | Post-bypass (CABG)  | Peritoneal-dialyse                              |
|                      | Post-myokardieinfarkt   | Nefrotisk syndrom                               |
|                      | Reumatoid artrit  | Hypothyreoidisme                                |
|                      | Thorax-traume   | <i>Trapped lung</i>                             |
|                      | Benign asbest-relateret pleuraeffusion  |   |
|                      | Autoimmun pleurit   |   |
| <b>Sjældent</b>      | Medicin udløst (fx Betablokkere, Phenytoin Nitrofurantoin, Methotrexat, Amiodaron) <sup>4</sup> | Konstriktiv perikardit                          |
|                      | Tuberkulose (Danmark)   | Urinothorax                                     |
|                      | Idiopatisk pleuritis  | Meig's syndrom (ovariecancer og pleuraeffusion) |

## 4. Anbefalinger

Vores anbefalinger er opsummeret i flowdiagrammet i appendiks.

Resumé: De fleste patienter har pleuraeffusion af let identificerbar årsag: Hjertesvigt, pneumoni, lungeemboli og kræft er de hyppigste årsager. Patienter med recidiv af pleuraeffusion (dvs. 2 pleuracenteser) af ukendt årsag trods klinisk evaluering (punkt 4.1), initiale undersøgelser (4.2) og tolkning af undersøgelse (4.3) bør konfereres med lungemediciner.

### 4.1. Klinisk evaluering

En grundig anamnese og klinisk evaluering er central.

- Start med en grundig anamnese med fokus på:
  - Tidsmæssigt mønster for symptomer samt triggerfaktorer herunder eksisterende sygdom associeret med pleuraeffusion (hjertesvigt, pneumoni, kræft).
  - Associerede symptomer som feber, dyspnø, hoste, sputum, smerter og andre symptomer fra bevægeapparatet, perifere ødemer, væggtab, m.m.
  - Eksposering for asbest, tobak, andre gasser, støv og lægemidler.
- Udfør en klinisk undersøgelse med gennemgang af samtlige organsystemer.

## 4.2. Initiale undersøgelser

Alle medicinske afdelinger bør kunne iværksætte de initiale undersøgelser inden kontakt til lungemediciner.

- Udfør røntgen thorax i to plan hvis ikke det allerede foreligger.<sup>5</sup>
- Udfør en diagnostisk pleuracentese ved unilateral pleuraeffusion og bilaterale pleuraeffusioner uden oplagt årsag. Pleuracentese skal udføres ultralydsvejledt af oplært person (lavere komplikationsrate, øget succesrate).<sup>6</sup>
- Beskriv pleuraeffusionens udseende: Farve (serøs, serosanguin, blodig, mælket/kyløs, purulent), konsistens (letløbende, tyktflydende) og evt. sediment.
- Undersøg altid pleuraeffusionen for:
  - pH
  - Glukose
  - Protein (albumin bruges nogle steder som alternativ, se 4.3.)
  - LDH
  - Leukocytal med differentialetælling.
  - Cytologi (mindst 40 mL så der kan laves en celleblok til undersøgelse for tumormarkører): Der anbefales i alt højst to cytologiske undersøgelser idet sensitiviteten kun øges marginalt ved flere prøver.
  - Dyrkning og resistens: Helst i bloddyrkningskolber, idet sensitiviteten øges.
- Overvej at undersøge pleuraeffusionen for:
  - Albumin
- Tag relevante blodprøver mhp. sammenligning med pleuravæske-niveau:
  - Protein (albumin bruges nogle steder som alternativ, se 4.3.)
  - LDH
  - Glukose
- Overvej at tage supplerende blodprøver afhængig af den mistænkte årsag til pleuraeffusion (infektions-, nyre-, levertal, pro-BNP, D-dimer, TSH, screening for bindevævssygdomme m.m.).

