



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Aandoeningen van de pleura

Inhoudsopgave

Aandoeningen van de pleura	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Aandoeningen van de pleura	3
Plaats van echografie bij ingrepen pleura	5
Plaats punctiecytologie in diagnostiek pleuravocht	11
Plaats histologie in diagnostiek pleuravocht en pleurale verdikking	18
Moleculaire technieken versus conventionele kweek bij pleura	24
Behandeling van empyeem bij pleura	34
VATS vs drain met of zonder fibrinolytica pleura	35
Antibiotische behandeling van empyeem bij pleura	40
Waarde van alteplase/dornase bij pleura	46
Verblijfsdrain versus pleurodese	53
Randvoorwaarden medische thoracoscopie pleura	65

Startpagina - Aandoeningen van de pleura

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn gaat over de diagnostiek en de behandeling van patiënten met aandoeningen van de pleura. Er worden aanbevelingen gedaan over diagnostische ingrepen van de pleura, de diagnostiek en behandeling van pleura-empyeem, de behandeling van maligne pleuravocht en het uitvoeren van een thoracoscopie.

Specifiek komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- De plaats van echografie van de thorax bij ingrepen (pleurapunctie, drainage, drainplaatsing).
- De plaats van (herhaalde) punctiecytologie ten opzichte van histologie in de diagnostiek van patiënten met pleuravocht.
- De plaats van histologie middels VATS/thoracoscopie ten opzichte van histologie in de diagnostiek van patiënten met pleuravocht en pleurale verdikking.
- De waarde van moleculaire technieken versus conventionele kweek bij een verdenking op pleuraempyeem of een verdenking op pleuritis tuberculose.
- De plaats van drain met of zonder fibrinolytica ten opzichte van de VATS in de behandeling van empyeem.
- De antibiotische behandeling van empyeem.
- De plaats van intrapleurale toediening van alteplase en/of dornase versus pleurale drainage met of zonder streptokinase en/of urokinase bij patiënten met empyeem.
- De plaats van een verblijfsdrain ten opzichte van pleurodese bij patiënten met maligne pleuravocht met of zonder een trapped lung.
- De minimale randvoorwaarden voor het verrichten van medische thoracoscopie.

Niet-pleurale oorzaken van pleuravocht en de diagnostiek en behandeling van bilateraal pleuravocht vallen buiten deze richtlijn.

Met deze richtlijn wordt een bijdrage geleverd aan een meer eenduidige en doelgerichte behandeling van patiënten met aandoeningen van de pleura. Bovendien kunnen de, door deze richtlijn geïdentificeerde kennislacunes een aanzet geven tot wetenschappelijk onderzoek om de diagnostiek en behandeling verder te verbeteren.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met aandoeningen van de pleura.

Voor patiënten

De pleura is het vlies dat rond elk van de longen ligt en de long scheidt van de borstholte. Het vlies ligt in twee lagen om de longen heen. De ruimte tussen de lagen wordt de pleuraholte genoemd. Aandoeningen van de pleura komen vaak voor. In deze richtlijn wordt beschreven hoe een aandoening van de pleura het beste kan worden vastgesteld en/of behandeld. Zo worden er onder andere vragen beantwoord over de behandeling van een empyeem (ophoping van pus in de pleuraholte) en over de diagnostiek van (kwaadaardige) aandoeningen die zorgen voor een ophoping van vocht in de pleuraholte.

Er zal thuisartsinformatie ontwikkeld gaan worden.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor de richtlijn Aandoeningen van de pleura is genomen door de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. De richtlijn is ontwikkeld door een commissie met vertegenwoordigers vanuit de longartsen, chirurgen, artsen-microbiologie, klinisch pathologen, radiologen en nucleair geneeskundigen. De richtlijn is ter commentaar voorgelegd aan Longkanker Nederland en Patiëntenfederatie Nederland. De werkgroep heeft tussen 2016 en 2018 aan de richtlijn gewerkt.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 09-04-2019

Laatst geautoriseerd : 09-04-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Plaats van echografie bij ingrepen pleura

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van echografie van de thorax bij ingrepen (pleurapunctie, drainage, drainplaatsing, thoracoscopie) van de pleura?

Aanbeveling

Verricht echografie van de thorax voorafgaand aan pleurale ingrepen, zoals een pleurapunctie, het plaatsen van een thoraxdrain en thoracoscopie.

Inleiding

Lokaliseren van pleuravocht ten behoeve van diagnostische en therapeutische ingrepen werd tot recent voornamelijk percutoir en op basis van eerder verrichte beeldvorming (X-thorax, CT scan) gedaan. In de afgelopen decennia heeft echografie van de thorax zijn intrede gedaan in de dagelijkse praktijk. Uitvoerders van echografie van de thorax zijn voornamelijk longartsen, radiologen, intensivisten, thoraxchirurgen en internisten. Wie de echografie verricht is grotendeels afhankelijk van individuele vaardigheden, lokale gewoonten en logistieke mogelijkheden. In het algemeen wordt aangenomen dat echografisch lokaliseren van vocht nauwkeuriger is en de voorkeur geniet boven de percussie van de thorax. Echografie zou mogelijk het aantal dry-taps, complicaties en re-interventies doen afnemen. Alhoewel echografie in de praktijk dus reeds breed toegepast wordt, ontbreken een beoordeling van het wetenschappelijk bewijs en aanbevelingen van de beroepsvereniging.

Conclusies

- GRADE	Er kunnen geen conclusies worden getrokken over het effect van echografie op de uitkomstmaten kosten en pijn, aangezien data over deze uitkomstmaten ontbreekt.
Laag GRADE	Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van echografie het aantal dry-taps kan verminderen. <i>Bronnen: Kohan, 1986; Perazzo, 2013</i>
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of het gebruik van echografie het aantal complicaties vermindert. <i>Bronnen: Kohan, 1986; Perazzo, 2013; Grogan, 1990</i>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Kohan (1986) was een quasi-RCT waarin 205 patiënten, verdacht voor een pleurale effusie, participeerden. Bij alle patiënten werd een laterale decubitus röntgenfoto gemaakt en afhankelijk van het laatste nummer van de röntgenfoto werd bij de helft van de patiënten (n=102), op basis van het resultaat van de röntgenfoto en het lichamelijk onderzoek, de plaats van de pleurapunctie bepaald. Bij de andere helft van de patiënten (n=103)

werd met behulp van echografie de beste plaats voor de pleurapunctie vastgesteld. Uitkomstmaten waren het aantal dry-taps (het aantal keren dat er onvoldoende vocht voor analyse werd verkregen), het aantal complicaties en het aantal herhaalde puncties. De resultaten werden apart gepresenteerd voor patiënten met grote en kleine effusie.

Grogan (1990) was een RCT waarin de complicaties van pleurapuncties werden onderzocht. Tweeënvijftig patiënten met pleurale effusie (35% van totale aantal patiënten dat in aanmerking kwam voor de studie) namen deel aan de studie en werden geloot naar 1) pleurapunctie met een 20 gauge naald ($n=15$); 2) pleurapunctie met een 14 gauge naald met een katheter ($n=18$); of 3) echogeleide pleurapunctie met een 20 gauge naald ($n=19$). De patiënten uit de eerste twee groepen werden behandeld door zaalartsen, de patiënten geloot naar echogeleide pleurapunctie werden behandeld door arts-assistenten radiologie. Voor deze literatuursamenvatting zijn alleen de vergelijking tussen de 20 gauge naald met en zonder echo en de vergelijking tussen pleurapuncties met en zonder echo van belang, de overige vergelijkingen zijn daarom buiten beschouwing gelaten. De uitkomstmaat van deze studie was de hoeveelheid complicaties, waaronder ook de hoeveelheid pneumothoraxen, pijn en dry-taps.

Perazzo (2013) was een gerandomiseerde studie waarin 160 patiënten met pleurale effusie participeerden. Patiënten werden geloot naar pleurapunctie met plaatsbepaling met behulp van de echo en pleurapunctie zonder echo. De ingrepen werden gedaan door ervaren longartsen. De, voor deze literatuursamenvatting, relevante uitkomstmaten waren het aantal pneumothoraxen en het aantal succesvolle procedures.

Resultaten

Dry-taps

Kohan (1986) rapporteerde dry-taps bij zes patiënten in de echo groep (6/103, 6%) en 15 patiënten in de laterale decubitus röntgenfoto groep (15/102, 15%). Er zijn geen statistische analyses verricht voor de gehele groep, maar met bovenstaande gegevens kan wel het relatieve risico (RR) worden bepaald: $RR=0,40$, 95%BI: 0,16 tot 0,98. Bij patiënten met een beperkte effusie was het verschil tussen de groepen significant (echo: $n=5$, laterale decubitus röntgenfoto: $n=12$ $p<0,01$), bij patiënten met een grote effusie was dit niet het geval ($p>0,70$).

Grogan (1990) rapporteerde drie dry-taps. Bij deze drie patiënten was er geen gebruik gemaakt van de echo. Er is geen statistische analyse uitgevoerd.

In de gerandomiseerde studie van Perazzo (2013) was de pleurapunctie succesvol bij 79 van de 80 patiënten waarbij de echografie werd gebruikt (99%), en bij 72 van de 80 patiënten waarbij geen echo werd gebruikt (90%). De weergave van de resultaten is onvolledig (geen 95% betrouwbaarheidsinterval). Als wij het RR op een niet succesvolle procedure (geen vocht weggehaald) berekenen met behulp van de gepresenteerde resultaten, komen wij op het volgende resultaat: $RR=0,13$, 95%BI 0,02 tot 0,98. De echo vermindert de kans op een dry tap met een factor 0,13.

Gezien de heterogeniteit en het kleine aantal studies is besloten om de data niet te poolen.

Complicaties

Kohan (1986) rapporteerde 23 complicaties, 22 pneumothoraxen en 1 hematoom. Tien van deze complicaties hadden plaatsgevonden in de echogroep. Invullen van deze getallen geeft een RR van 0,76 (95%BI: 0,35 tot 1,66). De auteurs rapporteren dat zowel bij de patiënten met een kleine effusie als bij de patiënten met een grote effusie geen significant verschil tussen de groepen werden gevonden ($p > 0,05$).

Grogan (1990) rapporteerde complicaties bij 50% van de geïnccludeerde patiënten, waarvan er 10 (19%) als 'major' werden geclassificeerd (pneumothorax). Wanneer alleen de complicaties werden meegenomen die volgens de auteurs potentieel levensbedreigend of een verhoogd risico geven op verdere morbiditeit (pneumothorax, dry tap, inadequate tap), dan waren wel minder complicaties in de echogroep (0 van 19) dan in de groep waarbij de 20 gauge naald (5 van 15, $p = 0,01$) of de 14 gauge naald met een katheter (9 van 18, $p = 0,003$) werd gebruikt.

Met behulp van deze resultaten kunnen de RR's worden berekend voor de vergelijking tussen de echo en de 20 gauge naald conditie zonder echo: $RR = 0,07$, 95%BI=0,00 tot 1,22; en voor de vergelijking tussen de conditie met echo en de beide controlecondities: $RR = 0,06$, 95%BI= 0,00 tot 0,93.

Het aantal keer dat de procedure werd gecompliceerd door pneumothorax was niet significant verschillend tussen de groep behandeld met behulp van de echo en de groep behandeld met de 20 gauge naald, maar wel tussen de groep behandeld met behulp van de echo en de groep behandeld met de 14 gauge naald met een katheter (echo: 0 van de 19; 20 gauge injectienaald: 3 van 15 (20%), $p = 0,07$; 14 gauge naald met een katheter: 7 van de 18 (39%), $p = 0,003$). Het invullen van deze getallen levert een niet-significante RR op van 0,09 (95%BI van 0,00 tot 1,93) voor de vergelijking tussen de echo en de 20 gauge injectienaald en een niet-significante RR van 0,08 (95%BI van 0,01 tot 1,31) voor de vergelijking tussen de echo en beide controlecondities.

Perazzo (2013) rapporteerde dat er significant minder pneumothoraxen optraden na pleurapunctie met echo ($n = 1$), dan na pleurapunctie zonder echo ($n = 10$), $OR = 0,09$, 95%BI=0,005 tot 0,5, $p < 0,01$. Omgerekend komt dit overeen met een RR van 0,10 (95%CI=0,01 tot 0,76). Er werden geen gegevens over het aantal bloedingen en infecties gerapporteerd.

Gezien de heterogeniteit en het kleine aantal studies is besloten om de data niet te poolen.

Pijn

Kohan (1986) heeft geen data over pijn gerapporteerd.

Grogan (1990) rapporteerde er bij 12 patiënten sprake was van pijn tijdens de ingreep. Bij drie van deze patiënten was gebruik gemaakt van de echo. Er zijn geen statistische analyses uitgevoerd.

Perazzo (2013) rapporteerde dat de ingreep in verband met pijnklachten bij vijf patiënten vroegtijdig gestopt moest worden. Bij één van deze patiënten was er gebruik gemaakt van de echo. Er zijn geen statistische analyses verricht.

Gezien het lage totale aantal cases van pijn en de onduidelijkheid over hoe pijn is gemeten binnen de studies, is er geen (gepoold) RR berekend.

Kosten

Geen van de studies heeft data betreffende de kosten van de echo gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kosten en pijn konden niet gegradeerd worden wegens de afwezigheid of schaarsheid van data.

RCT's en quasi-RCT's beginnen hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat dry-taps is met 2 niveaus verlaagd gezien de imprecisie (brede betrouwbaarheidsintervallen, beperkte omvang studiepopulaties) en de risk of bias (onvolledige weergave van resultaten en onduidelijke allocatie concealment bij Perazzo (2013), quasi gerandomiseerde design bij Kohan, 1986). Het uiteindelijke niveau is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat complicaties is met 3 niveaus verlaagd gezien de imprecisie (brede betrouwbaarheidsintervallen, kleine aantal cases), de tegenstrijdige resultaten, de heterogeniteit in de gerapporteerde complicaties en de risk of bias in de geïncludeerde studies (inadequate manier van randomiseren bij Kohan (1986) en onduidelijk bij de andere studies). Het uiteindelijke niveau is zeer laag.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de gunstige en nadelige effecten van echografie van de thorax bij ingrepen (pleurapunctie, drainage, drainplaatsing) van de pleura?

