

Emne: Para-pneumonisk effusion og pleura empyem	Dato: 08.04.2021	Retningslinje nummer: 3
Udarbejdet af: Karin Armbruster, Hans Henrik Schultz, Thomas Decker Christensen, Christian Niels Meyer, forlagt DLS-pleura-gruppe	Dato for revision: 2023 (Ansvarlig Karin Armbruster)	Sider: 8

1.0 AFGRÆNSNING

Denne retningslinje dækker primær diagnostik og behandling af samfundserhvervet parapneumonisk effusion og pleuraempyem hos voksne (≥ 18 år). Kirurgisk behandling og håndtering af patienter med svigt af standard behandling er omtalt i separat vejledning fra Dansk Thoraxkirurgisk Selskab (1).

1.1 DEFINITIONER

Pleuraempyem: Tilstedeværelsen af pus, mikroskopisk påvisning af bakterie eller bakteriel vækst i væske fra pleurahulen.

Parapneumonisk effusion: anden pleuraeffusion associeret med pneumoni.

Pleurainfektion: pleuraempyem eller kompliceret parapneumonisk effusion

1.2 INTRODUKTION

Omtrent 700 patienter får årligt pleuraempyem i Danmark. Både internationalt og i Danmark har incidensen af pleuraempyem været stigende. Pleuraempyem er en potentielt livstruende og invaliderende sygdom og har en estimeret mortalitet op til 20-30%, afhængigt af alder og

komorbiditet (2,3). Desuden behøver 5%-22% af patienterne en thoraxkirurgisk intervention (2).

1.3 VARETAGELSE AF BEHANDLING AF PATIENTER MED PLEURAEMPYEM

Alle akutte modtageafdelinger skal kunne varetage initial diagnostik og behandling af patienter med mulig infektion i pleurahulen (inklusive aspiration af pleuravæske, diagnostiske undersøgelser og primær drænering). Patienterne bør efter iværksat initial diagnostik og behandling overflyttes og behandles på en lungemedicinsk afdeling.

1.4 RISIKOFAKTORER

Disponerende faktorer er diabetes mellitus, immundefekt, immunsuppression, levercirrose, kronisk nyresvigt, gastro-oesophageal reflux, CNS sygdomme (aspirationsrisiko), dårlig tandstatus, alkohol- eller i.v. misbrug. Mange patienter har dog ikke disse risikofaktorer.

.v. misbrug. Mange patienter har dog ikke disse risikofaktorer.

1.5 PATOFYSIOLOGI

Den hyppigste årsag til parapneumonisk effusion eller pleuraempyem er pneumoni med sekundær direkte spredning af bakterier og ses i op mod 20% af indlagte patienter med pneumoni.

Pleurainfektion ses også ved thorax traumer, oesophagusperforation, bakteræmi, eller anden sekundær spredning af infektion fra f.eks. abdomen, og iatrogenet efter invasive procedurer eller operationer i thorax.

Klassifikation af pleuravæsken hos patienter med mistænkt infektion i pleurahulen kan foretages ved hjælp af følgende 3 kategorier, (2):

LINK: DLS- pleuraeffusion

<https://www.lungemedicin.dk/fagligt/69-pleuraeffusion.html>

Tabel 1. Stadie inddeling af parapneumonisk effusion/empyema pleurae efter BTS 2010

Kategori	Udseende	Paraklinik	Behandling
I: Simpel parapneumonisk effusion	klar		Antibiotika Evt. terapeutisk pleurocentese
II: Komliceret parapneumonisk effusion	klar/skyet	pH<7,2 LDH>1000IU/l Glucose <2,2mmol/l Dyrkning kan være positiv	Pleuradræn Antibiotika <u>Ved septaeddannelse:</u> stort drænskyl Evt. fibrinolyse Evt. kirurgisk intervention (operation)
III: Empyem	pus	Der laves ikke pH, LDH, Glucose Dyrkning kan være positiv	Pleuradræn Antibiotika <u>Ved septaeddannelse:</u> stort drænskyl Evt. fibrinolyse Evt. kirurgisk intervention (operation)

1. Simpel parapneumonisk effusion: Steril effusion som følge af inflammation i pleura viscerale. Effusionen er ofte lille og uden septaeddannelse ved thorakal ultralyd. Væsken er klar og strågul, og graden af inflammation er lav. Pleuravæske biokemi: pH > 7,2 (måles i A-gas-sprøjte og analyseres med det samme i ABL-maskine), LDH < 1000 U/L, normal pleuravæske-glukose.