## 4.3. Fortolkning af de initiale undersøgelser

- Bestem pleuraeffusionens surhedsgrad: pH <7,2 ses ofte ved parapneumoniske effusioner, empyem, malignitet, bindevævssygdomme, tuberkulose og øsofagusruptur.<sup>7</sup>
- Bestem pleuraeffusionens glukoseværdi (obs. denne kan være forhøjet hos patienter med hyperglykæmi):<sup>7</sup>
  - <3.4 mmol/L: Ses ofte ved parapneumoniske effusioner, empyem, malignitet, bindevævssygdomme, tuberkulose og øsofagusruptur.
  - <1.6 mmol/L: Malignitet (dårlig prognose), empyem, bindevævssygdomme.
- Bestem om pleuraeffusionen er et *transudat* eller *eksudat* ved hjælp af Light-kriterierne, hvor et eksudat er karakteriseret ved et eller flere af følgende:<sup>8</sup>
  - Pleuravæske (PLV) LDH/serum-LDH >0.60.
  - PLV-LDH > 2/3 af øvre normal grænse for serum-LDH.
  - PLV-protein/serum protein >0.50.
- Patienter med hjertesvigt i diuretika behandling: Overvej at bruge albumingradienten til at diagnosticere et eksudat i stedet for Light kriterierne (serum-albumin minus PLV-albumin  $\leq 12$ g/L).<sup>9,10</sup>
- Bestem inflammationen (leukocytal):<sup>3</sup>
  - Lymfocytær dominans er typisk ved (med ikke specifik for) malignitet, tuberkulose, hjertesvigt, reumatoid pleuraeffusion, lægemiddelreaktioner.
  - Neutrofil inflammation er typisk ved (med ikke specifik for) infektion, også tuberkulose.
- Gennemgå mikrobiologien når svar foreligger.
- Gennemgå cytologien når svar foreligger. Negativ cytologi udelukker ikke malignitet, og der er stor forskel i sensitiviteten de forskellige kræftformer imellem, selv indenfor fx lungekræft: adenocarcinom ca. 80% mod planocellulært carcinom ca. 5% (første pleuracentese).<sup>11</sup>

#### 4.4. Supplerende undersøgelser på pleuravæsken

Disse tjener til en afklaring af specifikke kliniske tilstande.<sup>3</sup>

- Overvej at bestille amylase ved mistanke om pankreatit eller øsofagusruptur (>serum grænseværdi).
- Overvej at bestille flowcytometri ved mistanke om hæmatologisk sygdom.
- Overvej at bestille erythrocyt volumenfraktion ved trauma eller hæmothorax (>0.5 x serum grænseværdi).
- Overvej at bestille triglycerider ved mistanke om kylothorax:
  - På baggrund af malignitet (især lymfom), trauma og thoraxkirurgi: >110 mg/dL (1.24 mM).
  - På baggrund af tuberkulose eller bindevævssygdom: >200 mg/dl (5.2 mM).
- Overvej at bestille kreatinin ved mistanke om urinothorax (>serum kreatinin).
- Overvej at bestille mikrobiologiske specialprøver ved mistanke om en bestemt infektionsmedicinsk problemstilling, evt. efter konference med mikrobiolog:
  - PCR for specifikke bakterier, fx pneumokokker eller mykobakterier.
  - 16S PCR.
  - Adenosin deaminase (ADA) ved mistanke om tuberkuløs pleuraeffusion: 99.9% negativ prædiktiv værdi, men lav positiv prædiktiv værdi (høj ADA sandsynliggør ikke tuberkulose).<sup>12</sup>

#### 4.5. Opfølgende undersøgelser

Disse skal som udgangspunkt drøftes med lungemedicinere der har erfaring med udredning af pleurasygdomme.

- Overvej at gennemføre eller bestille de følgende radiologiske undersøgelser til vurdering af de pleurale forhold (septae, pleurale fortykkelser, ekkogenicitet, pleuratumores):
  - Ultralyd af pleura: Sensitiv undersøgelse som kræver erfaring.<sup>5</sup>
  - Computertomografi (CT) af thorax og abdomen med kontrast: Kan også afklare evt. strukturel sygdom i andre organer.<sup>5</sup>
  - Positron emissions tomografi i kombination med CT thorax (PET-CT): Ved stor mistanke om malignitet, herunder særligt malignt mesotheliom.<sup>13</sup>
- Overvej at gennemføre eller bestille følgende undersøgelser ved diagnostisk uafklaret pleuraeffusion:
  - Ultralyd- eller CT-vejledt pleurabiopsi ved radiolog eller lungemediciner.
  - Thorakoskopi i lokalanæstesi ved lungemediciner.
  - Video-assisteret thorakoskopi (VATS) ved thoraxkirurg.
- Overvej at gennemføre eller bestille følgende undersøgelser ved recidiverende pleuraeffusion uden kendt årsag trods pleurabiopsi (idiopatisk pleurit):
  - Lavdosis CT thorax hver 3. til 6. måned i 3 år grundet en incidens for malignitet i dette tidsrum på ca. 5%.<sup>14</sup>