P: patiënten met unilateraal pleuravocht;

I: echogeleide punctie/drainage/lokalisatie/karakterisering vocht;

C: geen gebruik van echo bij interventies, wel lichamelijk onderzoek en/of X-thorax;

O: dry-taps, complicaties (pneumothorax, infecties, bloeding), pijn, kosten.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte het aantal dry taps en het aantal complicaties voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en kosten en pijn voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. Als grens voor de klinisch relevante verschillen werden door de werkgroep de default grenzen van GRADE Working Group gehanteerd (een verschil van 25% in het relatief risico; Schünemann, 2013).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via Ovid) en Embase (via Embase.com) is op 6 maart 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek en observationeel onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 740 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews (gezocht in ten minste twee databases, gedetailleerde zoekstrategie beschikbaar en risk of bias beoordeling), gerandomiseerde gecontroleerd onderzoek of observationeel vergelijkend onderzoek waarin patiënten met

unilateraal pleuravocht participeerden en waarin een vergelijking werd gemaakt tussen het uitvoeren van interventies met en zonder echo. Daarnaast moest ten minste één van bovenstaande (relevante) uitkomstmaten zijn geïncorporeerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 15 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 12 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en drie studies definitief geselecteerd. Gezien de aanwezigheid van gerandomiseerde studies is besloten om de observationeel vergelijkende studies te excluseren.

Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Overwegingen

De bewijskracht voor de verschillende uitkomstmaten is laag tot zeer laag. Er zijn aanzienlijke tekortkomingen in het ontwerp van de studies, zoals achterhaalde randomisatiemethodes, en interventies die door professionals uit verschillende vakgroepen verricht werden. De studies verschillen daarnaast in de onderzochte populaties en de toegepaste methoden. Tenslotte zijn twee van de drie studies in de jaren '80/'90 van de vorige eeuw verricht, een tijd met een andere praktijkvoering en bijvoorbeeld minder geavanceerde echoapparatuur. Het is derhalve de vraag in hoeverre de resultaten van deze studies zich laten vertalen naar de huidige praktijk.

Om de zoekvraag overtuigend te kunnen beantwoorden zouden meerdere goed uitgevoerde gerandomiseerde trials verricht moeten worden met aanzienlijke steekproeven en volgende de huidige praktijkvoering. Alhoewel het verrichten van dergelijke studies relatief eenvoudig is, acht de werkgroep de kans zeer klein dat deze studies daadwerkelijk verricht zullen worden. Echografie bij pleurale ingrepen is immers op basis de eenduidige signalen uit voornamelijk cohortstudies - die niet aan de inclusiecriteria van onze literatuursamenvatting voldeden - in veel klinieken reeds geïmplementeerd. Voorbeelden van deze studies waren Diacon (2003), Duncan (2009), Mercaldi (2013) en Gorden (2010). Ondanks dat de bewijskracht laag is, is de algemene overtuiging dat het verrichten van een echo voorafgaand aan een pleurale ingreep de veiligheid bevordert. Daarnaast levert het verrichten van echografie aanvullende informatie op, bijvoorbeeld over de aanwezigheid van pleurale verdikkingen, schotvorming en deposities.

In ogenschouw nemende dat de wetenschappelijke bewijskracht laag is, maar met het oog op de veiligheid, komt de werkgroep tot de conclusie dat het verrichten van pleurale ingrepen met behulp van echografie de voorkeur geniet boven het uitvoeren van deze ingrepen zonder echografie. Elke longarts die pleurale ingrepen verricht dient dan ook bekwaam te zijn in het systematisch verrichten van echografie van de thorax.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 09-04-2019

Laatst geautoriseerd : 09-04-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Diacon AH, Brutsche MH, Solè M Accuracy of pleural puncture sites: a prospective comparison of clinical examination with ultrasound. *Chest* 2003;123:43641.
- Duncan DR, Morgenthaler TI, Ryu JH, et al. Reducing iatrogenic risk in thoracentesis: establishing best practice via experiential training in a zero-risk environment. *Chest* 2009;135:131520.
- Gordon CE, Feller-Kopman D, Balk EM, et al. Pneumothorax following thoracentesis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2010;170:3329.
- Grogan DR, Irwin RS, Channick R, et al. Complications associated with thoracentesis. A prospective, randomized study comparing three different methods. *Arch Intern Med*. 1990;150(4):873-7.
- Kohan JM, Poe RH, Israel RH, et al. Value of chest ultrasonography versus decubitus roentgenography for thoracentesis. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133(6):1124-6.
- Mercaldi CJ, Lanes SF. Ultrasound guidance decreases complications and improves the cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis. *Chest* 2013;143:5328.
- Perazzo A, Gatto P, Barlascini C, et al. Can ultrasound guidance reduce the risk of pneumothorax following thoracentesis? *J Bras Pneumol*. 2014;40(1):6-12.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.

Plaats punctiecytologie in diagnostiek pleuravocht

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van (herhaalde) cytologie ten opzichte van histologie in de diagnostiek van patiënten met pleuravocht?

Aanbeveling

Overweeg bij verdenking op maligniteit bij patiënten met pleuravocht te starten met (een) cytologische punctie(s) voor het stellen van de diagnose.

Overweeg bij verdenking op maligniteit bij patiënten met pleurale verdikkingen, waarbij er na twee cytologische puncties geen diagnose is gevonden, een histologisch biopt uit te voeren voor het stellen van de diagnose.

Inleiding

Diagnostiek van pleuravocht is vaak lastig omdat regelmatig het niet mogelijk is om met één punctaat een diagnose te stellen. De standaard is de aspiratie van pleuravocht met cytologische beoordeling. Herhaling van de punctie kan leiden tot toename van de sensitiviteit. Alternatief is een thoracoscopische procedure, waarbij onder zicht eventuele bij beeldvorming niet detecteerbare afwijkingen op de pleura of long kunnen worden gebiopteerd ten behoeve van histologie. Dit moet worden afgewogen tegen risico's van een thoracoscopische procedure en hersteltijd.

Conclusies

<p>- GRADE</p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat de diagnostische opbrengst voor de diagnose maligniteiten bij patiënten met pleuravocht varieert tussen de 30 tot 79% voor cytologie en tussen de 45 tot 90% voor biopt.</p> <p><i>Bronnen: Heidari, 2007; Koegelenberg, 2015; Kumar, 1995; Nance, 1991; Pereyra, 2013; Suri, 1991</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat de diagnostische opbrengst voor de diagnose maligniteit bij patiënten met pleuravocht varieert tussen de 81 tot 91% wanneer cytologie en biopt worden gecombineerd.</p> <p><i>Bronnen: Heidari, 2007; Koegelenberg, 2015; Nance, 1991; Suri, 1991.</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat de diagnostische opbrengst voor de diagnose tuberculose bij patiënten met pleuravocht varieert tussen de 33 tot 98% voor punctie en tussen de 49 tot 84% voor biopt.</p> <p><i>Bronnen: Heidari, 2007; Koegelenberg, 2015; Kumar, 1995; Nance, 1991; Suri, 1991.</i></p>

<p style="text-align: center;">- GRADE</p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat de diagnostische opbrengst voor de diagnose tuberculose bij patiënten met pleuravocht varieert tussen de 75 tot 97% wanneer punctie en biopt worden gecombineerd.</p> <p><i>Bronnen: Heidari, 2007; Koegelenberg, 2015; Nance, 1991.</i></p>
<p style="text-align: center;">Geen GRADE</p>	<p>Wegens het gebrek aan data is er geen conclusie mogelijk voor de vergelijking tussen herhaalde (cytologische) punctie en histologie ten aanzien van de uitkomstmaten complicaties, patiëntvoorkeuren en ligduur bij patiënten met pleuravocht.</p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

In totaal werden zes observationele studies geselecteerd. Het is belangrijk om een aantal zaken op voorhand te benoemen. Ten eerste, bij vier van de zes studies was het onduidelijk of de patiënten uni- of bilateraal pleuravocht hadden (Koegelenberg, 2015; Kumar, 1995; Nance, 1991; Suri, 1991). Bij de studie van Heidari (2007) had 95% van de patiënten unilateraal pleuravocht en 5% van de patiënten bilateraal pleuravocht. Bij de studie van Pereyra (2013) had 90,3% van de patiënten unilateraal pleuravocht en 9,7% van de patiënten bilateraal pleuravocht. Vanwege deze lage percentages bilateraal pleuravocht werden deze twee studies alsnog meegenomen. Ten tweede, is het belangrijk om op te merken dat in slechts één van de zes studies onderscheid werd gemaakt tussen patiënten met en zonder pleurale verdikking (Koegelenberg, 2015). De studie van Suri (1991) rapporteerde wel dat 7% pleurale verdikkingen hadden, maar de analyses werden niet gestratificeerd. In de andere vier studies was het onduidelijk of patiënten pleurale verdikkingen hadden of niet (Heidari, 2007; Kumar, 1995; Nance, 1991; Pereyra, 2013). Ten derde, in slechts één van de zes studies was beschreven dat het ging om patiënten die een herhaalde punctie kregen (Koegelenberg, 2015), bij de vier andere studies was dit niet beschreven (Heidari, 2007; Kumar, 1995; Nance, 1991; Pereyra, 2013). In de studie van Suri (1991) werd wel vermeld dat er herhaalde cytologie kon worden uitgevoerd, maar de resultaten werden niet gerapporteerd. Ten vierde, in twee van de zes studies was het type biopt niet gespecificeerd (Heidari, 2007; Nance, 1991). In de studie van Koegelenberg (2015) ging het om een echogeleid biopt en in de studies van Kumar (1995), Pereyra (2013) en Suri (1991) ging het om een blind (gesloten) biopt. Ten vijfde, drie studies hadden ook patiënten <18 jaar geïncludeerd (Heidari, 1997; Nance, 1991; Pereyra, 2013). De leeftijd van de deelnemers in de studie van Suri (1991) was onbekend. Als laatste moet opgemerkt worden dat in alle zes de studies de procedures van de cyto- en histopathologische onderzoeken van de samples niet of nauwelijks werden beschreven (Heidari, 2007; Koegelenberg, 2015; Kumar, 1995; Nance, 1991; Pereyra, 2013; Suri, 1991).

Heidari (2007) voerde een (vermoedelijk) retrospectieve observationele cohortstudie uit bij patiënten in Iran, die met exsudatieve pleurale effusie waren opgenomen in het ziekenhuis. In totaal werden 100 patiënten (gemiddelde leeftijd 57 (±17) jaar) geïncludeerd. Bij alle patiënten werd het pleuravocht cytologisch onderzocht. Tevens werd bij alle patiënten een pleura biopt afgenomen. De diagnostische opbrengst van cytologie en biopsie werd vergeleken voor de diagnose van maligniteiten en tuberculose.

Coegelenberg (2015) voerde een cross-sectionele observationele cohortstudie uit bij volwassen patiënten in Zuid-Afrika met exsudatieve pleurale effusie op basis van eerdere pleurapunctie. In totaal werden 100 patiënten (gemiddelde leeftijd 51,4 jaar (± 16)) geïnccludeerd, waarvan N=24 met pleurale verdikkingen en N=65 zonder pleurale verdikkingen. Elf mensen met pleural-based mass lesion worden door ons in deze literatuursamenvatting buiten beschouwing gelaten, omdat deze patiënten niet in alle gevallen een biopsie kregen. Van de N=89 mensen kreeg iedereen een echogeleide punctie op basis waarvan cytopathologisch onderzoek werd gedaan. Dit betrof dus een herhaalde punctie. Tevens ondergingen alle patiënten een echogeleide biopsie. De diagnostische opbrengst van cytologie en biopsie werd vergeleken voor de diagnose van maligniteiten en tuberculose, gestratificeerd voor patiënten met en zonder pleurale verdikkingen. Daarnaast werden de complicaties onder patiënten per test beschreven.

Kumar (1995) voerde een (vermoedelijk) retrospectieve observationele cohortstudie uit bij patiënten in India met pleurale effusie met twee jaar aan follow-up data. In totaal werden 65 patiënten (gemiddelde leeftijd niet gerapporteerd) geïnccludeerd. Bij alle patiënten werd het pleuravocht cytologisch onderzocht. Tevens ondergingen alle patiënten een gesloten pleura biopsie. De diagnostische opbrengst van cytologie en biopsie werd vergeleken voor de diagnose van maligniteiten.

Nance (1991) voerde een retrospectieve observationele cohortstudie uit bij patiënten in de Verenigde Staten bij wie een pleura biopsie en puncties waren afgenomen en die meer dan twee jaar aan follow-up data hadden. In totaal werden 385 patiënten (gemiddelde leeftijd 56 jaar (standaarddeviatie onbekend), range 4 tot 92) geïnccludeerd. Bij alle patiënten werden één of meerdere puncties van het pleuravocht afgenomen voor cytologisch onderzoek. Tegelijkertijd werden bij alle patiënten één of meerdere pleura biopsies afgenomen. De diagnostische opbrengst van cytologie en biopsie werd vergeleken voor de diagnose van maligniteiten en tuberculose.

Pereyra (2013) voerde een retrospectieve observationele cohortstudie uit bij patiënten in Spanje die een gesloten ('blind') pleura biopsie hadden ondergaan. Mensen die een echo- of CT-geleid pleura biopsie hadden ondergaan werden geëxcludeerd omdat dit niet bij het doel van de studie aansloot. In totaal werden 575 patiënten (gemiddelde leeftijd 65 jaar (± 18), range 15 tot 95) geïnccludeerd. Bij alle patiënten werden één of meerdere biopsies en een punctie afgenomen. De diagnostische opbrengst van cytologie en biopsie werd vergeleken voor de diagnose van maligniteiten.

Suri (1991) voerde een (vermoedelijk) retrospectieve observationele cohortstudie uit bij patiënten in India met pleurale effusie. In totaal werden 155 patiënten (gemiddelde leeftijd onbekend) geïnccludeerd. Zeven procent van de deelnemers had pleurale verdikkingen. Mensen met en zonder pleurale verdikking werden tezamen geanalyseerd. Bij alle patiënten werden één of meerdere puncties van het pleuravocht afgenomen voor cytologisch onderzoek. Daarnaast werden bij alle patiënten één of meerdere pleura biopsies afgenomen. De diagnostische opbrengst van cytologie en biopsie werd vergeleken voor de diagnoses maligniteiten en tuberculose.