2. Komliceret parapneumonisk effusion: Er defineret biokemisk ved pH* < 7,2, LDH > 1000 IU/L, pleuravæske-glukose** < 2,2 mmol/L. Pleuravæsken viser typisk højt leukocytaltal (med polynuklear overvægt) og kan være positiv ved mikroskopi og /eller dyrkning for bakterier. Effusionens størrelse bliver ofte betydelig. Fibrintråde og begyndende septaeddannelse kan ofte erkendes ved ultralyd af thorax.

*pH er muligt falsk høj ved infektion med *Proteus mirabilis /vulgaris* og falsk lav ved patienter med blodacidose f.eks. ved sepsis.

**Glucose er muligt falsk høj ved hyperglykæmi og falsk lav ved acidose.

3. Pleuraempyem: Forekomsten af pus i pleurahulen. I ca. 30-50% påvises bakterier i mikroskopi/dyrkning. Pleuravæsken kan ligge som én stor ansamling eller lokuleret, dvs. i multiple lommer afgrænset af septa. pH-måling er her ikke indiceret og skal ikke udføres ved synlige pus i sprøjten, da behandlingsstrategien (drænering, skylning, antibiotika) er uafhængig deraf.

1.6 MIKROBIOLOGI

På grund af forudgående antibiotikabehandling er pleuravæskedyrknings blot positive i cirka 30-50% af tilfældene ved det kliniske og parakliniske billede foreneligt med pleuraempyem. Der foreligger kun enkelte nyere studier af mikrobiologisk ætiologi i Danmark eller Skandinavien, (4).

Det nedenfor anførte er derfor især baseret på flere studier fra England af samfundserhvervet empyem.: Spektret af bakterier udgøres af streptokokker (50%), *Staphylococcus aureus* (10-20%), gram negative bakterier (10-20%, oftest *E. coli*), samt anaerobe bakterier (20-30%) (2). Studier med nukleinsyre-analyse af pleuravæske indikerer dog, at anaerobe bakterier forekommer væsentligt hyppigere (hos op til 75% af patienterne). Blandingsinfektioner er ofte påvist (hos ca. 30%).(2,4). De såkaldte atypiske pneumoni årsager (*Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*) kan medføre en simpel parapneumonisk effusion, men empyem eller kompliceret parapneumonisk effusion ses sjældent.

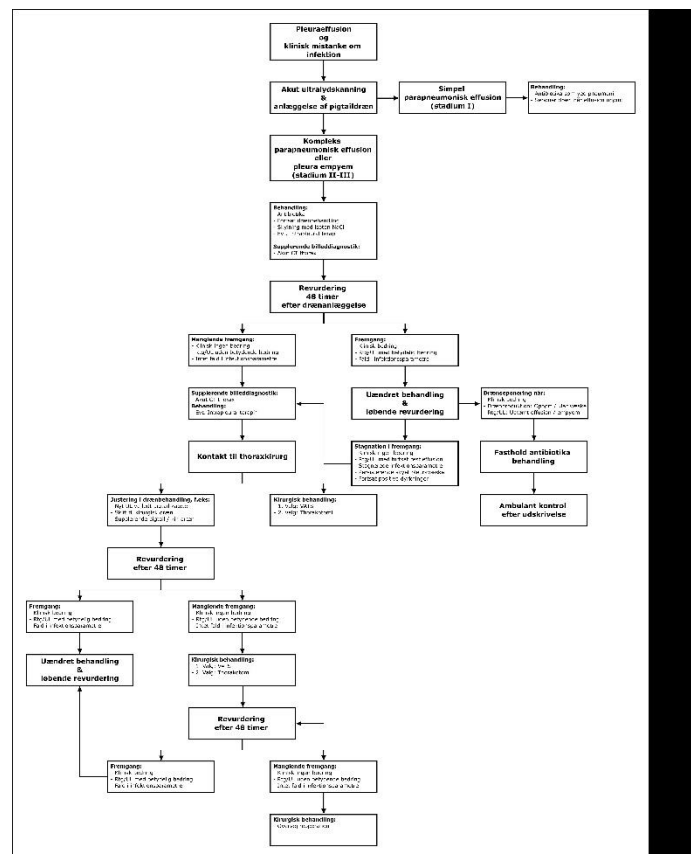
Hospitalserhvervet empyem: Skyldes oftere *S. aureus* (35%; især i udlandet MRSA), eller Gram-negative bakterier (30%; *E. coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*), men også anaerobe bakterier (10%) og streptokokker (18%) forekommer. I Danmark ses empyem med tuberkulose, gær- eller skimmelsvamp sjældent.

