

Emne: Avanceret behandling af malign pleuraeffusion	Dato: September 2023 Dato for revision: August 2025	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Katrine Fjællegaard , Vasiliki Panou, Marija Mratinkovic, Søren Helbo Skaarup, Jens Benn Sørensen, Uffe Bødtger, Karin Armbruster		Sider: 7

1.1. DEFINITION OG FOREKOMST

Malign pleuraeffusion (MPE) er tilstedeværelsen af kræftceller i pleuravæsken eller når pleuraeffusionen med overvejende sandsynlighed skyldes malign sygdom. Tilstanden kan forårsages af kræft udgået fra selve pleura, f.eks. mesotheliom, eller metastatisk spredning fra ekstrapleural primær tumor, hyppigst lungekræft og brystkræft(1).

MPE ses hos ca. 15% af alle kræftpatienter. Den præcise incidens i Danmark er ukendt, men estimeres til ca. 4000/år(2). Incidensen forventes at stige grundet forbedret overlevelse for kræftpatienter og generelt stigende middellevetid. Mortaliteten er høj med en median levetid på blot ca. 5 måneder fra diagnostidspunktet(3).

MPE er associeret til betydende symptombyrde som ved udtømning lindres via flere mekanismer:

tyngde på ipsilateral diafragma fjernes, bevægelighed af ipsi- og kontralateral diafragma bedres, thoraxvæggens compliance forbedres, ipsilateral kompressionsatelektase og tryksymptomer på intratorakale strukturer (esofagus, hjerte) mindskes.

Avanceret behandling af malign pleuraeffusion omfatter pleurodese og tunneleret dræn, mens simpel behandling er pleuracentese ved behov. Meget selekterede patienter med lokaliseret malign pleurainvolvering og god prognose trods malign pleuraeffusion kan tilbydes avanceret, operativ behandling (decortatio). Decortatio omtales ikke yderligere i denne retningslinje.

1.1.1 Ordforklaring:

- Pleurodese: Inflammatorisk sammenlimning af pleura viscerale og parietale med inflammatorisk agens via dræn eller thorakoskopisk.
- Autopleurodese: Spontan pleurodese, kan opstå efter anlæggelse af permanent pleuradræn.
- *Trapped lung (non-expandable lung)*: Ufuldstændig inflation af lungevæv, således at

pleura viscerale og pleura parietale er helt eller delvist adskilt af luft og/eller pleuravæske.

- Tunneleret pleuradræn = Permanent pleuradræn= indwelling pleural catheter (IPC): Pleuradræn som vokser fast i underhuden og giver mulighed for pleuravæsketømning uden for hospital såsom i patients hjem.

1.2. INDIKATION

Avanceret behandling af MPE er indiceret hvis alle nedenstående kriterier er opfyldt:

- Kendt MPE
- Subjektiv lindring af åndenød efter pleuracentese
- Stor sandsynlighed for recidiverende MPE
- Restlevetid over én måned

Såfremt patienten ikke oplever lindring efter pleuracentese, skal patienten blot ses an.

Såfremt patientens restlevetid vurderes kortere end én måned, kan der tilbydes almindelig pallierende pleuracentese, gerne ambulant.