Resultaten

Diagnostische opbrengst: diagnose maligniteit

Tabel 1 geeft een overzicht van de resultaten per studie. De diagnostische opbrengst van cytologie voor de diagnose van maligniteiten varieerde tussen 30 tot 79% (Heidari, 2007; Koegelenberg, 2015; Kumar, 1995; Nance, 1991; Pereyra, 2013; Suri, 1991). De diagnostische opbrengst van een biopt voor de diagnose van maligniteiten varieerde tussen de 45 tot 90% (Heidari, 2007; Koegelenberg, 2015; Kumar, 1995; Nance, 1991; Pereyra, 2013; Suri, 1991). De diagnostische opbrengst van gecombineerde cytologie met biopt voor de diagnose van maligniteiten varieerde tussen de 81 tot 91% (Heidari, 2007; Koegelenberg, 2015; Nance, 1991; Suri, 1991).

Tabel 1 Diagnostische opbrengst van cytologie, biopt en gecombineerde methode voor diagnose maligniteit

Studie	Cytologie	Biopt	Cytologie + biopt
Heidari (2007)	70%	54%	91%
Koegelenberg (2015)*			
- Pleurale verdikking	30%	90%	90%
- Geen verdikking	41%	89%	89%
Kumar (1995)	71%	54%	Niet bekeken
Nance (1991)	79%	45%	82%
Pereyra (2013)	69%	59%	Niet bekeken
Suri (1991)	62%	43%	81%

* In de studie door Koegelenberg (2015) gaat het in alle patiënten om herhaalde cytologie.

Diagnostische opbrengst: diagnose tuberculose

Tabel 2 geeft een overzicht van de resultaten per studie. De diagnostische opbrengst van punctie voor de diagnose tuberculose varieerde tussen 33 tot 98% (Heidari, 2007; Koegelenberg, 2015; Kumar, 1995; Nance, 1991; Suri, 1991). De diagnostische opbrengst van een biopt voor de diagnose tuberculose varieerde tussen de 49 tot 84% (Heidari, 2007; Koegelenberg, 2015; Kumar, 1995; Nance, 1991; Suri, 1991). De diagnostische opbrengst van gecombineerde punctie met biopt voor de diagnose tuberculose varieerde tussen de 75 tot 97% (Heidari, 2007; Koegelenberg, 2015; Nance, 1991).

Tabel 2 Diagnostische opbrengst van punctie, biopt en gecombineerde methode voor diagnose tuberculose

Studie	Punctie	Biopt	Punctie + biopt
Heidari (2007)	33%	70%	97%
Koegelenberg (2015)*			
- Pleurale verdikking	50%	75%	75%
- Geen verdikking	81%	84%	91%
Kumar (1995)	98%	76%	Niet bekeken
Nance (1991)	68%	49%	83%
Suri (1991)	52%	94%	Niet bekeken

* In de studie door Koegelenberg (2015) gaat het in alle patiënten om herhaalde punctie.

Complicaties

Complicaties werden alleen beschrijvend gerapporteerd en niet vergeleken tussen cytologie en biopsie.

Koegelenberg (2015) rapporteerde dat er geen complicaties waren met de puncties. Voor de biopten werden drie complicaties gerapporteerd (3,4%), waaronder milde hemoptoë (N=1), pneumothorax (zonder dat interventie nodig was (N=1)) en lokale bloeding (N=1).

Nance (1991) rapporteerde dat er zes complicaties waren met de puncties (1,6%), waaronder kleine pneumothorax (N=4) en grote pneumothorax (N=2).

Voor de biopten werden 53 complicaties gerapporteerd (13,8%), waaronder kleine pneumothorax (N=32), grote pneumothorax (N=15), hemothorax (N=3) waarvan N=2 met dood als gevolg, leverbiopt (N=2) en nierbiopt (N=1).

Pereyra (2013) gaf geen informatie over complicaties ten gevolge van thoracocentesis. Voor biopsie werden tijdens 95 handelingen (14,4%) in totaal 126 complicaties gerapporteerd, waaronder pneumothorax N=62 (9,4%) intense pijn op de borst N=37 (5,6%), vasovagale syncope N=27 (4,1%).

Patiëntvoorkeuren

Er zijn geen studies gevonden waarin de patiëntvoorkeur als uitkomstmaat is meegenomen.

Ligduur

Er zijn geen studies gevonden waarin de ligduur bij herhaalde puncties werd vergeleken met de ligduur bij een VAT's, medische thoracoscopie of CT-geleid biopt.

Bewijskracht van de literatuur

Voor het beoordelen van de bewijskracht van de literatuur bij diagnostische studies is het belangrijk dat de uitgevoerde testen worden afgezet tegen een referentietest of gouden standaard. Aangezien er in de geïncludeerde studies geen gouden standaard of referentietest beschikbaar was waarmee die de diagnostische accuratesse van punctie (+ cytologie) en biopt kon worden bepaald, is er geen GRADE beoordeling uitgevoerd over de kwaliteit van de studies.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de diagnostische waarde van herhaalde puncties en bijbehorende cytologie ten opzichte van histologie middels VATS/medische thoracoscopie of CT-geleid biopt bij patiënten met pleuravocht?

P: patiënten met pleuravocht;

I: cytologie;

C: histologie middels VATS, medische thoracoscopie, CT-geleid biopt;

O: diagnostische accuratesse, complicaties, patiëntvoorkeuren, ligduur.

Diagnostische eigenschappen

De diagnostische eigenschappen van een test geven aan in welke mate een test in staat is om een ziekte aan te tonen. Hiervoor wordt de test vergeleken met een referentietest of gouden standaard. De werkgroep definieerde niet a priori een referentietest, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. Het was daarbij van belang dat de referentietest bij elke patiënt was afgenomen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte diagnostische accuratesse en complicaties voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en patiëntvoorkeuren en ligduur voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline (via OVID) is op 22 mei 2017 met relevante zoektermen gezocht naar diagnostische studies die tot op dat moment waren gepubliceerd. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 390 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: Diagnostische studie waarin een vergelijking werd gemaakt tussen de resultaten van cytologie en histologie middels VATS/medische thoracoscopie of een CT-geleid biopt bij patiënten met unilateraal pleuravocht. Daarnaast moest één van de bovenstaande uitkomstmaten zijn geïnccludeerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 26 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 20 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en zes studies definitief geselecteerd.

Zes onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

In de geïnccludeerde studies was helaas geen gouden standaard of referentietest opgenomen waarmee de diagnostische accuratesse van punctie (+ cytologie) en biopt kon worden bepaald. Daardoor kan de diagnostische accuratesse (sensitiviteit/specificiteit) niet gerapporteerd worden, en wordt hier alleen de diagnostische opbrengst (oftewel percentage positieven) van de punctie (+cytologie) en biopt gerapporteerd. De literatuursamenvatting is daarmee beschrijvend van aard.

Overwegingen

Er zijn slechts zes onderzoeken van zeer lage kwaliteit gevonden die hebben gekeken naar de diagnostische opbrengst van cytologie ten opzichte van histologie middels biopt bij mensen met pleuravocht. Er werden geen studies gevonden die naar andere uitkomstmaten keken, zoals patiëntvoorkeuren of ligduur. Complicaties werden alleen beschrijvend gerapporteerd.

In het algemeen kan echter worden verondersteld dat een punctie voor de patiënt minder ingrijpend is dan een biopt. Daarnaast heeft een punctie tevens therapeutische waarde in geval van ontlasting van grotere

hoeveelheden pleuravocht, dit in tegenstelling tot het nemen van een biopt. Redelijkerwijs zou derhalve, vanuit het patiëntenperspectief, doorgaans een punctie initieel de voorkeur verdienen.

Er zijn geen relevante vergelijkende studies gevonden waarin het aantal puncties dat dient te worden uitgevoerd bij uitblijven van een classificerende diagnose met behulp van cytologie alvorens naar een biopt wordt overgegaan, is onderzocht. In een retrospectieve, single-center studie van Garcia (1994) was de diagnostische opbrengst van meer dan twee keer prikken echter beperkt. De eerste punctie gaf een diagnostische opbrengst van 65%, de tweede een aanvullende 27% en de derde slechts 5%. Meer dan twee keer puncteren ten behoeve van cytologie is derhalve mogelijk van beperkte meerwaarde met betrekking tot de diagnostische opbrengst, maar kan uiteraard wel van therapeutisch nut zijn.

Na (herhaalde) punctie zonder diagnose kan een (CT-geleid) biopt worden overwogen, aangezien het erop lijkt dat een biopt in 10 tot 20% van gevallen alsnog een diagnose oplevert. Hierbij dient echter te worden opgemerkt dat de werkwijze van puncteren en biopteren in de verschillende studies niet werd vermeld, hetgeen tot een onderschatting van de sensitiviteit van de hedendaagse beeldvorming gestuurde biopt zou kunnen leiden. Hoewel we hier geen literatuur voor hebben gevonden, is het ook waarschijnlijk dat de diagnostische opbrengst afhankelijk is van het type maligniteit (Loveland, 2018).

Ten aanzien van de kosten kan worden verondersteld dat deze lager liggen bij punctiecytologie, door de (1) techniek van de ingreep, (2) de benodigde bewerking van het materiaal en (3) het lagere aantal complicaties (mits echogeleid uitgevoerd).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 09-04-2019

Laatst geautoriseerd : 09-04-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Garcia LW, Ducatman BS, Wang HH. The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy. *Mod Pathol.* 1994 Aug;7(6):665-8. PubMed PMID: 7991525.
- Heidari B, Bijani K, Eissazadeh M, et al. Exudative pleural effusion: effectiveness of pleural fluid analysis and pleural biopsy. *East Mediterr Health J.* 2007;13(4):765-73.
- Koegelenberg CF, Irusen EM, von Groote-Bidlingmaier F, et al. The utility of ultrasound-guided thoracentesis and pleural biopsy in undiagnosed pleural exudates. *Thorax.* 2015;70(10):995-7.
- Kumar ND, Bhatia A, Misra K, et al. Comparison of pleural fluid cytology and pleural biopsy in the evaluation of pleural effusion. *J Indian Med Assoc.* 1995;93(8):307-9.
- Nance KV, Shermer RW, Askin FB. Diagnostic efficacy of pleural biopsy as compared with that of pleural fluid examination. *Mod Pathol.* 1991;4(3):320-4.
- Pereyra MF, San-Jose E, Ferreira L, et al. Role of blind closed pleural biopsy in the management of pleural exudates. *Can Respir J.* 2013;20(5):362-6.
- Suri JC, Goel A, Gupta DK, et al. Role of serial pleural biopsies in the diagnosis of pleural effusions. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 1991;33(2):63-7.

Plaats histologie in diagnostiek pleuravocht en pleurale verdikking

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van histologie middels VATS/thoracoscopie ten opzichte van histologie middels CT-geleid biopt in de diagnostiek van patiënten met pleuravocht en pleurale verdikking?

Aanbeveling

Overweeg in eerste instantie om een CT-geleid biopt te verrichten in plaats van een VATS of medische thoracoscopie bij patiënten met pleuravocht, met een pleurale verdikking en een verdenking op maligniteit.

Inleiding

Cytologie van pleuravocht geeft helaas niet altijd een diagnose. In dit geval wordt vaak gekozen om via histologie een diagnose te verkrijgen. Methodes die hiervoor vaak gebruikt worden zijn VATS en medische thoracoscopie. Als alternatief wordt echter regelmatig een CT-geleid biopt afgenomen. Het is de vraag welke methode de voorkeur geniet. In deze module wordt daarom de diagnostische waarde van VATS/medische thoracoscopie vergeleken met die van CT-geleid biopt. Daarnaast wordt er onderzocht of er verschillen bestaan tussen deze twee technieken met betrekking tot complicaties, kosten en patiëntvoorkeuren.

Conclusies

- GRADE	De diagnostische opbrengst van medische thoracoscopie varieerde tussen 88% tot 100%. De diagnostische opbrengst van CT-geleid biopt varieerde tussen 80% tot 93%. <i>Bronnen: Mentintas, 2010</i>
- GRADE	Wegens het gebrek aan data is er geen conclusie mogelijk voor de vergelijking tussen medische thoracoscopie en CT-geleid biopt ten aanzien van de uitkomstmaten complicaties, patiëntvoorkeuren, kosten en ligduur bij patiënten met pleuravocht.
- GRADE	Wegens het gebrek aan data is er geen conclusie mogelijk voor de vergelijking tussen VATS en CT-geleid biopt met betrekking tot overlap in diagnostische opbrengst, complicaties, patiëntvoorkeuren, kosten en ligduur bij patiënten met pleuravocht.

Samenvatting literatuur

Vergelijking 1. Histologie middels medische thoracoscopie versus histologie middels CT-geleid biopt
Mentintas (2010) voerde een randomized controlled trial (RCT) uit om de sensitiviteit van medische thoracoscopie te vergelijken met CT-geleid biopt. Volwassen patiënten die een exsudatieve pleurale effusie hadden, waarvoor geen diagnose kon worden vastgesteld via cytologie waren geschikt voor deelname. In totaal werden 124 mensen geïncludeerd. Alvorens de deelnemers gerandomiseerd werden in een van de twee

groepen, ondergingen alle deelnemers een CT-thorax met toediening van intraveneus contrast. Na randomisatie zaten er 62 mensen in de thoracoscopiegroep (interventiegroep; gemiddelde leeftijd 61,1 (SD 14,3) jaar) en 62 in de CT-geleid bioptgroep (controlegroep; gemiddelde leeftijd 60,8 (SD 14,8) jaar).

De resultaten van patiënten met benigne asbest pleuritis, reumatoïde pleuritis, paramaligne pleurale effusie of pleurale effusie door een virale infectie of radiotherapie werden buiten beschouwing gelaten door de auteurs. Deze beslissing was op basis van directe observatie van de pleura en omdat er een aanzienlijke follow-up nodig was voor het vaststellen van de diagnose. Na de exclusie van deze patiënten bleven er 51 deelnemers in de interventiegroep en 48 deelnemers in de controlegroep over voor evaluatie. Pleurale verdikkingen waren aanwezig bij 94% in de interventiegroep en 98% in de controlegroep. Andere karakteristieken van deze groep werden niet beschreven.