1.7 KLINISK MISTANKE OM MULIG INFEKTION I PLEURAHULEN

Alle patienter, der indlægges med pleuraeffusion af ukendt årsag, bør mistænkes for at have mulig infektion i pleurahulen og skal have foretaget diagnostisk / terapeutisk pleuracentese sub-akut.

Patienter med pneumoni uden tilfredsstillende respons på antibiotisk behandling indenfor 2-3 dage bør vurderes med fornyet billeddiagnostik med henblik på tilkomst af pleuraempyem, kompliceret parapneumonisk effusion, eller lungeabsces.

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



Ved god effekt: løbende revurdering. Ved manglende effekt: Kontakt Thoraxkirurg.

1.8 INITIALE TILGANG NÅR MISTANKEN ER REJST

Patienter med pleuraeffusion og mistanke om pleurainfektion bør udredes akut:

1.8.1. Akut basis diagnostik Dette inkluderer røntgen af thorax, blodprøver (evt. A-gas), EKG, gennemdyrkning (Blod, Luftvejssekret, Urin, Pleuravæske), pleuravæske biokemi, (fokuseret) klinisk ultralydskanning. Overvej på pleuracentese-tidspunktet at lave en mikrobiologisk analyse af bakteriel nukleinsyre (16S PCR), hvis der allerede er givet >1 døgns antibiotika.

Det er ikke muligt at skelne imellem simpel parapneumonisk effusion, kompliceret

parapneumonisk effusion eller empyem ud fra klinik eller radiologi alene.

1.8.2 Lungeultralydskanning (LUS) er et supplement til røntgen af thorax og overlegent til diagnostik af pleuraeffusion. Aspiration af pleuravæske bør altid forgå ultralydvejledt. Med LUS kan man danne sig et præcist billede af effusionens omfang, septae- og lommedannelse (lokulering), optimale sted for placering af dræn, belyse differentialdiagnoser (pleuramalignitet, hæmatothorax, cicatriciel optrækning af pleura) samt eventuelt graduere og typebestemme den underliggende lungekonsolidering. LUS kan senere i forløbet desuden påvise ikke-drænerede restansamlinger.

1.8.3. Pleuracentese er afgørende for korrekt diagnose og behandlingsvalg. Det er vigtigt at pleuracentesen foretages FØR antibiotisk behandling startes - hvis muligt. Størrelse og placeringen af effusionen bedømmes med LUS og afgør, hvorvidt der kan foretages diagnostisk punktur, eller om der skal anlægges pleuradræn (1.9.2) og desuden tages væske til diagnostik.

Pleurabiopsi vil øge graden af diagnostisk positivt resultat (især ved tuberkulose eller malignitet), og denne kan foretages elektivt. Proceduren er forbeholdt billeddiagnostiske eller specialiserede lungemedicinske afdelinger.

1.9. BEHANDLING

1.9.1. Antibiotikabehandling startes ideelt set først EFTER diagnostisk pleuracentese; men må dog ikke forsinkes, hvis pleuracentesen af praktiske grunde ikke kan gennemføres sub-akut.

Valget af empirisk behandling bør følge regionale mikrobiologiske retningslinjer og skal altid tilrettes de (efterfølgende) mikrobiologiske fund. Ved særlige kliniske problemstillinger (f.eks. hospitals-erhvervet infektion, levecirrose) bør empirisk antibiotika valg foregå i samråd med den

lokale klinisk mikrobiologiske afdeling. Der tilrådes i alt 4-6 ugers antibiotika behandling mhp et klinisk effektivt resultat og for at minimere recidiv.