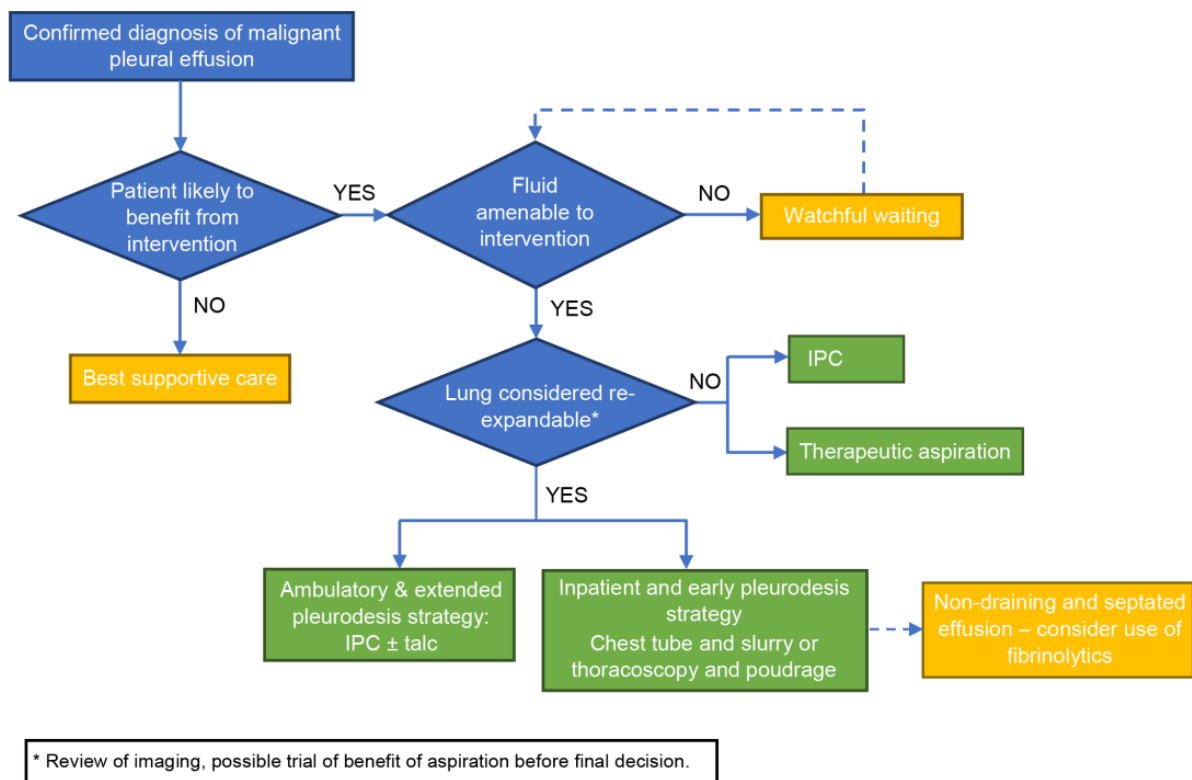
Ansvaret for avanceret behandling af MPE ligger som udgangspunkt i lungemedicinsk regi og med fordel i en etableret pleuraklinik, der kan fungerer i tæt samarbejde med thoraxkirurger, radiologer og onkologer.

1.3. AVANCERET BEHANDLING AF MPE

Valg af avanceret behandling afhænger af det kliniske billede og patientens ønske om en permanent løsning. Afgørende faktorer inkluderer hastighed for recidiv af pleuravæske, forventet effekt af evt. onkologisk behandling på produktionen af pleuravæske, mistanke om *trapped lung* og patientens egne ønsker. Ingen af behandlingerne påvirker restlevetiden, men der er betydelige forskelle i antal hospitalsbesøg og dage brugt på hospital. IPC og pleurodese er ligeværdige mhp. lindring af patientens symptomer(4).

Figur 1: Oversigt over behandling af recidiverende malign pleuraeffusion. Fra British Thoracic Society's Guideline for Pleural Disease 2023(1).

Malignant pleural effusion pathway



IPC, indwelling pleural catheter.

Der er ikke evidens for at afvente effekt af systemisk onkologisk behandling på produktionen af pleuravæske (1). I samråd med pt og behandlende onkolog, kan man dog vælge at afvente effekt af systemisk onkologisk behandling af behandlingsfølsomme tumores ("Høj sensitivitet",

Tabel 1). i håb om, at MPE-produktion ophører signifikant. Tabel 1 kan guide lungelæge og onkologs tilgang mht. timing af avanceret MPE-behandling

Tabel 1: Forventede effekt på produktionen af pleuravæske af systemisk onkologisk behandling af forskellige kræftformer.		
	Eksempler på maligne diagnoser	Forventet effekt på pleuraeffusion
Høj sensitivitet (>60% chance for respons)	SCLC, germinative tumorer som eks. testis cancer, neuroendokrine tumorer med Ki67% index >20%, anaplastisk thyroidea cancer, visse lymfomer, akutte leukæmier, NSCLC med driver mutationer (EGFR og ALK) Malignt Melanom i Immunterapi	Produktion kan ophøre inden for få uger/måneder
Moderat sensitivitet (20-50% chance for respons)	NSCLC uden driver mutationer, pleuralt mesotheliom, colon cancer, mamma cancer, ovarie cancer	Reduktion af pleuravæske.