Resultaten

Diagnostische opbrengst

Tabel 1 geeft een overzicht van de resultaten uit de studie van Mentintas (2010) over de diagnostische opbrengst van thoracoscopie vergeleken met CT-geleid biopt. Beide methoden hadden een hoge diagnostische opbrengst voor de respectievelijke diagnoses, variërend van 80 tot 100% sensitiviteit. De opbrengst van de methoden verschilden niet van elkaar, de p-waarde van de vergelijking was in alle gevallen >0,05.

Tabel 1. Diagnostische opbrengst van thoracoscopie vergeleken met CT-geleid biopt voor verschillende diagnoses, zoals gerapporteerd in de studie van Mentintas (2010)

Diagnose	Thoracoscopie	CT-geleid biopt	P-waarde
Alle maligniteiten	95,2% (40/42)	86,8% (33/38)	0,184
<i>Maligne mesothelioom</i>	94% (17/18)	80% (12/15)	0,308
<i>Maligne pleurale effusie veroorzaakt door longkanker</i>	100% (14/14)	93% (14/15)	1,000
<i>Pleurale metastasen door kanker in andere organen</i>	88% (7/8)	90% (9/10)	1,000
Tuberculose pleuritis	90% (9/10)	89% (8/9)	1,000

Patiëntvoorkeuren

Er zijn geen studies gevonden waarin de patiëntvoorkeur als uitkomstmaat is meegenomen.

Complicaties

Tabel 2 beschrijft het aantal complicaties dat optrad bij thoracoscopie vergeleken met CT-geleid biopt zoals gerapporteerd in de studie van Mentintas (2010). De resultaten werden alleen beschrijvend gerapporteerd, de auteurs concludeerden dat "het aantal complicaties laag en acceptabel was". Het aantal complicaties werd niet vergeleken tussen thoracoscopie en CT-geleid biopt.

Tabel 2 Het aantal complicaties bij thoracoscopie vergeleken met CT-geleid biopt, zoals gerapporteerd in de studie van Mentintas (2010).

Complicaties	Thoracoscopie (N=62)	CT-geleid biopt (N=62)
Kleine bloeding	2 (3,2%)	2 (3,2%)
Grote bloeding ^a	0 (0%)	1 (1,6%)
Hypotensie	3 (4,8%)	4 (6,5%)
Vasovagale reactie	0 (0%)	1 (1,6%)
Pijn ^b	4 (6,5%)	3 (4,8%)
Koorts	2 (3,2%)	0 (0%)
Subcutaan emfyseem	10 (16,1%)	0 (0%)
Persistent luchtlek ^c	2 (3,2%)	0 (0%)
Pneumothorax	0 (0%)	1 (1,6%)
Oedeem	0 (0%)	2 (3,2%)
Wondinfectie ^d	1 (1,6%)	0 (0%)
Misselijkheid	1 (1,6%)	0 (0%)

Toelichting: a) Bloeding die thoracostomie via buis en bloedtransfusie vereist; b) Pijn die aanvullende analgetica vereist; c) Lekken van lucht >3 dagen; d) Infectie beperkt tot verwond gebied, wat volledig geneest met antibiotica.

Kosten

Er zijn geen studies gevonden waarin kosten als uitkomstmaat zijn meegenomen.

Ligduur

Er zijn geen studies gevonden waarin ligduur als uitkomstmaat is meegenomen.

Vergelijking 2: Histologie middels VATS versus histologie middels CT-geleid biopt

Er zijn geen studies gevonden waarin een vergelijking is gemaakt tussen histologie middels VATS en histologie middels CT-geleid biopt.

Bewijskracht van de literatuur

Voor het beoordelen van de bewijskracht van de literatuur bij diagnostische studies is het belangrijk dat de uitgevoerde testen worden afgezet tegen een referentietest of gouden standaard. Aangezien er in de Mentintas, 2010 geen gouden standaard of referentietest was opgenomen waarmee de diagnostische accuratesse van medische thoracoscopie en CT-geleid biopt kon worden bepaald, is er geen GRADE beoordeling uitgevoerd over de kwaliteit van de studies.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de diagnostische waarde van histologie middels VATS/medische thoracoscopie ten opzichte van histologie middels CT-geleid biopt in patiënten met pleuravocht en pleurale verdikking?

- P: patiënten met pleuravocht en pleurale verdikking;
I: histologie middels VATS/medische thoracoscopie;
C: histologie middels CT-geleid biopt;
O: diagnostische opbrengst, complicaties, kosten, ligduur, patiëntvoorkeuren.

Diagnostische eigenschappen

Bij diagnostische studies is het belangrijk dat de uitgevoerde testen worden afgezet tegen een referentietest of gouden standaard. In deze vraag zou de standaardtest histologie middels VATS zijn. In studies waarin de VATS niet is uitgevoerd bij alle patiënten, is het niet mogelijk om de diagnostische accuratesse te controleren. Om die reden kan bij de vergelijking tussen histologie middels medische thoracoscopie en histologie middels CT-geleid biopt, alleen de diagnostische opbrengst (oftewel percentage positieven) van beide interventies worden bepaald. Gezien het ontbreken van de referentietest is de literatuursamenvatting voor deze vergelijking beschrijvend van aard.

Voor de vergelijking histologie middels VATS versus histologie middels CT-geleid biopt kan alleen, aangezien VATS gezien wordt als de referentietest, de overlap in diagnostische opbrengst worden bepaald.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de volgende uitkomstmaten cruciaal: diagnostische opbrengst en complicaties.

De werkgroep achtte de volgende uitkomstmaten voor de besluitvorming belangrijk: kosten, ligduur en patiëntvoorkeur.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) is op 21 augustus 2017 met relevante zoektermen gezocht naar diagnostische studies die tot op dat moment waren gepubliceerd. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 268 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: Diagnostische studies waarin de waarde van histologie middels VATS/thoracoscopie ten opzichte van histologie middels CT-geleid biopt in patiënten met pleuravocht en pleurale verdikking was onderzocht. Daarnaast moest één van de bovenstaande uitkomstmaten zijn geïncorporeerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 11 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 10 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 1 studie definitief geselecteerd.

Eén onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabel.

Overwegingen

Aangezien er in de geïncludeerde studie geen gouden standaard of referentietest was opgenomen waarmee de diagnostische accuratesse van medische thoracoscopie en CT-geleid biopt kon worden bepaald, kan de bewijskracht niet gegradeerd worden. Tevens is er geen literatuur beschikbaar waarin VATS wordt vergeleken met CT-geleid biopt.

In de studie van Mentintas (2010) is een vergelijking tussen medische thoracoscopie en CT-geleid biopt voor de uitkomstmaat diagnostische opbrengst gemaakt. In deze studie participeerden patiënten waarbij, middels cytologie, geen diagnose van het pleuravocht was verkregen. Men trachtte vervolgens via histologie, middels medische thoracoscopie of CT-geleid biopt, een diagnose te verkrijgen. In deze studie vond men een iets betere diagnostische opbrengst voor medische thoracoscopie dan voor CT-geleid biopt, echter was het verschil tussen de twee technieken niet significant. Een belangrijke kanttekening die bij deze studie gemaakt moet worden is het gebruik van de Abram's naald. Een pleurabiopt met behulp van de Abrams naald kan zinvol zijn bij patiënten met een diffuse pleurale verdikking en pleuravocht bij wie een CT-geleide biopt technisch niet uitvoerbaar is vanwege onvoldoende massa en een thoracoscopie gecontra-indiceerd is of moeilijk te organiseren. Tegenwoordig wordt er echter vrijwel uitsluitend gebruik gemaakt wordt van tru-cut naalden. Er zijn geen prospectieve studies gepubliceerd waarin de Abram's techniek vergeleken werd met de tru-cut techniek. Een retrospectieve studie toonde een vergelijkbare sensitiviteit voor beide technieken (Sivakumar, 2016).

Er zijn geen studies gevonden die de cruciale uitkomstmaat complicaties hebben onderzocht. Mentintas (2010) beschrijft wel de complicaties (tabel 2), maar maakt geen vergelijking; hieruit kunnen dus geen conclusies worden getrokken.

Er zijn geen studies gevonden die de door de werkgroep voor besluitvorming belangrijke uitkomstmaten worden geacht te weten: kosten, ligduur, patiëntvoorkeur. Het lijkt echter aannemelijk dat een minder invasieve poliklinische ingreep, zijnde CT-geleid biopt, minder tijd kost, geen ligduur heeft en een kostenverlagend effect heeft. Het is dan ook aannemelijk, mede gezien uitkomst met betrekking tot de diagnostische meerwaarde in Mentintas (2010), dat CT-geleid biopt een serieus alternatief is voor een medische thoracoscopie. We verwachten ook dat de meeste patiënten de voorkeur aan deze ingreep (CT-geleid biopt) zullen geven.

Wanneer het doel is om alleen histologisch materiaal uit pleuravocht met pleurale verdikking te verkrijgen (dus geen combinatie van diagnostische en therapeutische VATS/medische thoracoscopie), geniet CT-geleid biopteren de voorkeur boven VATS of medische thoracoscopie. Belangrijke overwegingen hierbij zijn de lagere kosten en kortere ligduur bij een vergelijkbare opbrengst.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 09-04-2019

Laatst geautoriseerd : 09-04-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Metintas M, Ak G, Dundar E, et al. Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest*. 2010 Jun;137(6):1362-8. doi: 10.1378/chest.09-0884. Epub 2010 Feb 12. PubMed PMID: 20154079.

Sivakumar P, Jayaram D, Rao D, Dhileepan V, Ahmed I, Ahmed L. Ultrasound-guided Abrams pleural biopsy vs CT-guided tru-cut pleural biopsy in malignant pleural disease, a 3-year follow-up study. *Lung*. 2016;194:911-6.

Moleculaire technieken versus conventionele kweek bij pleura

Uitgangsvraag

De uitgangsvraag omvat de volgende twee deelvragen

1. Wat is de waarde van moleculaire diagnostiek ten opzichte van conventionele diagnostiek (bacteriële kweek) bij een verdenking op pleuraempyeem?
2. Wat is de waarde van moleculaire diagnostiek ten opzichte van conventionele diagnostiek (bacteriële kweek) bij een verdenking op pleuritis tuberculosa?

Aanbeveling

Stuur bij verdenking op pleuraempyeem ten minste 1 mL vocht in voor een banale kweek naar het medisch microbiologisch laboratorium.

Overweeg bij verdenking op pleuraempyeem een target-specifieke PCR bij het negatief blijven van de bacteriële kweek.

Vraag bij verdenking tuberculose zowel een kweek als een PCR aan.

Inleiding

Bij (verdenking) pleuraempyeem wordt er pleuravocht afgenomen voor diagnostiek. Onduidelijk is wat de sensitiviteit is van een bacteriële kweek versus moleculaire technieken. Er bestaat praktijkvariatie in volume en afname van het aantal kweken.

Conclusies

- GRADE	Het verschil in diagnostische opbrengst tussen conventionele kweek en moleculaire/DNA technieken voor de detectie van de verwekker van bacterieel pleuraempyeem is uiteenlopend (van een 12% lagere opbrengst tot 64% hogere opbrengst).
- GRADE	Bij een banaal pleuraempyeem verhoogt specifieke PCR de opbrengst; voor aspecifieke PCR is geen meerwaarde aangetoond.
- GRADE	In een laag endemisch gebied voor tuberculose is de opbrengst van zowel conventionele kweek als moleculaire/DNA technieken zeer laag. PCR lijkt een min of meer vergelijkbare diagnostische opbrengst te hebben.
- GRADE	Er kunnen met betrekking tot de uitkomstmaten kosten, winst in behandeldagen door tijd tot diagnose, en overleving, wegens het ontbreken van data geen conclusies worden getrokken over de waarde van moleculaire/DNA technieken ten opzichte van conventionele kweek. Dit geldt voor het banale bacteriële pleuraempyeem en pleuritis tuberculosa.

Samenvatting literatuur

Banaal pleuraempyeem

Beschrijving studies

In 10 studies werd de detectie van de bacteriële verwekker van pleuravocht in kweek vergeleken met een moleculaire techniek (brede PCR gericht op het 16S-ribosomale eiwit eventueel gevolgd door sequence analyse, species-specifieke PCR of Xpert assay) (Krenke, 2016; Wu, 2015; Menezes-Martins, 2005; Marimon, 2015; Pernica, 2014; Blaschke, 2013; Strachan, 2011; Insa, 2012; Kawanami, 2011; Saglani, 2005). In totaal werden in deze studies 736 samples getest middels beide technieken. Tabel 1 geeft hier een overzicht van en verdere studiedetails zijn beschreven in de evidence-tabellen.

Resultaten

De diagnostische opbrengst van pleuravocht analyse middels kweek en moleculaire technieken werd vergeleken in alle 10 geselecteerde artikelen. In deze studies werden kinderen of volwassenen geïnccludeerd met een klinische verdenking op pneumonie, empyeem of parapneumonische effusie. De diagnostische opbrengst middels conventionele kweek in deze studies varieerde van 10% tot 55%. Hierbij moet opgemerkt worden dat in de studie van Pernica (2014) ook bloedkweken en daarin gekweekte relevante micro-organismen mee genomen werden in de eindanalyse. De diagnostische opbrengst middels 'brede' 16-S PCR techniek varieerde van 12% tot 82%. In alle studies, met uitzondering van de studie van Blaschke (2013), werd middels DNA detectie een hogere detectie van de bacteriële oorzaak gevonden. Opvallend daarbij is dat in de studies waar PCR gebruikt werd met een species-specifiek target, er in een hoger aantal gevallen een verwekker geïdentificeerd werd. Het verschil in diagnostische opbrengst tussen de kweek en moleculaire techniek varieerde van een 12% lagere opbrengst tot 64% hogere opbrengst middels de PCR techniek (zowel brede PCR als species-specifiek).

In 4 studies werd beschreven in hoeveel procent van de gevallen met beide methoden dezelfde uitkomsten werden gevonden (overeenkomst of correlatie) (Wu, 2015; Insa, 2012; Kawanami, 2011; Saglani, 2005). De overeenkomst tussen de methodieken varieerde van 44% tot 93%.