#### 4.6. Behandling

- Ret behandlingen mod den primære årsag.<sup>15</sup>
- Overvej de følgende tiltag ved recidiverende pleuraeffusioner, som ikke kan kontrolleres igennem behandling af grundsygdom:<sup>15</sup>
  - Gentagne pleuraenteser ved behov.
  - Pleurodese efter konference med lungemediciner med erfaring i håndtering af denne problemstilling (Bispebjerg Hospital, Gentofte Hospital, Sjællands Universitetshospital Roskilde, Næstved Sygehus, Sygehus Lillebælt Vejle, Aarhus Universitetshospital, Regionshospital Holstebro, Aalborg Universitetshospital, Regionshospital Viborg).
  - Permanent pleuradræn efter konference med lungemediciner med erfaring i håndtering af denne problemstilling.
  - Pleurektomi efter konference med thoraxkirurg.

## 5. Referencer

1. Sahn SA, Huggins JT, San Jose E, Alvarez-Dobano JM, Valdes L. The art of pleural fluid analysis. *Clin Pulm Med.* 2013;20(2):77-96. doi:10.1097/CPM.0b013e318285ba37
2. Sahn S, Heffner J. Pleural fluid analysis. In: *Textbook of Pleural Diseases Second Edition.* ; 2008:209-226. doi:10.1201/b13502-20
3. Hooper C, Lee YCG, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax.* 2010;65(SUPPL. 2). doi:10.1136/thx.2010.136978
4. Pneumotox.
5. Hallifax RJ, Talwar A, Wrightson JM, Edey A, Gleeson F V. State-of-the-art: Radiological investigation of pleural disease. *Respir Med.* 2017;124:88-99. doi:10.1016/j.rmed.2017.02.013
6. O'Moore P V., Mueller PR, Simeone JF, et al. Sonographic guidance in diagnostic and therapeutic interventions in the pleural space. *Am J Roentgenol.* 1987;149(1):1-5. doi:10.2214/ajr.149.1.1
7. Fitzgerald DB, Leong SL, Budgeon CA, et al. Relationship of pleural fluid pH and glucose: A multi-centre study of 2,971 cases. *J Thorac Dis.* 2019;11(1):123-130. doi:10.21037/jtd.2018.12.101
8. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med.* 1972;77(4):507-513. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4642731>.
9. Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest.* 1990;98(3):546-549. doi:10.1378/chest.98.3.546
10. Romero-Candeira S, Fernández C, Martín C, Sánchez-Paya J, Hernández L. Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. *Am J Med.* 2001;110(9):681-686. doi:10.1016/S0002-9343(01)00726-4
11. Arnold DT, Fonseka D De, Perry S, et al. Investigating unilateral pleural effusions: The role of cytology. *Eur Respir J.* 2018;52(5):1-9. doi:10.1183/13993003.01254-2018
12. Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: A single-center experience with over 2100 consecutive patients. *Eur J Intern Med.* 2010;21(5):419-423. doi:10.1016/j.ejim.2010.03.011
13. Orki A, Akin O, Tasci AE, et al. The role of positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of pleural diseases. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57(4):217-221. doi:10.1055/s-2008-1039314
14. 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:10.21037/jtd.2018.12.136
15. Bintcliffe OJ, Lee GYC, Rahman NM, Maskell NA. The management of benign non-infective pleural effusions. *Eur Respir Rev.* 2016;25(141):303-316. doi:10.1183/16000617.0026-2016

## 6. Appendiks