Lav sensitivitet (<20% chance for respons)	Malignt melanom uden immunterapi, renal celle cancer, pancreas cancer, sarkomer	Ingen reduktion i pleuravæske
SCLC: småcellet lungekræft NSCLC: non-småcellet lungekræft EGFR: epidermal growth factor receptor ALK: anaplastic lymphoma kinase IPC: tunneleret pleuradræn		

1.3.1 Pleurodese

Indikation:

Vælges typisk ved produktion af mindre mængde pleuravæske (under 100ml/døgn) eller tømningbehov mindre end hver 2. uge, samt fravær af *trapped lung*.

Talkum i form af *graded talc* er det mest effektive pleurodese-middel(5) og kan administreres om *slurry* (opslæmning, via pleuradræn) eller *poudrage* (forstøvning ved torakoskopi). Pleurodese-succesraten er ens(6).I Danmark udføres pleurodese fortrinsvist som talkum *slurry*.

Fordele ved pleurodese:

Definitiv løsning, når succesfuld. Metaanalyse viser at ca. ¼ får behov for reintervention efter første behandling.

Fravær af fremmedlegemer (IPC) og fri for hjælpemidler (IPC-flasker). Kan være af stor betydning for patientens kropsbillede, rejseaktivitet med mere

Økonomisk billig intervention sammenlignet med IPC

Ulemper ved pleurodese:

Omkring 25% får behov for yderligere pleura interventioner efter pleurodese(1).

Kræver indlæggelse i 3-4 dage til observation af komplikationer.

Kontraindikationer:

Svær lungeparenkym-sygdom såsom lungefibrose med højt iltkrav.

Tilstedeværelse af betydelig af *trapped lung*.

Komplikationer:

Smerter (20%), feber (14%) og åndenød (13%). Sjældent ses pneumoni, pneumothorax eller respirationssvigt(7,8).

Fremgangsmåde: Det sikres at:

- Patienten har fungerende dræn med drændiameter 12-16 Fr.

- Thoraxrøntgen med velbeliggende dræn uden resteffusion og uden betydende *trapped lung*
- Patienten er informeret og har accepteret (journalført)
- Der er udleveret patientinformation
- Patienten indlægges og der ordineres fast og p.n. smertestillende behandling med paracetamol, NSAID og morfin. (OBS: NSAID påvirker ikke pleurodese-succes(4)).

Pleurodese udføres af læge med assistance af sygeplejerske.

- Drænet afklemmes med pean og adskilles fra drænboks/drænpose
- Drænstudsen afsprittes med alkoholswabs
- Via steril Janet-sprøjte indgives 100 mg Marcain eller 200 mg Lidocain i drænet
- Der efterskylles med 20 ml isoloton NaCl. Drænet holdes afklemmt 15 min.
- 5 g sterilt talkum opslæmmes i 100 ml steril isoton NaCl og indgives i drænet via steril Janetsprøjte. Der efterskylles med steril isoton NaCl.
- Drænet afklemmes i 2 timer
- Efter 2 timer åbnes drænet og sættes til sug 10-20 cm vand.
- Der tages dagligt thoraxrøntgen og drænet seponeres efter 1-2 døgn (forventes aftagende væskeproduktion). Dog senest efter 3 døgn uafhængig af væskeproduktion.

Observation:

- Der observeres umiddelbart efter pleurodese samt efter ½ time med vitale værdier, derefter ifølge lokale instrukser.
- Smerter monitoreres og pt. opfordres til at bede om smertestillende medicin
- Dræn observeres jf. lokal instruks

- Opnået pleurodese vurderes ved UL thorax (ophør af lung sliding) og observation af dræn-output.

1.3.2 Tunneleret pleuradræn (IPC, indwelling pleura catheter)

Indikation:

Vælges typisk ved produktion af større mængde pleuravæske (over 100ml/døgn) eller tømning-behov hyppigere end hver 2. uge, samt ved betydelig trapped lung eller mislykket kemisk pleurodese(9).