De variatie in de gerapporteerde opbrengsten in deze studies kan worden toegeschreven aan verschillen tussen de studiepopulaties en designs, almede het analyseprotocol, de timing van de studies en het gebruik van antibiotica tijdens pleuravocht sample collectie.

Tabel 1 Diagnostische opbrengst en overeenstemming tussen moleculaire en conventionele kweek technieken voor het vaststellen van bacterieel pleuraempyeem.

Auteur, jaartal	Patiënt populatie	Technieken	Diagnostische opbrengst/ Overeenstemming
Krenke, 2016	N=64 kinderen met parapneumonische effusie of pleuraempyeem gecompliceerde <i>community-acquired</i> pneumonie	<ul style="list-style-type: none"> • Kweek • Species-specifieke PCR (6 pathogenen) 	<i>Diagnostische opbrengst</i> Kweek: 17.2% (11/64) Species-specifieke PCR: 45.3% (29/64) <i>Overeenstemming</i> NA

Wu, 2015	N=180 kinderen met klinische verdenking op bacteriële pneumonie en empyeem	<ul style="list-style-type: none"> • Kweek • 16S PCR (14 pathogenen) 	<i>Diagnostische opbrengst</i> Kweek: 11.7% (21/180) 16S-PCR: 17.8% (32/180) <i>Overeenstemming</i> 93% (167/180)
Marimón, 2015	N=60 patiënten (kinderen en volwassenen) met <i>community acquired</i> pneumonie	<ul style="list-style-type: none"> • Kweek • Species-specifieke PCR (7 pathogenen) • <i>LytA</i> PCR • <i>Ply</i> PCR 	<i>Diagnostische opbrengst</i> Kweek: 10% (6/60) Species-specifieke PCR: 53.3% (33/60)* <i>LytA</i> PCR: 48.3% (30/60) <i>Ply</i> PCR: 46.7% (28/60) *1 <i>false-positive result, not counted in the percentage.</i> <i>Overeenstemming</i> NA
Pernica, 2014	N=56 kinderen met de diagnose <i>complicated</i> pneumonie, empyeem of parapneumonische effusie	<ul style="list-style-type: none"> • Kweek • Species-specifieke PCR (5 pathogenen) 	<i>Diagnostische opbrengst</i> Kweek: 25% (14/56) Species-specifieke PCR: 82% (46/56) <i>Overeenstemming:</i> NA
Blaschke, 2013	N=25 kinderen en adolescenten opgenomen met <i>complicated</i> pneumonie	<ul style="list-style-type: none"> • Kweek • 16S PCR • Species-specifieke PCR 9 (7 pathogenen) 	<i>Diagnostische opbrengst</i> Kweek: 24% (5/25) 16S PCR: 12% (3/25) Species-specifieke PCR: 88% (22/25)* * <i>identificatie van tenminste 1 pathogeen</i> <i>Overeenstemming:</i> NA
Insa, 2012	N=82 samples van patiënten (kinderen en volwassenen) met mogelijk geïnfecteerde bacteriële pleuraempyem	<ul style="list-style-type: none"> • Kweek • 16S-PCR 	<i>Diagnostische opbrengst</i> Kweek: 54.9% (45/82) 16S PCR: 81.7% (67/82) <i>Overeenstemming</i> 67% (55/82)

Strachan, 2011	N=174 kinderen met empyeem	<ul style="list-style-type: none"> • Kweek • Species-specifieke PCR (11 pathogenen) 	<i>Diagnostische opbrengst</i> Kweek: 33% (53/160) Species specifieke PCR: 64% (93/145) <i>Overeenstemming</i> NA
Kawanami, 2011	N=26 febrile volwassen patiënten (>37.5°C) met hemipleurale effusie	<ul style="list-style-type: none"> • Kweek • 16S PCR (20 pathogenen) 	<i>Diagnostische opbrengst</i> Kweek: 42.3% (11/26) PCR: 61.5% (16/26) <i>Overeenstemming</i> 84.6% (21/26)
Saglani, 2005	N=32 kinderen en adolescenten met empyeem	<ul style="list-style-type: none"> • Kweek • 16S PCR 	<i>Diagnostische opbrengst</i> Kweek: 18.8% (6/32) 16S PCR: 68.8% (22/32) <i>Overeenstemming</i> 43.8% (14/32)
Menezes-Martins, 2005	N=37 kinderen met een klinische of radiologische diagnose pneumonie, geassocieerd met pleurale effusie	<ul style="list-style-type: none"> • Kweek • Species specifieke PCR (4 pathogenen) 	<i>Diagnostische opbrengst</i> Kweek: 18.9% (7/37) Species specifieke PCR: 67.6% (25/37) <i>Overeenstemming</i> NA

Bewijskracht van de literatuur

Voor het beoordelen van de bewijskracht van de literatuur bij diagnostische studies is het belangrijk dat de uitgevoerde testen worden afgezet tegen een referentietest of gouden standaard. Omdat er geen gouden standaard of referentietest beschikbaar is die de diagnostische accuratesse van de kweek kan controleren, is er geen GRADE beoordeling uitgevoerd over de kwaliteit van de studies.

Tuberculose

Beschrijving studies

In 3 studies werd kweek vergeleken met een Xpert assay voor het vaststellen van tuberculose geassocieerde pleuraempyem (Porcel, 2013; Tortoli, 2012; Hillemann, 2011). De Xpert assay is een commercieel systeem voor snelle DNA detectie door middel van PCR.

In totaal werden in deze studies 476 pleuravocht samples getest middels beide technieken. Tabel 2 geeft hier een overzicht van en verdere studiedetails zijn beschreven in de evidence-tabellen.

Resultaten

De diagnostische opbrengst voor het vaststellen van tuberculose geassocieerd pleuraempyeem middels kweek versus Xpert analyse werd gerapporteerd in alle 3 geselecteerde artikelen. De diagnostische opbrengst middels conventionele kweek in deze studies varieerde van 0% tot 16%. De diagnostische opbrengst middels Xpert analyse varieerde van 2% tot 16%.

In 2 studies werd beschreven in hoeveel procent van de gevallen met beide methoden dezelfde uitkomsten werden gevonden (overeenkomst of correlatie) (Porcel, 2013; Tortoli, 2012). De overeenkomst tussen de methodieken varieerde van 81% tot 96%.

De variatie in de gerapporteerde opbrengsten in deze studies kan worden toegeschreven aan verschillen tussen de studiepopulaties en designs.

Tabel 2 Diagnostische opbrengst en overeenstemming tussen moleculaire en conventionele kweek technieken voor het vaststellen van tuberculose geassocieerd pleuraempyeem.

Auteur, jaartal	Patiënt populatie	Technieken	Diagnostische opbrengst/ Overeenstemming
Porcel, 2013	N=33 patiënten met recente diagnose tuberculeuze pleuritis	<ul style="list-style-type: none"> • Kweek • Xpert MTB/RIF assay 	<i>Diagnostische opbrengst</i> Kweek: 15.6% (5/32)* Xpert: 15.6% (5/32)* *1 missing <i>Overeenstemming</i> 81.3% (26/32)
Tortoli, 2012	N=1068 patiënten, waarvan 330 pleuravocht samples geanalyseerd voor diagnosestelling extrapulmonale tuberculose	<ul style="list-style-type: none"> • Kweek • Xpert assay 	<i>Diagnostische opbrengst</i> Kweek: 4.5% (15/330) Xpert: 2.4% (8/330) <i>Overeenstemming</i> 96% (317/330)
Hillemann, 2011	N=113 pleuravocht samples van patiënten met klinische verdenking op <i>M. tuberculosis</i> of niet-tuberculeuze mycobacteriën	<ul style="list-style-type: none"> • Kweek • Xpert assay 	<i>Diagnostische opbrengst</i> Kweek: 0% (0/111)* Xpert: 2.8% (3/106)* *missings: 7 Xpert, 2 door contaminatie kweek <i>Overeenstemming</i> NA

Bewijskracht van de literatuur

Voor het beoordelen van de bewijskracht van de literatuur bij diagnostische studies is het belangrijk dat de uitgevoerde testen worden afgezet tegen een referentietest of gouden standaard. Omdat er geen gouden standaard of referentietest beschikbaar is die de diagnostische accuratesse van de kweek kan controleren, is er geen GRADE beoordeling uitgevoerd over de kwaliteit van de studies.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvragen te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de diagnostische opbrengst van moleculaire diagnostiek ten opzichte van conventionele diagnostiek (bacteriële kweek) om de bacteriële oorzaak van pleuraempyeem te vinden of pleuritis tuberculose aan te tonen?

P: patiënten met unilateraal pleuravocht;

I: moleculaire technieken/DNA detectie;

C: conventionele kweek/bacteriële kweek/mycobacteriële kweek/banale kweek;

O: diagnose ja/nee, kosten (voor de test), winst in behandeldagen door tijd tot diagnose, overleving

Diagnostische eigenschappen

De diagnostische eigenschappen van een test geven aan in welke mate een test in staat is om een ziekte aan te tonen. Hiervoor wordt de test vergeleken met een referentietest of gouden standaard. Vanwege het ontbreken van een geschikte referentietest of gouden standaard in het aantonen van de bacteriële verwekker van een pleuraempyeem, zal de diagnostische accuratesse (sensitiviteit/specificiteit) van de moleculaire technieken niet gerapporteerd kunnen worden. Om die reden wordt de diagnostische opbrengst (oftewel percentage positieven) en het percentage overeenstemming (overeenstemming in zowel positieve als negatieve uitslag) van de moleculaire en kweek techniek gerapporteerd. De literatuursamenvatting is daarmee beschrijvend van aard.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte een diagnose Ja/Nee een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en de overige uitkomstmaten voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline (via OVID) is op 16 maart 2017 met relevante zoektermen gezocht naar diagnostische studies gepubliceerd vanaf 1990. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 497 treffers op. Studies waarin zowel de diagnostische opbrengst van de moleculaire technieken/DNA detectie als conventionele kweek/bacteriële kweek/mycobacteriële kweek/banale kweek werd onderzocht bij patiënten met unilateraal pleuravocht, werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische reviews van diagnostische studies/ diagnostische studies;
- groepsgrootte van ≥ 20 patiënten;
- westerse populatie voor de beschrijving van tuberculose patiënten.

Tevens werd voorafgaand aan de titel en abstract selectie besloten om studies gepubliceerd vóór 2002 te excluseren omdat de PCR-techniek voor deze datum nog niet volgens de huidige standaarden uitgevoerd en gecontroleerd werd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 23 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens 11 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording). Uit de geëxcludeerde systematische review van Sehgal (2016) kwam één aanvullende studie naar voren (Tortoli, 2012), welke als relevant werden beschouwd voor de PICO. Deze werd toegevoegd aan de literatuursamenvatting. In totaal werden 13 studies opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabel. Voor de diagnostiek van tuberculose is een Nederlandse richtlijn beschikbaar (richtlijn Mycobacteriële Laboratoriumdiagnostiek, NVMM, 2015). Aangezien in deze richtlijn geen uitspraak gedaan is over de detectie van pleurale TB zonder longtuberculose, heeft de werkgroep besloten een zoekstrategie te includeren naar deze specifieke aandoening. Voor de waarde van PCR bij de diagnostiek van pleurale TB heeft de werkgroep enkel studies geïncludeerd waarin westerse populaties, met een lage incidentie van tuberculose, beschreven zijn. Hiertoe is besloten omdat de a priori kans op de ziekte mee weegt in de waarschijnlijkheid van detectie van de ziekte met een bepaalde techniek.

Overwegingen

Uit de analyse van de artikelen komt naar voren dat de banale bacteriële kweek een zeer lage diagnostische opbrengst kent voor de detectie van het veroorzakend micro-organisme van pleuraempyem (10 tot 40%). Uit de artikelen komt geen duidelijke kweek methode naar voren die de opbrengst verhoogt. Er is mogelijk meerwaarde voor het kweken van vloeistof in bloedkweekflesjes direct na afname (Menzies, 2011). Welke kweekmethode geschikt is in het ziekenhuis moet gevalideerd worden door het plaatselijke laboratorium.

De minimale hoeveelheid vocht om een bacteriële kweek op uit te voeren is ~1 ml, maar een groter volume verhoogt de kans op detectie van bacteriën en men moet dus streven naar zo veel mogelijk materiaal om in te sturen naar het laboratorium.

Voor elke kweekmethode geldt dat een snelle verwerking van de materialen de kweekopbrengst verhoogt. Het is dus aan te bevelen om het pleuravocht met spoed naar het laboratorium te sturen, waarbij een maximale vertraging van 12 uren niet moet worden overschreden.

Detectie van DNA van bacteriën leverde in op één na alle studies meer diagnoses op, en dit leek niet afhankelijk van het gebruik van antibiotica op het moment van afname van pleuravocht. In de studie waar de 'pan-bacteriële-PCR' (een PCR gericht op alle verschillende bacterie species) met het 16S target werd vergeleken met pathogeen specifieke PCR, deed de laatste het beduidend beter, maar werd een klein aantal patiënten getest (Blaschke, 2013). De studies die 16S en sequencing gebruikten meldden een diagnostische opbrengst van 12 tot 68,8%. De studies die PCR gericht of species specifieke genen gebruikten rapporteerden een sensitiviteit van 45,3 tot 88% en lieten daarmee een hogere sensitiviteit zien. In de dagelijkse praktijk kan men overwegen om een ruime hoeveelheid vocht te sturen naar het laboratorium en een deel van het materiaal op te slaan in de vriezer, zodat er gericht een PCR gedaan kan worden als de kweek negatief blijft. Hiervoor is validatie van de lokale moleculaire testen op pleuravocht aangewezen.

Alle studies beschreven enkel community-onset pleuraempyem en/of vergelijkbare uitkomsten gevonden

worden in nosocomiale pleura infecties is niet duidelijk.

In deze selectie van studies zijn geen nosocomiale infecties beschreven. De meerwaarde van de kweek is dat er bij groei van de bacterie een resistentie bepaling gedaan wordt, zodat gerichte antibiotische therapie gegeven kan worden. Dit laatste is vooral bij een nosocomiale infectie van belang, maar ook voor de *S. pneumoniae* is resistentie beschreven voor amoxicilline in de Nederlandse populatie (RIVM, 2017).