Empirisk behandlingsanbefaling er dog afhængig af regional instruks:

Cefuroxim 1,5 g x 3 iv. kombineret med Metronidazol 500 mg x 3 iv./p.o. (klin. mik. RegionH)

eller

Penicillin 2 mio x 4 i.v. i kombination med Metronidazol 500 mg x 3 i.v./p.o.

eller

Clindamycin 600 mg x 3 iv.

Intravenøs behandling gives indtil klinisk respons (feberfrihed, bedring af almen tilstand) samt bedring billeddiagnostisk og biokemi (faldende infektionstal) i typisk de første 5-14 dage. Dog længere ved insufficient klinisk respons. Den konsoliderende p.o. behandling gives efterfølgende.

Empirisk konsoliderende per oral regime:

Amoxicillin/Clavulansyre 500/125 mg 1-2 stk.* x 3 p.o. kombineret med Metronidazol 500 mg x 3 p.o.

*ofte behov for dobbelt dosis (2 stk. x 3) ved vægt over 70 kg

eller

Clindamycin 600 mg x 3 p.o.

1.9.2 Drænbehandling er en afgørende del af behandlingen af kompliceret parapneumonisk effusion eller pleuraempyem, mens drænbehandling af simpel parapneumonisk effusion alene er dyspnøindrende (se også 1.8.3)

Kompliceret parapneumonisk effusion eller Pleura empyem:

Pleuradræn anlægges ultralydvejledt f.eks. pigtail-kateder, minimum 12 Fr. i størrelsen (5). Ved septae-dannelse anlægges pigtail-kateter i den største tilgængelig empyemlomme. Septae er ikke i sig selv en indikation for anlæggelse af et kirurgisk dræn. Pigtail-kateter anlægges typisk af lungemediciner, thoraxkirurg eller af radiolog, men kan oftest også anlægges ved akutmediciner eller anden kirurgisk afdeling.

Skylning af dræn bør foretages 2-3 gange dagligt.

Afhængig af lokal instruks og klinisk billede kan enten skylles med 20 ml isoton NaCl (forhindrer at drænet stopper til) (13), eller der skylles med minimum 250 ml isoton NaCl. Sidstnævnte gøres typisk ved viskøs, purulent væske mhp. optimal drænering og reduktion i bakterieload (8).

Seponering af dræn: se Figur 1. Der er ingen solid evidens for, hvornår dræn bedst kan seponeres. Pragmatisk kan følgende anvendes: Klinisk og paraklinisk bedring, og billeddiagnostik uden betydende resteffusion, klar drænskyllevæske uden pus med minimal sediment dannelse /fibrin i drænposesystemet; samt dræn-volumen produktion < 200 ml/døgn.

1.9.3 Intrapleural fibrinolyse:

Intrapleural fibrinolyse varetages af lungemedicinske og thoraxkirurgiske afdelinger. Der bruges typisk Alteplase(tPa)/DNA'se eller Urokinase. I lungemedicinsk voksenregi er der bedst evidens af Alteplase +/- DNA'se (9,13). Selve behandlingsregimet kan dog variere lokalt (frekvens, varighed og dosis). Drænplacering og drænfunktion bør kontrolleres før applikation.

Relativ kontraindikationer til behandlingen er: 1) nylig enten større blødning, trauma, kirurgisk intervention eller apoplexi, 2) kendt allergi mod

en af indholdsstofferne, 3) Luftproduktion i drænet (bronkopleural fistel), 4) pågående blodfortyndende behandling.

Procedure:

- 1) Intrapleural Actilyse (Alteplase) 10 mg og dræn afklemmes i ca.1-2 timer
- 2) Intrapleural DNase (Pulmozyme) 5 mg og dræn afklemmes i ca.1-2 timer.

Installationen af lægemidlerne skal ske forskudt med 1-2 timer for at undgå opblanding. Behandlingen foregår typisk 2 gange dagligt (med ca. 12 timers mellemrum) i 3 dage .

Tilberedning af Actilyse: Opløsning af 10 mg Actilyse i medfølgende 10 ml solvens i 50 ml sprøjte. Herefter fortyndes blandingen med isoton NaCl til i alt 30 ml, som herefter injiceres gennem pleuradrænet. Efterfølgende injiceres 20-30ml NaCl.