Fordele ved IPC:

- Ambulant procedure
- Oftest smertefri procedure fraset anlæggelse af lokalanalgetika.
- Øjeblikkelig effekt på MPE-relaterede symptomer
- IPC kan fjernes efter spontan pleurodese (ca. 25-50% af patienter efter ca. 3-6 måneder ved daglige tømninger(10,11))

Ulemper ved IPC:

- Fremmedlegeme i kroppen
- IPC-vacuumflasker er dyre
- Evt. afhængig af hjælp til tømning

Kontraindikationer(9):

- Absolut: Koagulopati ved anlæggelse
- Relative:
 - Lokal infektion, sår, metastaser i thorax ved anlæggelsessted
 - Beskeden pleuraeffusion
 - Patient kan ikke samarbejde til proceduren og efterforløb
 - Ubehandlet pleurainfektion

Komplikationer:

- Lettere smerter ved tømning (15-40%), pleurainfektion (5%), septadannelse (4-14%), tilstoppet dræn (4%), IPC placering (1%), drænmetastase (op til 6.7%sjældent)(9,12,13).

Fremgangsmåde:

Indikation for IPC-anlæggelse stilles af speciallæge i lungemedicin i samråd med patient og

pårørende. Patienten informeres om risici og bivirkninger, patientpjece udleveres, og afhængig af lokale forhold ansøges hjemkommune om udlevering af hjælpemidler (vacuumflasker, handsker etc).

Før anlæggelse af IPC:

- Thorakal ultralydskanning ved det planlagte indstikssted for at sikre tilstrækkelig pleuravæske til sikker dræn-anlæggelse (som ved simpel pleuracentese).
- Blodprøver: Hgb, INR, thrombocytter.
- Relevant blodfortyndende medicin pauseres jf. lokal instruks.
- Patienten er informeret og har accepteret (journalført)
- Der er udleveret patientinformation
- Operatør aftaler med patienten lokalisering af IPC under hensyntagen til pleuravæske-lommer, selv-varetagelse af IPC, BH/korset eller andet som potentielt generer ved dræn-udgangsport og tunneleringen.
- Der aftales evt. fravigelse af brug af Vacuumflasker vs. PleurX-poser med ventil (f.eks. ustabil hydropneumothorax).

Anlæggelse af IPC (procedurevideo kan tilgås via denne link: [Indwelling pleural catheter insertion \(ers-education.org\)](http://ers-education.org)

- Indgrebet udføres af speciallæge, som udgangspunkt lungemediciner, som er oplært og trænet i proceduren og har tilsvarende kompetencer indenfor lungeltralydskanning (minimum svarende til EFSUMB kompetence niveau II i thorax-ultralydskanning) i forhold til ved proceduren at kunne erkende kontraindikationer for anlæggelse.
- Korrekt IPC-anlæggelse medfører øjeblikkelig udtømning af pleuravæske via drænet. Ved samtidig trapped lung udtømmes mindre mængde luft. Der kan udføres RTG thorax for at sikre korrekt IPC-beliggenhed. Ved stor luftproduktion må mistænkes iatrogen pneumothorax.
- Følgende informationer dokumenteres i patientjournal:
 - Sutur fjernes via praktiserende læge eller hjemmeplejen: Bagerste sting kan

fjernes efter 8-10 dage. De forreste sting kan fjernes efter 2-3 uger.

- Tømme-hyppigheden, mængde og tømme-modus fastlægges.
- Ved store mængder pleuravæske, forventet lang overlevelse og ønske om autopleurodese: daglig tømning(14).
- Hvis det primære ønske er symptomlindring ved forventet kort restlevetid: Tømning f.eks. hver 2. dag som kan overgå til 2 gange/uge afhængig af symptomer.
- Der tømmes oftest ca. 500 ml pleuravæske ad gangen, men der kan tømmes op til 1500 ml ved behov.
- Tømmemodus fastlægges (Vacuumflaske eller PleurX-drænpose).
- Ved problemer kontakter patienten hjemmeplejen eller egen læge. Hvis disse ikke kan hjælpe, kontaktes den enhed der har lagt drænet.