Een target specifieke PCR moet gericht zijn op *S. pneumoniae* en in tweede instantie op *S. pyogenes*, viridans streptokokken en *S. aureus*, omdat dit de meest voorkomende verwekkers zijn. Bij de afweging is echter ook het specifieke verhaal van de patiënt belangrijk om tot een inschatting van de meest waarschijnlijke verwekker te komen.

Een schatting van de laboratorium kosten is te maken op basis van de geldende NZA tarieven. Een bacteriële kweek kost 30-40 euro en bij een positieve bevinding worden er extra kosten berekend, extra voor het bepalen van de gevoeligheid van de bacterie. Hoeveel de kosten zijn hangt af van het aantal middelen dat getest wordt. Een specifieke PCR kost 70 tot 80 euro, waarbij de verwachting is dat deze prijs zal dalen in de komende jaren. Ook als een PCR bepaling in de toekomst goedkoper is geworden dan de banale kweek, dan blijft er een belangrijke plaats voor de banale kweek om de resistentie tegen antibiotica te bepalen.

In deze richtlijn werd de waarde van de pneumokokken-antigeen test op pleuravocht niet onderzocht. Deze test is niet geregistreerd voor gebruik op pleuravocht en toepassing in de praktijk zal afhangen van validatie in lokale laboratorium op eigen materialen. De artikelen die deze test ook meenamen in de analyse vonden een hoge diagnostische opbrengst, maar ook enkele aspecifieke reacties.

Hoewel de sensitiviteit van kweek en PCR voor de tuberculeuze pleuritis zeer laag is, zijn de consequenties voor een juiste behandeling zo groot dat toch beide testen ingezet moeten worden bij een reële verdenking op deze verwekker. Negatieve kweek en PCR uitslagen sluiten TB niet uit en bij aanhoudende verdenking moet de diagnostiek herhaald worden. In deze richtlijn is de waarde van het bepalen van adenosine deaminase (ADA) voor de diagnose TB pleuritis niet onderzocht. Hoge ADA spiegels in pleuravocht passen bij een infectie met tuberculose.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 09-04-2019

Laatst geautoriseerd : 09-04-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Blaschke AJ, Byington CL, Ampofo K, et al. Species-specific PCR improves detection of bacterial pathogens in parapneumonic empyema compared with 16S PCR and culture. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Mar;32(3):302-3. doi: 10.1097/INF.0b013e3182784ec1. PubMed PMID: 23558326; PubMed Central PMCID: PMC3618625.

de Greeff SC, Mouton JW. *NethMap*, 2017: Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among

- medically important bacteria in the Netherlands/MARAN 2017: Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2016. (2017) Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.
- Hillemann D, Rüscher-Gerdes S, Boehme C, et al. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system. *J Clin Microbiol*. 2011 Apr;49(4):1202-5. doi: 10.1128/JCM.02268-10. Epub 2011 Jan 26. PubMed PMID: 21270230; PubMed Central PMCID: PMC3122824.
- Insa R, Marín M, Martín A, et al. Systematic use of universal 16S rRNA gene polymerase chain reaction (PCR) and sequencing for processing pleural effusions improves conventional culture techniques. *Medicine (Baltimore)*. 2012 Mar;91(2):103-10. doi: 10.1097/MD.0b013e31824dfdb0. PubMed PMID: 22391472.
- Kawanami T, Fukuda K, Yatera K, et al. A higher significance of anaerobes: the clone library analysis of bacterial pleurisy. *Chest*. 2011 Mar;139(3):600-608. doi: 10.1378/chest.10-0460. Epub 2010 Aug 5. PubMed PMID: 20688923.
- Krenke K, Sadowy E, Podsiadly E, et al. Etiology of parapneumonic effusion and pleural empyema in children. The role of conventional and molecular microbiological tests. *Respir Med*. 2016 Jul;116:28-33. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.009. Epub 2016 May 10. PubMed PMID: 27296817.
- Marimón JM, Morales M, Cilla G, et al. Detection of bacteria and viruses in the pleural effusion of children and adults with community-acquired pneumonia. *Future Microbiol*. 2015;10(6):909-15. doi: 10.2217/fmb.14.143. PubMed PMID: 26059615.
- Menezes-Martins LF, Menezes-Martins JJ, Michaelsen VS, et al. Diagnosis of parapneumonic pleural effusion by polymerase chain reaction in children. *J Pediatr Surg*. 2005 Jul;40(7):1106-10. PubMed PMID: 16034753.
- Menzies SM, Rahman NM, Wrightson JM, et al. Blood culture bottle culture of pleural fluid in pleural infection. *Thorax*. 2011 Aug;66(8):658-62. doi: 10.1136/thx.2010.157842. Epub 2011 Apr 1. PubMed PMID: 21459855.
- Muñoz-Almagro C, Gala S, Selva L, et al. DNA bacterial load in children and adolescents with pneumococcal pneumonia and empyema. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Mar;30(3):327-35. doi: 10.1007/s10096-010-1086-9. Epub 2010 Oct 24. PubMed PMID: 20972810.u
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie. (2015) Richtlijn Mycobacteriële Laboratoriumdiagnostiek. Leeuwarden, NVMM.
- Pernica JM, Moldovan I, Chan F, et al. Real-time polymerase chain reaction for microbiological diagnosis of parapneumonic effusions in Canadian children. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2014 May;25(3):151-4. PubMed PMID: 25285111; PubMed Central PMCID: PMC4173977.
- Porcel JM, Palma R, Valdés L, et al. Xpert® MTB/RIF in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Sep;17(9):1217-9. doi: 10.5588/ijtld.13.0178. Epub 2013 Jul 3. PubMed PMID: 23827859.
- Prasad R, Kumari C, Das BK, et al. Nested polymerase chain reaction (PCR) targeting 16S rDNA for bacterial identification in empyema. *Paediatr Int Child Health*. 2014 May;34(2):125-7. doi: 10.1179/2046905513Y.0000000085. Epub 2013 Dec 6. PubMed PMID: 24621236.
- Saglani S, Harris KA, Wallis C, et al. Empyema: the use of broad range 16S rDNA PCR for pathogen detection. *Arch Dis Child*. 2005 Jan;90(1):70-3. PubMed PMID: 15613518; PubMed Central PMCID: PMC1720100.
- Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, et al. Diagnostic Performance of Xpert MTB/RIF in Tuberculous Pleural Effusion: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2016 Apr;54(4):1133-6. doi: 10.1128/JCM.03205-15. Epub 2016 Jan 27. Review. PubMed PMID: 26818675; PubMed Central PMCID: PMC4809962.
- Strachan RE, Cornelius A, Gilbert GL, et al Australian Research Network in Empyema. Bacterial causes of empyema in children, Australia, 2007-2009. *Emerg Infect Dis*. 2011 Oct;17(10):1839-45. doi: 10.3201/eid1710.101825. PubMed PMID: 22000353; PubMed Central PMCID: PMC3310657.
- Tortoli E, Russo C, Piersimoni C, et al. Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 2012 Aug;40(2):442-7. doi: 10.1183/09031936.00176311. Epub 2012 Jan 12. PubMed PMID: 22241741.
- Wu YD, Li W, Wei Y, et al. Rapid and Sensitive Identification of Bacterial Infection and Bacteria Gram Types in Pleural Fluid of Children. *Glob Pediatr Health*. 2015 Jan 30;2:2333794X15569302. doi: 10.1177/2333794X15569302. eCollection 2015. PubMed PMID: 27335942; PubMed Central PMCID: PMC4784618.

Behandeling van empyeem bij pleura

Deze module is onderverdeeld in drie submodules waarin de volgende uitgangsvragen worden behandeld:

1. Wat is de plaats van een drain met of zonder fibrinolytica ten opzichte van de VATS in de behandeling van gecompliceerde parapneumonische effusie/empyeem?
2. Wat is de optimale antibiotische behandeling voor empyeem?
3. Wat is de plaats van intrapleurale toediening van alteplase en/of dornase versus pleurale drainage met of zonder streptokinase en/of urokinase bij patiënten met gecompliceerde parapneumonische effusie/empyeem?

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 09-04-2019

Laatst geautoriseerd : 09-04-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

VATS vs drain met of zonder fibrinolytica pleura

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van een drain met of zonder fibrinolytica ten opzichte van de VATS in de behandeling van gecompliceerde parapneumonische effusie/empyeem?

Aanbeveling

Overweeg bij patiënten met een gecompliceerde parapneumonische effusie/pleuraempyeem om naast de antibiotische behandeling te starten met thoraxdrainage met of zonder fibrinolytica.

Betrek in een vroeg stadium de chirurg bij de behandeling van een patiënt met een gecompliceerde parapneumonische effusie/pleuraempyeem, specifiek bij loket- en/of schotvorming, pleuraverdikking en/of trapped lung.

Inleiding

In het geval van schotvorming aangetoond met beeldvorming is het huidige beleid om over te gaan tot drainage met/of zonder fibrinolytica of direct een VATS te verrichten. Het is op dit moment echter onbekend welke van deze strategieën de beste uitkomst heeft. In deze module hopen we hier meer duidelijkheid over te verkrijgen.

Conclusies

<p>Laag GRADE</p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat een VATS in vergelijking tot de behandeling middels een drain met of zonder fibrinolytica bij patiënten met pleuraempyeem leidt tot een kortere ziekenhuisopname.</p> <p><i>Bronnen: Bilgin, 2006; Wait, 1997</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p>Vanwege het kleine aantal casus is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van VATS ten opzichte van een behandeling met een drain met of zonder fibrinolytica op de uitkomstmaten complicaties en mortaliteit bij patiënten met pleuraempyeem.</p> <p><i>Bronnen: Bilgin, 2006; Wait, 1997</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Het is onduidelijk of een VATS in vergelijking tot een behandeling met een drain met of zonder fibrinolytica bij patiënten met pleuraempyeem leidt tot hogere of lagere kosten.</p> <p><i>Bronnen: Wait, 1997</i></p>

Samenvatting literatuur

Bilgin (2006) was een gerandomiseerde gecontroleerde studie waarin de vergelijking wordt gemaakt tussen 1) plaatsen van een drain en debridement middels VATS en 2) het plaatsen van de drain zonder VATS, bij patiënten met een empyeem. De patiënten zijn tenminste zeven dagen behandeld met antibiotica, maar het is

onduidelijk wanneer er met de behandeling is begonnen. In totaal participeerden 70 patiënten in de studie (35 patiënten per studiearm). De voor deze literatuursamenvatting relevante uitkomstmaten van de studie waren opnameduur en complicaties. De patiënten werden zes maanden gevolgd, maar het is onbekend wanneer de uitkomsten precies zijn vastgesteld.

Wait (1997) was een gerandomiseerde gecontroleerde studie waarin 20 patiënten met de symptomen van een bacteriële pneumonie en pleurale effusie participeerden. Negen van hen waren behandeld met een thoraxdrain plus streptokinase (CT-SK), en de overige 11 met VATS zonder dat er eerst een drain geplaatst werd. Bij de VATS werd de pleurale holte gespoeld met een antibioticaoplossing. Patiënten uit beide groepen werden behandeld met antibiotica, informatie over de duur of startmoment van deze behandeling ontbreekt. De voor deze literatuursamenvatting relevante uitkomstmaten waren opnameduur en kosten. Ook werd het aantal complicaties en het aantal overlijden gerapporteerd. Het is onbekend hoelang de patiënten gevolgd werden. De patiënten behandeld met de drain hadden een hoger leukocytenaantal (VATS=13.9, CT-SK=19.0) en minder positieve kweken (VATS=73%, CT-SK=44%).

Resultaten

1. Opnameduur

Bilgin (2006) rapporteerde dat de opnameduur significant verschilde tussen de groepen; met VATS: gemiddeld 8,3 dagen (range 7 tot 11 dagen), zonder VATS: gemiddeld 12,8 dagen (range 10 tot 18 dagen, $p < 0,05$).

In de studie van Wait (1997) lagen patiënten behandeld met VATS gemiddeld (\pm SEM) $8,7 \pm 0,9$ dagen opgenomen, en de patiënten behandeld met streptokinase $12,8 \pm 1,1$ dagen. Dit verschil tussen de groepen was statistisch significant: $p = 0,009$.

2. Mortaliteit

Bilgin (2006) heeft mortaliteit niet specifiek als uitkomstmaat meegenomen, maar beschrijft in het abstract dat één patiënt uit de tweede studiearm (zonder VATS) is overleden. Bij de resultaten wordt dit verder niet genoemd.

Wait (1997) beschreef dat er twee patiënten zijn overleden tijdens de studie, in beide groepen één. Eén patiënt behandeld met VATS ontwikkelde op dag zes na de operatie een contralaterale pneumothorax en longembolieën, en overleed acht dagen later aan respiratoire insufficiëntie. Eén patiënt behandeld met drainage en streptokinase overleed aan een progressieve neurologische achteruitgang. Gezien het kleine aantal casus is er geen meta-analyse verricht.

3. Complicaties (sepsis, bloeding)

Bilgin (2006) heeft voor de uitkomstmaat complicaties tegenstrijdige resultaten gerapporteerd. In de resultatensectie schrijven de auteurs dat er in de eerste groep (met VATS) geen complicaties zijn opgetreden tijdens het plaatsen van de drain en dat er bij één patiënt in de tweede groep (zonder VATS) sprake was van een bronchopleurale fistel. In het abstract staat echter dat er zowel in groep 1 als in groep 2 één keer sprake was van een bronchopleurale fistel.

Wait (1997) rapporteerde één complicatie: bij één patiënt behandeld met drainage en streptokinase (CT-SK) was er sprake van een perforatie van een hoogstaand diafragma.

Gezien het kleine aantal casus is er geen meta-analyse verricht.

4. Kosten

Bilgin (2006) heeft geen data voor de uitkomstmaat kosten gerapporteerd.

Wait (1997) rapporteerde dat er geen significant verschil in kosten tussen de groepen werd gevonden (VATS: \$16.642, drainage en streptokinase: \$24.052).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat opnameduur is met twee niveaus verlaagd gezien de onduidelijkheid over bepaalde aspecten van de studie (wanneer start antibiotica/VATS overgaan tot thoracotomie, rapportage resultaten, timing van de assessments, geblindeerde toewijzing) en de inclusie van slechts twee studies met kleine studiepoulaties (imprecisie). De uiteindelijke bewijskracht is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaten mortaliteit en complicaties kan niet worden gegradeerd gezien het kleine aantal casus.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kosten is met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in studieopzet, de imprecisie (inclusie van slechts één enkele studie met een zeer klein aantal patiënten) en de indirectheid (studie uitgevoerd in de Amerikaanse setting). De uiteindelijke bewijskracht is zeer laag.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van een drain met of zonder fibrinolytica ten opzichte van een VATS bij patiënten met empyeem/gecompliceerde parapneumonische effusie?