Tilberedning af Pulmozyme (DNase): Foregår ved at 5 ml Pulmozyme 1 mg/ml væske (dvs. 2 plastikbeholdere) trækkes op i en 50 ml sprøjte. Herefter fortyndes blandingen med isoton NaCl til i alt 30 ml, som 1-2 timer efter Actilyse-infusionen infunderes i pleuradrænet. Efterfølgende injiceres i drænet 20-30 ml NaCl.

(kontroller god dræn-placering og drænfunktion før applikation!)

1.9.4 Billediagnostik: Radiologisk monitorering med røntgen af thorax. **CT af thorax med kontrast** anvendes rutinemæssigt men især, hvis drænet ikke virker efter forventningerne, eller ved mistanke om anden underliggende patologi i lungen (tumor, bronkieobstruktion, fremmedlegeme eller lungeabsces). Ventetid på udførelse af initiale 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. Derfor bør disse patienter

påbegynde profylaktisk lav-molekylært heparin (2).

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 anlæggelse af ernæringssonde eller parenteral ernæring.

1.10 VURDERING AF RESPONS

1.10.1. Systematisk vurdering af behandlingsrespons i 48 timers interval er nødvendigt efter iværksat primær behandling (se figur 1). Ved godt respons fastholdes behandling med fornyet revurdering efter yderligere 48 timer. Vurderes der ikke at være sufficient behandlingsrespons ud fra klinik, paraklinik og billeddiagnostik, så rekvireres subakut CT af thorax med kontrast og tages kontakt til thoraxkirurg mhp. muligt behov for thoraxkirurgisk intervention (efter behandlingstrin med drænskyl, 1.9.2 - og fibrinolyse, 1.9.3). Dette er med henblik på at tilstræbe operation tidligt i forløbet (efter 5-7 dage, (3)) ved svigt af standardbehandlingen.

1.10.2 Thoraxkirurgisk assistance. Behandlingen af pleurainfektion varetages som udgangspunkt af lungemedicinere. Kontakt mhp. thoraxkirurgisk vurdering og assistance forgår derfor typisk via lungemedicinere, men lokale arbejdsgange kan afvige fra dette princip.

Inden konference med en thoraxkirurgisk afdeling bør der foreligge nylig CT af thorax m/kontrast (max 2 dage gammel).

I henholdt til lokal ekspertise og regionale aftaler bør thoraxkirurg kontaktes i følgende tilfælde:

- Patienter som ikke kan drænes sufficient med skylning og samtidigt ikke har klinisk fremgang.

- Patienter med ansamlinger som ligger utilgængeligt for anlæggelse af pig-tail pleuradræn og samtidigt ikke har klinisk fremgang.
- Patienter med multi-loculeret empyem (f.eks. ansamling både nær mediastinum og lateralt, som ikke kommunikerer med hinanden) og samtidigt ikke har klinisk fremgang
- Septiske patienter, som ikke retter sig på drænbehandling
- Patienter som tidligere er opereret i samme side af thorax (f.eks. efter lobektomi, pneumonektomi, decorticatio samt tidligere oesophagus kirurgi)

Hvis en patient skal opereres for empyem, kan det ofte foretages som en kikkertoperation (VATS). En åben operation (thorakotomi) ved f.eks. ved *trapped lung* kan være nødvendig.

1.10.2. Forskning: Med start ultimo 2021 er i Danmark planlagt igangsættelse af studiet ”Drænage og fibrinolytikum versus tidlig operation hos patienter med pleura empyem – et nationalt randomiseret, kontrolleret multicenter studie”. Formålet med dette studie er at afgøre, om der er forskel i outcome hos patienter med parapneumonisk effusion i ATS-stadium II (kompliseret parapneumonisk effusion) og ATS-stadium III (pleura empyem), som randomiseres til enten primær VATS operation eller til UL vejledt drænanlæggelse og intrapleural terapi (fibrinolytikum (altaplast) med DNase (Pulmozyne®)). Alle interesserede lungemedicinske afdelinger, FAM-enheder samt alle thoraxkirurgiske afdelinger er involveret i studiet.

1.11 OPFØLGNING

Ved udskrivelsen af patienter efter behandling af pleurainfektion skal patienten instrueres i at søge læge ved tegn på recidiv dvs. feber, åndenød, thoraxmerter, eller forværret almentilstand. Afhængig af det kliniske forløb bør der foretages ambulant kontrol ca. 4 uger efter udskrivelsen ved lokale lungemedicinsk afdeling. Flere kontrolbesøg kan være relevante for udvalgte patienter. Undersøgelser ved ambulant besøg vil typisk være: Klinisk lægevurdering samt infektionstal, røntgen af thorax og evt. LUS samt lungefunktionsundersøgelse.