Kodning af procedurer:

- Permanent dræn – anlæggelse: KGAA10 + KQBA10C
- Permanent dræn – fjernelse: BGAX2

Kontrol efter anlæggelse af IPC:

I Danmark er der stor variation i hvorvidt der planlægges fast kontrol efter eks. 4 uger eller blot ved behov. Der er ingen evidens på dette område. Det er dog vigtigt, at patienten er tilknyttet en kompetent afdeling, såsom en etableret pleuraklinik, med hurtig adgang til en klinisk vurdering ved mistanke om komplikationer eller autopleurodese.

Fjernelse af tunneleret pleuradræn:

Indikation(10,11,14):

- Manglende patienttilfredshed (smerter, besvær mm)
- Autopleurodese: <50 ml per tømning 3 gange i træk, dræn ikke tilstoppet (efter skylleforsøg) og radiologisk ingen/lille pleuraansamling. Drænet fjernes på den enhed der har lagt drænet.

Håndtering af komplikationer:

Smerter ved tømning:

- Ses hyppigst ved trapped lung.
- Drænage hastighed reduceres ved skruelås.
- Smertestillende gives før planlagt tømning.
- Skift over til tømning med pleurX-drænpose (posen kan være på i f.eks. en times tid). Dette sikrer rolig tømning uden træk på pleura og tillader insufflation af 50-100 mL luft, hvilket lindrer smerter.

Infektion:

- Pleuravæske-D+R og podning fra dræningang og fra synligt pus.
- Hvis klinisk infektion: antibiotika (iv, hvis indlæggelseskrævende) for mistænkt empyem i 4-6 uger.
- Dræn skal skylles og sættes til konstant afløb med pose eller IPC til sug (TOPAZ)
 - Der er yderst sjældent behov for drænfjernelse pga. infektion, og dræninfection øger autopleurodese-incidens.

Septaeddannelse:

- Kan forhindres ved hyppige tømninger.
- Kan løses ved daglige drænskyl i 3 dage (kræver ofte indlæggelse af logistiske grunde).
- Fibrinolyse (tPA + DNA'se) kan gives via PleurX dræn med kun få (3-6%) og ikke-letale komplikationer(15,16).

Dræn tilstoppet:

- Drænskyl med anbefalede remedier typisk via hjemmeplejen.

IPC placering:

- Anlæggelse af ny IPC kan være nødvendig ved fortsat recidiverende pleuraeffusion.

Drænmetastase:

- Der kan sjældent opstå malign vækst langs drækanalen, oftest ved malignt mesotheliom. I samråd med onkolog overvejes stråleterapi, hvis der er smerter.

1.3.3 Kombination af tummeleret pleuradræn og pleurodese

Et enkelt randomiseret studie har undersøgt effekten af talkum-pleurodese via IPC hos patienter uden betydende trapped lung på dag 10 efter anlæggelse af IPC(10). Studiet viste en fordobling af antallet opnåede pleurodeser på dag 35 ved kombination af IPC og talkum (n=69) sammenlignet med talkum pleurodese alene (n=70) (43% vs. 23%). Et senere observationelt studie, bekræftede den gode effekt, men kun ca. halvdelen af IPC-patienter kunne tilbydes talkum pga. eks. trapped lung eller tidligere forsøg på pleurodese(17).

Talkum-pleurodese via IPC har endnu ikke vundet indpas i Danmark, men kan vælges hos selekterede patienter uden trapped lung og hvor opnåelse af pleurodese og dermed fjernelse af IPC er vigtigt for patienten.

1.4. PROGNOSTISKE VÆRKTØJER

Der er udviklet flere validerede scoringsmodeller (LENT score(3)):

<https://www.mdcalc.com/calc/4010/lent-prognostic-score-malignant-pleural-effusion>,

PROMISE score(18):

<https://www.mdcalc.com/calc/10096/promise-score-malignant-pleural-effusion>

til at forudsige overlevelsen hos patienter med MPE, samt specifikt for patienter med MPE pga. lungekræft og brystkræft (The BLESS model). Da valg af avanceret behandling er afhængig af patientens forventede overlevelse, kan disse scoringsmodeller anvendes i planlægningen af behandling. Disse værktøjer anvendes ikke rutinemæssigt i dag.