P: patiënten met empyeem/gecompliceerde parapneumonische effusie;

I: drain met of zonder fibrinolytica;

C: VATS;

O: opnameduur, mortaliteit, complicaties (sepsis, bloeding), kosten.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte een opnameduur voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat. Mortaliteit, complicaties en kosten waren voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. Er is gekozen voor de uitkomstmaat opnameduur en niet voor maten als koorts, leukocyten en CRP, aangezien opnameduur wordt gezien als een soort samengestelde uitkomstmaat, die afhankelijk is van de genoemde parameters; achterblijven van een individuele parameter hoeft niet doorslaggevend te zijn voor het beleid. Mortaliteit is niet gekozen als cruciale uitkomstmaat aangezien deze uitkomst zelden voorkomt.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde één opnamedag als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In maart 2017 is een Cochrane review met een onderzoeksvraag die net iets breder was dan de zoekvraag verschenen (Redden, 2017). De auteurs van deze review hebben de volgende databases in oktober 2016 doorzocht: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase en CINAHL. In slechts twee van de acht geïncludeerde studies in deze review participeerden volwassenen (>18 jaar). De werkgroep heeft ervoor gekozen om deze twee studies te includeren in deze literatuursamenvatting en geen aanvullende search te verrichten.

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Overwegingen

Er is weinig literatuur beschikbaar die onze zoekvraag beantwoordt: Er zijn wel enige aanwijzingen dat een behandeling met een VATS tot een kortere ziekenhuisopname leidt. Redden (2017) komt in een Cochrane review, waarin bredere inclusiecriteria werden gehanteerd (ook inclusie van studies bij pediatrische patiënten), tot dezelfde conclusie. Over het effect van VATS ten opzichte van drain op de andere uitkomstmaten is er geen conclusie te trekken vanwege het lage aantal casus (mortaliteit en complicaties), of blijft het effect onduidelijk (kosten). Hier ligt dus duidelijk een kennislacune.

Zowel bij een VATS als bij thoraxdrainage met fibrinolytica kunnen complicaties optreden; het type complicatie is hierbij afhankelijk van de keuze van de behandeling. De behandeling middels thoraxdrainage is vaak minder ingrijpend dan een VATS.

In de Nederlandse praktijk zien we veel variatie met betrekking tot de behandeling van pleuraempyeem; de benadering is afhankelijk van de gecompliceerdheid van het pleuravocht (mate van loketvorming, en vorming van fibreuze pleuraverdikkingen, trapped lung), lokale protocollen, de beschikbaarheid van de (thorax)chirurg en de voorkeur van de patiënt. Ongeacht de keuze voor thoraxdrainage of VATS is het belangrijk om direct antibiotische behandeling in te zetten. Zie hiervoor ook de module 'Antibiotische behandeling van empyeem'.

Bij een aanvraag voor een VATS is het vaak om logistieke redenen niet mogelijk om direct te opereren. Gezien de grotere impact van een VATS ligt het voor de hand om in de meeste gevallen eerst met thoraxdrainage met of zonder fibrinolytica te beginnen. De werkgroep is van mening dat het echter belangrijk is om tijdig over te kunnen gaan tot operatief ingrijpen en adviseert daarom om laagdrempelig de chirurg bij de behandeling te betrekken. Dit maakt het mogelijk dat bij onvoldoende effectiviteit van drainage met/zonder fibrinolytica, snel kan worden overgegaan tot een chirurgische interventie zoals een VATS met debridement. In sommige gevallen kan het noodzakelijk zijn om over te gaan tot een thoracotomie indien men met VATS niet uitkomt.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 09-04-2019

Laatst geautoriseerd : 09-04-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Bilgin M, Akcali Y, Oguzkaya F. Benefits of early aggressive management of empyema thoracis. ANZ J Surg. 2006;76(3):120-2. PubMed PMID: 16626345.

Redden MD, Chin TY, van Driel ML. Surgical versus non-surgical management for pleural empyema. Cochrane Database Syst Rev. 2017;3:CD010651. doi: 10.1002/14651858.CD010651.pub2. Review. PubMed PMID: 28304084.

Wait MA, Sharma S, Hohn J, et al. A randomized trial of empyema therapy. Chest. 1997;111(6):1548-51. PubMed PMID: 9187172.

Antibiotische behandeling van empyeem bij pleura

Uitgangsvraag

Wat is de optimale antibiotische behandeling voor empyeem?

Aanbeveling

Start bij pleuraempyeem empirisch met intraveneuze antibiotica, zoals aangegeven in tabel 1 (onder het tabblad Overwegingen).

Pas het antibiotische beleid aan op basis van de kweek en antibiogram van het pleuravocht, zoals beschreven in tabel 1 (onder het tabblad Overwegingen).

Inleiding

Pleuraempyeem op basis van een bacteriële infectie wordt naast drainage behandeld met antibiotica. Bij een klinische opname wordt gestart met intraveneuze therapie, hierna volgt een periode van orale therapie. Op dit moment zijn er verschillende empirische strategieën in gebruik, maar is er weinig evidence over het beste regime en de duur van de antibiotica. In deze module proberen we hier meer duidelijkheid over te krijgen. We richten ons zowel op de antibiotische behandeling van banale verwekkers van een empyeem (community acquired) als infecties van de pleuraholte die ontstaan in het ziekenhuis (nosocomiale infecties), bijvoorbeeld na een ingreep. De nosocomiale infecties worden vaak veroorzaakt door andere verwekkers dan de infecties die buiten het ziekenhuis zijn ontstaan. Hiermee dient rekening gehouden te worden met de keuze van antibiotica.

Voor de behandeling van tuberculose wordt verwezen naar de richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose (NVALT, 2005).

Samenvatting literatuur

Er kan geen conclusie worden geformuleerd, aangezien er geen studies gevonden zijn die de zoekvraag beantwoorden.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van verschillende antibiotische behandelingen in patiënten met empyeem?

P: patiënten met empyeem;

I: antibiotische behandeling A;

C: antibiotische behandeling B;

O: opnameduur, mortaliteit, complicaties/behandelingsfalen, c-reactive proteïne, kosten, koorts, leukocytengetal, totale duur van de behandeling.

Waar mogelijk wordt ook de toedieningsvorm van de antibiotica vergeleken.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte opnameduur, mortaliteit en complicaties/ behandelingsfalen voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en c-reactive proteïne, kosten, koorts, leukocytengetal en totale duur van de behandeling voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde een verschil van 1 dag in opnameduur als een klinisch (patiënt) relevant verschil. Daarnaast worden voor de overige cruciale uitkomstmaten de standaardgrenzen van GRADE voor dichotome uitkomstmaten gehanteerd (RR=0,75 en RR=1,25; Schünemann, 2013).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (Elsevier) is op 13 september 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en RCTs die zijn verschenen na 1980. Daarnaast is er nog specifiek als input voor de overwegingen gezocht op studies waarin gekeken is naar de farmacokinetica/dynamica.

De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 516 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische review (gezocht in ten minste twee databases, risk of bias beoordeling aanwezig en de resultaten van individuele studies voldoende gepresenteerd) of gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek waarin een vergelijking is gemaakt tussen twee antibiotische behandelingen bij volwassen patiënten met empyeem. Daarnaast moest tenminste één van de bovengenoemde uitkomstmaten zijn gerapporteerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie acht mogelijke systematische reviews en mogelijke RCT's studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens al deze studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording).

Overwegingen

Tabel 1 Frequent voorkomende bacteriële verwekkers en empirische therapieopties

Onderliggende ziekte	Micro-organisme	Therapiekeuze (Maak een keuze voor één van de opties)
Community acquired		

	Geen bekende verwekker (empirische therapie)*	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline + clavulaanzuur iv
	Geen bekende verwekker (empirische therapie) - bij penicilline allergie*	<ul style="list-style-type: none"> • Clindamycine
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^a <i>Streptococcus milleri</i> groep~ ^a <i>Streptococcus pyogenes</i> ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline iv • Benzylpenicilline iv • Clindamycine
	Anaerobe mengflora (zoals bij kaak/hals abces) ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline + clavulaanzuur iv • Clindamycine
	<i>Haemophilus influenzae</i> ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline + clavulaanzuur iv • Cefalosporine iv[#]
	<i>Staphylococcus aureus</i> ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Flucloxacilline iv • Amoxicilline + clavulaanzuur iv • 1^e generatie cefalosporine iv
	Nocardia spp, Actinomyces spp (Immuungecompromitteerd)	In overleg met arts-microbioloog of infectioloog
Nosocomiaal[±]		
	<i>Staphylococcus aureus</i> ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Flucloxacilline iv • 1^e generatie cefalosporine iv
	Gram positieve huidflora~~	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomycine iv^d
	Gram negatieve flora, bijvoorbeeld <i>Escherichia coli</i> /Citrobacter/Klebsiella ^c	<ul style="list-style-type: none"> • 3^e generatie cefalosporine iv^e # • Ciprofloxacin^f
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Ceftazidime iv • Ciprofloxacin^f

* Therapiekeuze in overeenstemming met de Update 2016 SWAB/NVALT Guidelines (SWAB, 2017). Voor doseringen zie <http://www.swabid.nl>.

± De werkgroep acht het niet mogelijk om een algemeen empirisch beleid voor nosocomiaal

empyeem te geven, aangezien afhankelijk van porte d'entree het type verwekkers sterk kan variëren.

~ Streptococcus anginosus, Streptococcus intermedius, Streptococcus constellatus.

~~ Onder andere: coagulase negatieve staphylokokken.

voor overwegingen over het type cefalosporine zie tekst hieronder.

^a: Reichert (2017); Mandell (2015); Krenke (2016); Marimon (2015); Pernica (2014); Insa (2012); Wait (1997). ^b: Bilgin (2006); Reichert (2017); ^c: Reichert (2017); ^d: Byl (2003); ^e: Scaglione (1990); ^f: Jacobs (1990); Morgenroth (1991); Chatzika (2014).

iv: intraveneus

Keuze antibiotische behandeling

De literatuur samenvatting heeft geen klinische studies opgeleverd die de zoekvraag beantwoorden. De werkgroep heeft daarom op basis van een selectie van de in deze richtlijn gevonden literatuur en bestaande richtlijnen getracht een overzicht te maken van de meest voorkomende verwekkers met de bijbehorende empirische therapieopties, zie ook Tabel 1. Hierbij is ook rekening gehouden met de gepubliceerde farmacokinetiek/dynamiek studies die uit de literatuursearch van deze module naar voren zijn gekomen (bijvoorbeeld Scaglinone, 1990; Jacobs, 1990; Morgenroth, 1991). Hieronder lichten we een aantal aspecten nader toe.

Bij empyeem dat ontstaat bij een pneumonie worden er andere bacteriële verwekkers gevonden dan bij een empyeem dat ontstaat na een ingreep (Tabel 1). Het empirische beleid is gericht op de meest waarschijnlijke verwekkers passend bij de onderliggende ziekte. Aangezien een community acquired empyeem vaak wordt veroorzaakt door dezelfde verwekkers als een community acquired pneumonie, is de keuze voor de antibiotische behandeling op deze verwekkers gebaseerd (SWAB, 2017).

Uit de gevonden literatuur in de modules 'Waarde moleculaire technieken versus conventionele kweek' en 'Niet-medicamenteuze behandeling van empyeem' komt naar voren dat anaerobe bacteriën relatief vaak voorkomen bij community acquired pleuraempyeem, waarbij de bacteriële kweek vaak negatief blijft. Hierdoor blijft de antibioticakeuze vaak empirisch.

Bij de keuze van behandeling binnen de gangbare 'derde generatie' cefalosporines lijkt er een voorkeur te zijn voor cefotaxim boven ceftriaxon. Ceftriaxon kent na toediening een extreem hoge eiwit binding (Farmacotherapeutisch Kompas). Door deze hoge eiwit binding in serum heeft het een gunstige halfwaardetijd. Echter, door deze eigenschap komen er lagere spiegels van vrij/werkzaam antibioticum in het pleuravocht (Scaglione, 1990) en dit maakt dat er een theoretische meerwaarde is voor het gebruik van cefotaxim ten opzichte van ceftriaxon bij de behandeling van een empyeem.

Aangezien de opname van een antibioticum via de darm na orale inname wisselend is en daardoor ook de bereikte bloedspiegels kunnen variëren, lijkt een initiële IV toediening aangewezen. Bij het toedienen van beta-lactam antibiotica dient de behandeling altijd intraveneus gestart te worden in regelmatige intervallen of via continue infusie (Arancibia, 1980) om de concentratie boven de MIC-waarde te houden (concentratie-onafhankelijke werking). Bij klinische verbetering of het beschikbaar komen van kweek resultaten kan de behandeling worden aangepast naar een smaller en/of oraal regime.

De werkgroep acht het niet mogelijk om voor de nosocomiale pneumonie een algemeen behandeladvies te geven, daar afhankelijk van porte d'entree het type verwekker sterk kan variëren.

Duur van de antibiotische behandeling

Er zijn geen artikelen gevonden waarin de optimale duur van de antibiotische behandeling is onderzocht. Er is ook hier een duidelijke kennislacune. Volgens de huidige opinie zou de minimale therapieduur bij empyeem 14 dagen moeten zijn (<http://www.swabid.nl>, Mandell, 2015). Bij klinische respons van de patiënt en daling van de inflammatie parameters in het bloed kan de intraveneuze therapie worden omgezet naar orale antibiotica die een goede orale absorptie kennen, zoals clindamycine of chinolonen. Hier moet rekening worden gehouden met de in vitro resistentie bepaling door het laboratorium.