1.12 PROGNOSE

1-års-mortaliteten af pleuraempyem anslås at være 15-20%. Mortalitetsrisikoen kan initialt prognosticeret ved RAPID score (tabel 2) hvor karbamid, alder, purulens af pleuravæske, serum-albumin og hvorvidt samfundserhvervet eller hospitalserhvervet infektion bidrager til en risikoscore for død (10, 11). Ingen af disse faktorer er interventionelle eller indikerer ændrede behandlingstiltag, og publicerede undersøgelser tog ikke i betragtning, om initiale behandling var rettidig eller sufficient. Det oprindelige studie kategoriserede patienterne efter 3 måneders mortalitet i gruppen lav mortalitets-risiko (1.5%), medium risiko (18%), høj risiko (48%). Validering af RAPID-score har initialt været foretaget på overvejende nosokomielle patient-kohorter eller i små prospektive kohorter (undere 100 patienter), men er for nyligt valideret i en større observationel prospektiv kohorte (n=546 patienter) (12).

Tabel 2

RAPID score. Mhp 3-måneders mortalitets risiko: lav- (1.5%), mellem- (18%) og høj-risiko (48%)

Parameter	Kategorisering	Score	
Renal	Karbamid	< 5 mmol/L	0
		5-8 mmol/L	1
		> 8 mmol/L	2
Alder	Alder	< 50 år	0
		50-70 år	1
		> 70 år	2
Pleuraeffusionens Purulens	Purulens	0	
	Non-purulens	1	
Infektion	Samfundserhvervet	0	
	Hospitalserhvervet	1	
Diæt status	plasma-Albumin	≥ 27 mmol/L	0
		< 27 mmol/L	1
RAPID Risikokategori	Total Score 0-2		Lav
	Total Score 3-4		Medium
	Total Score 5-7		Høj

Over 15% af patienterne udvikler sequelae (dansk opgørelse var tallet dog 37%, men heri indregnes også klinisk ubetydende radiologiske fund). Sequelae er hyppigst pleuralfortykkelse, pleuralforkalkning, respiratorisk begrænsning og meget sjældent fisteldannelse eller *trapped lung*. Ved rettidig og kompetent diagnostik og behandling medfører den pleurale forandring sjældent en varig funktionsnedsættelse. Sjældent behøves kirurgisk intervention (decorticatio) efter den initiale empyembehandling. Risikofaktorer for mortalitet anføres: Behov for thoraxkirurgi, insufficient initial antibiotikabehandling, forsinket drænbehandling og behov for intrapleural fibrinolyse (6).

1.13 REFERENCER

- Christensen TD, Bach P, Neckelmann K, Viby NE, Laursen CB. Empyem behandlingsvejledning. Dansk Thoraxkirurgisk Selskab. [LINK til instruks: https://thoraxkirurgi.dk/nbv/pleuraempyem/](https://thoraxkirurgi.dk/nbv/pleuraempyem/)
- 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. Sogaard 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

7. Bedawi EO, Rahman NM. Pleural infection: moving from treatment to prevention. *ERS Monograph Pleural Disease*, Chapter 10, 2020. ISBN: 978-1-84984-115-3

8. Hooper CE, Edey AJ. 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;46:456-463

9. Altmann ES, Crossingham I. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus placebo, or different fibrinolytic agent, in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 10. Art.No.:CD002312

10. White HD, Henry C. Predicting Longterm Outcomes in Pleural Infections. RAPID score for risk stratification *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Sep;12(9):1310-6.

11. Rahman NM, Brennan CK. A clinical score(RAPID) to identify those at risk for poor outcome at presentation in patients with pleural infection, *Chest* 2014 Apr; 145 (4) 848- 855

12. Corcoran JP, Psallidas L. Prospective validation of the RAPID clinical risk prediction score in adult patients with pleural infection: the PILOT study. *Eur Respir J*. 2020 Nov 26; 56 (5):2000130.

13. Rahman NM, Maskell NA. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection *N Engl J Med* 2011 Aug 11; 365 (6): 518-26