1.5. REFERENCER

- 1) Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA, Bibby AC, Blyth KG, Corcoran JP, et al. British Thoracic Society Guideline for pleural disease. *Thorax*. 2023 Jul;78(Suppl 3):s1–42.
- 2) Bodtger U, Hallifax RJ, Bodtger U, Laursen CB, Lee YCG, Maskell NA, Rahman NM, HRJ. Epidemiology: why is pleural disease becoming more common? In: *ERS Monograph Pleural Disease*. 2020. p. 1–12.
- 3) Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, Bhatnagar R, Morley AJ, Zahan-Evans N, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax [Internet]*. 2014;69(12):1098–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25100651>
- 4) Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, Wrightson JM, Stanton AE, Guhan A, 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 Jun;307(22):2383–9.
- 5) Dipper A, Jones HE, Bhatnagar R, Preston NJ, Maskell N, Clive AO. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev*. 2020 Apr;4(4):CD010529.
- 6) Bhatnagar R, Luengo-Fernandez R, Kahan BC, Rahman NM, Miller RF, Maskell NA. Thoracoscopy and talc poudrage compared with intercostal drainage and talc slurry infusion to manage malignant pleural effusion: The taps rct. *Health Technol Assess (Rockv) [Internet]*. 2020;24(26):1–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.3310/hta24260>
- 7) Thomas R, Fysh ETH, Smith NA, Lee P, Kwan BCH, Yap E, 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 - J Am Med Assoc*. 2017 Nov 21;318(19):1903–12.
- 8) Zhang W, Zhao Y, Li S, Zhao Y, Guo N, Liu B. Complications of thoracoscopic talc insufflation for the treatment of

- malignant pleural effusions: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2021;16(1):125. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01475-1>
- 9) Asciak R, Bedawi EO, Bhatnagar R, Clive AO, Hassan M, Lloyd H, et al. British Thoracic Society Clinical Statement on pleural procedures. *Thorax*. 2023 Jul;78(Suppl 3):s43–68.
 - 10) Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, Kahan BC, Stanton AE, Haris M, et al. Outpatient Talc Administration by Indwelling Pleural Catheter for Malignant Effusion. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1313–22.
 - 11) Wahidi MM, Reddy C, Yarmus L, Feller-Kopman D, Musani A, Shepherd RW, 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):1050–7.
 - 12) Lui MMS, Thomas R, Lee YCG. Complications of indwelling pleural catheter use and their management. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3(1):1–8.
 - 13) Fysh ETH, Tremblay A, Feller-Kopman D, Mishra EK, Slade M, Garske L, et al. Clinical outcomes of indwelling pleural catheter-related pleural infections: an international multicenter study. *Chest* [Internet]. 2013 Nov;144(5):1597–1602. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.12-3103>
 - 14) Muruganandan S, Azzopardi M, Fitzgerald DB, Shrestha R, Kwan BCH, Lam DCL, 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* [Internet]. 2018;6(9):671–80. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30288-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30288-1)
 - 15) Thomas R, Piccolo F, Miller D, MacEachern PR, Chee AC, Huseini T, et al. Intrapleural Fibrinolysis for the Treatment of Indwelling Pleural Catheter-Related Symptomatic Loculations: A Multicenter Observational Study. *Chest*. 2015 Sep;148(3):746–51.
 - 16) Vial MR, Ost DE, Eapen GA, Jimenez CA, Morice RC, O’Connell O, et al. Intrapleural Fibrinolytic Therapy in Patients With Nondraining Indwelling Pleural Catheters. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2016 Apr;23(2):98–105.
 - 17) Fitzgerald DB, Muruganandan S, Stanley C, Badiei A, Murray K, Read CA, et al. EPIToME (Early Pleurodesis via IPC with Talc for Malignant Effusion): Evaluation of a new management algorithm. *Eur Respir J* [Internet]. 2019 Sep 28;54(suppl 63):OA493. Available from: http://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/OA493.abstract
 - 18) Psallidas I, Kanellakis NI, Gerry S, Thézénas ML, Charles PD, Samsonova A, et al. Development and validation of response markers to predict survival and pleurodesis success in patients with malignant pleural effusion (PROMISE): a multicohort analysis. *Lancet Oncol*. 2018 Jul;19(7):930–9.