Herhaalde kweken

Er is ons geen literatuur bekend waarin de noodzaak voor het regelmatig uitvoeren van bacteriële kweken uit afgetapt vocht uit de drain, voor het monitoren van het effect van de behandeling, is onderzocht. Ook hier ligt een kennishiaat.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 09-04-2019

Laatst geautoriseerd : 09-04-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Arancibia A, Guttmann J, González G, et al. Absorption and disposition kinetics of amoxicillin in normal human subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1980;17(2):199-202. PubMed PMID: 7387142; PubMed Central PMCID: PMC283758.
- Bilgin M, Akcali Y, Oguzkaya F. Benefits of early aggressive management of empyema thoracis. *ANZ J Surg.* 2006;76(3):120-2. PubMed PMID: 16626345.
- Byl B, Jacobs F, Wallemacq P, et al. Vancomycin penetration of uninfected pleural fluid exudate after continuous or intermittent infusion. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(6):2015-7. PubMed PMID: 12760889; PubMed Central PMCID: PMC155821.
- Chatzika K, Manika K, Kontou P, et al. Moxifloxacin pharmacokinetics and pleural fluid penetration in patients with pleural effusion. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(3):1315-9. doi: 10.1128/AAC.02291-13. Epub 2013 Dec 9. PubMed PMID: 24323477; PubMed Central PMCID: PMC3957872.
- Insa R, Marín M, Martín A, et al. Systematic use of universal 16S rRNA gene polymerase chain reaction (PCR) and sequencing for processing pleural effusions improves conventional culture techniques. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(2):103-10. doi: 10.1097/MD.0b013e31824dfdb0. PubMed PMID: 22391472.
- Jacobs F, Marchal M, de Francquen P, et al. Penetration of ciprofloxacin into human pleural fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34(5):934-6. PubMed PMID: 2360834; PubMed Central PMCID: PMC171726.
- Krenke K, Sadowy E, Podsiadly E, et al. Etiology of parapneumonic effusion and pleural empyema in children. The role of conventional and molecular microbiological tests. *Respir Med.* 2016;116:28-33. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.009. Epub 2016 May 10. PubMed PMID: 27296817.
- Mandell, Douglas, and Bennetts *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Eighth Edition (2015) Eds: John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. ISBN: 13-978-1-4557-4801-3, Elsevier Saunders.

- Marimón JM, Morales M, Cilla G, et al. Detection of bacteria and viruses in the pleural effusion of children and adults with community-acquired pneumonia. *Future Microbiol.* 2015;10(6):909-15. doi: 10.2217/fmb.14.143. PubMed PMID: 26059615.
- Morgenroth A, Pfeuffer HP, Seelmann R, et al. Pleural penetration of ciprofloxacin in patients with empyema thoracis. *Chest.* 1991;100(2):406-9. PubMed PMID: 1864115.
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. (2005, hernieuwde vaststelling 2014). Richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose. s-Hertogenbosch: NVALT.
- Pernica JM, Moldovan I, Chan F, et al. Real-time polymerase chain reaction for microbiological diagnosis of parapneumonic effusions in Canadian children. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2014;25(3):151-4. PubMed PMID: 25285111; PubMed Central PMCID: PMC4173977.
- Reichert M, Hecker M, Witte B, et al. Stage-directed therapy of pleural empyema. *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402(1):15-26. doi: 10.1007/s00423-016-1498-9. Epub 2016 Nov 4. Review. PubMed PMID: 27815709.
- Scaglione F, Raichi M, Frascini F. Serum protein binding and extravascular diffusion of methoxyimino cephalosporins. Time courses of free and total concentrations of cefotaxime and ceftriaxone in serum and pleural exudate. *J Antimicrob Chemother.* 1990;26 Suppl A:1-10. PubMed PMID: 2228838.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.
- Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (2017). Richtlijn Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT). Bergen Lb: SWAB.
- Nationale AntibioticaBoekje (internet). Stichting Werkgroep AntibioticaBeleid. (cited 23 mei 2018). Available from www.swabid.nl.
- Farmaceutisch Kompas (internet). (cited 23 mei 2018) Available from www.farmacotherapeutischkompas.nl.
- Wait MA, Sharma S, Hohn J, et al. A randomized trial of empyema therapy. *Chest.* 1997;111(6):1548-51. PubMed PMID: 9187172.

Waarde van alteplase/dornase bij pleura

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van intrapleurale toediening van alteplase en/of dornase versus pleurale drainage met of zonder streptokinase en/of urokinase bij patiënten met gecompliceerde parapneumonische effusie/empyeem?

Aanbeveling

Overweeg om patiënten met pleuraempyeem/gecompliceerde parapneumonische effusie te behandelen met intrapleurale toediening van urokinase of de combinatie van alteplase en dornase.

Inleiding

Er is veel praktijkvariatie in het gevoerde beleid bij patiënten met een empyeem. In sommige centra zullen patiënten eerst behandeld worden met antibiotica, waar in andere direct met thoraxdrainage met/zonder fibrinolytica wordt gestart. Fibrinolytica worden toegediend om de fibrine schotten op te lossen en daarmee de hoeveelheid pleuravocht sneller te doen afnemen. Echter, in de grote MIST-1 studie liet streptokinase geen voordeel zien ten opzichte van placebo (Maskell, 2005). De mogelijke verklaringen voor dit resultaat kunnen zijn dat streptokinase 1) het verkeerde fibrinolyticum is, het werkt niet direct op plasminogeen; 2) de fibrineschotten oplost, maar niet de viscositeit van het vocht doet verminderen; en 3) de vorming van biofilms (matrix van enkelstrengs DNA en fibrine), die eventueel een rol kunnen spelen bij persisterende infecties, niet tegen gaat (Rahman, 2012). Urokinase werkt wel direct op de omzetting van plasminogeen, maar is niet fibrinespecifiek (Bouros, 1997). Fibrinespecifieke trombolytica zoals alteplase zouden daarom meer succesvol kunnen zijn (Froudarakis, 2008). Voor het verminderen van de viscositeit zou toevoeging van een mucolyticum, zoals DNase, een positief effect kunnen hebben door fragmentatie van het vrije DNA in pus (Simpson, 2000; Light, 2000). Deze combinatie zou ook de vorming van biofilms aan kunnen pakken (Rahman, 2012).

Het is echter op dit moment niet duidelijk of deze nieuwe middelen inderdaad een beter klinisch effect hebben. Deze richtlijnmodule hoopt hier meer inzicht over te geven.

Conclusies

<p>Laag GRADE</p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat de toediening van alteplase ten opzichte van een urokinase of placebobehandeling geen effect heeft op de duur van de ziekenhuisopname.</p> <p><i>Bronnen: Rahman, 2011; Aleman, 2015</i></p>
<p>Redelijk GRADE</p>	<p>De toediening van DNase heeft ten opzichte van toediening van een placebo waarschijnlijk geen effect op de duur van de ziekenhuisopname.</p> <p><i>Bronnen: Rahman, 2011</i></p>

Redelijk GRADE	De combinatiebehandeling met alteplase en DNase zorgt ten opzichte van toediening van een placebo waarschijnlijk voor een afname van de duur van de ziekenhuisopname. <i>Bronnen: Rahman, 2011</i>
Laag GRADE	Er zijn aanwijzingen dat de toediening van alteplase en/of DNase ten opzichte van een urokinase of placebobehandeling geen effect heeft op de mortaliteit. <i>Bronnen: Rahman, 2011; Aleman, 2015</i>
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of een toediening van alteplase en/of DNase ten opzichte van een urokinase of placebobehandeling effect heeft op de hoeveelheid complicaties. <i>Bronnen: Rahman, 2011; Aleman, 2015; Thommi, 2012</i>
- GRADE	Er zijn geen gegevens over de kosteneffectiviteit van alteplase en/of DNase ten opzichte van een behandeling met streptokinase en/of urokinase of ten opzichte van het niet toedienen van een fibrinolytica. Het is daarom niet mogelijk om een conclusie te trekken.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Alemán (2015) was een dubbelblind gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek waarin een intrapleurale behandeling met alteplase werd vergeleken met een behandeling met 100.000 IU urokinase bij 99 patiënten met gecompliceerde parapneumonische effusie of empyeem. Medicatie werd elke 24h toegediend met een maximum duur van de behandeling van zes dagen. In eerste instantie werden patiënten in de interventiegroep behandeld met 20 mg alteplase, maar door een aantal serious adverse events (bloedingen) in deze groep was men genoodzaakt om de dosering te verlagen. Uiteindelijk zijn er 18 patiënten behandeld met dagelijkse 20 mg alteplase, 33 met 10 mg alteplase en 48 met 100.000 IU urokinase. Vijf patiënten waren lost to follow-up (onbekende reden) en negen zijn gestopt met de interventie in verband met een bloeding. De voor deze literatuursamenvatting relevante uitkomstmaten waren duur van de ziekenhuisopname, mortaliteit en het aantal complicaties (hier alleen beschreven als het aantal bloedingen).

Rahman (2011) was een dubbelblinde gerandomiseerde multicenter studie waarin 210 patiënten met een pleurale infectie werden geloot naar één van de vier groepen: groep 1: dubbele placebo (n=55), groep 2: intrapleurale tissue plasminogen activator (t-PA) en placebo (n=52), groep 3: DNase en placebo (n=51) en groep 4: t-PA en DNase (t-PA-DNase, n=48). De dosering van t-PA was 10 mg, die van DNase 5 mg. De intrapleurale medicatie werd twee keer per dag gegeven voor drie dagen. De voor deze literatuursamenvatting belangrijke uitkomsten waren de duur van de ziekenhuisopname, mortaliteit en de frequentie van (serious) adverse events (SAE's). Alle analyses zijn gecorrigeerd voor de aanwezigheid van purulent pleuravocht, de aanwezigheid van

ziekenhuis of buiten het ziekenhuis opgelopen infecties en voor pleuravocht dat 30% of minder van de totale hemithorax in beslag nam. De studie werd onder andere gefinancierd uit een unrestricted grant gegeven aan de Universiteit van Oxford door Roche UK.

Thommi (2012) was een dubbelblinde cross-over studie waarin 100 patiënten met empyeem of gecompliceerde parapneumonische effusie (CPE) met een indicatie voor operatie participeerden en waarbij intrapleurale toediening van alteplase werd vergeleken met placebo. Uiteindelijk hebben slechts 68 patiënten de studie afgemaakt, het grootste gedeelte van de uitvallers voldeed niet aan de inclusiecriteria voor empyeem of CPE. Bij de deelnemers had een eerder geplaatste drain en standaard medicatie niet het gewenste effect gehad. Patiënten die voor de alteplase behandeling hadden geloot werden behandeld met dagelijks 25 mg alteplase in 100 ml fysiologische zoutoplossing intrapleuraal voor drie dagen. Als na drie dagen de behandeling geen succes had gehad (minder dan 50% vermindering van vocht op de CT-scan op dag vier), kon men kiezen om over te gaan naar de andere behandelarm (wat dus ook placebo kon zijn). Thommi (2012) rapporteerde het aantal complicaties en de mortaliteit. De uitkomstmaten opnameduur en kosten werden niet gerapporteerd.

Resultaten

1. Opnameduur

Alemán (2015) rapporteerde kort in de tekst dat er geen verschil was in de duur van de ziekenhuisopname in beide groepen: alteplase (waarschijnlijk gemiddelde \pm standaarddeviatie, niet in tekst benoemd): $15,6 \pm 11,7$, urokinase: $15,2 \pm 12,5$ dagen.

Rahman (2011) rapporteerde dat de opnameduur significant korter was in de t-PA-DNase groep ($11,8 \pm 9,4$ dagen) dan in de placebogroep ($24,8 \pm 56,1$ dagen). De opnameduur in de DNase ($28,2 \pm 61,4$ dagen) of t-PA ($16,5 \pm 22,8$ dagen) groep verschilde niet met die van de placebogroep. Er waren twee grote uitschieters, bij de post-hoc analyse zonder deze uitschieters was het verschil tussen de groepen veel minder groot, maar nog wel significant; het percentage verschil ten opzichte van placebo (95%BI) ging van $14,8$ (-53,7 tot -4,6) naar $-6,7$ (-12,0 tot -1,9). De nieuwe standaarddeviaties worden niet gerapporteerd. Wat opvalt is dat de spreiding in opnameduur bijvoorbeeld bij de t-PA groep veel groter was dan bij de t-PA-DNase groep.

Thommi (2012) heeft geen gegevens over de opnameduur gerapporteerd.

2. Mortaliteit

Alemán (2015) rapporteerde dat zes patiënten zijn overleden gedurende het eerste jaar (niet tijdens de ziekenhuisopname) na de behandeling; drie (9,1%) van deze patiënten waren behandeld met 10 mg alteplase groep en drie (6%) in de urokinase groep. Het verschil was niet significant. Het overlijden van deze patiënten was niet gerelateerd aan de infectie.

Rahman (2011) rapporteerde dat de mortaliteit in alle vier de groepen even hoog was, zowel op drie als op 12 maanden. Op drie maanden waren twee van de 50 patiënten (4%) uit de placebogroep, vier van de 48 patiënten (8%) uit de t-PA-DNase groep, vier van de 48 patiënten (8%) uit de t-PA groep en zes van de 46 patiënten (13%) uit de DNase groep overleden. Op 12 maanden waren respectievelijk 8%, 11%, 11% en 20% van de patiënten overleden.

Thommi (2012) rapporteerde dat er geen van de patiënten was overleden als gevolg van de placebo of alteplase behandeling.

3. Complicaties

Alemán (2015) rapporteerde meer serieuze bloedingen in de interventiegroep (vijf (28%) in de groep patiënten die behandeld waren geweest met 20 mg alteplase, en vier (12%) in de groep patiënten die behandeld waren geweest met 10 mg alteplase). Bij twee patiënten was er sprake van hemoptoë, drie hadden een hematothorax waarvoor operatie noodzakelijk was en vier hadden een hematothorax waarvoor ondersteunende behandeling en bloedtransfusie werd gegeven. Helaas is het type SAE niet verder naar groep (dosering) onderverdeeld. Er waren geen bloedingen of adverse events in de urokinase groep.

Rahman (2011) rapporteerde zes SAE's (exclusief mortaliteit en operatie), twee SAE's in de groep die DNase en placebo had gekregen (n=2 gastro-intestinale bloeding), drie SAE's in de groep die zowel DNase als t-PA had gekregen (n=2 intrapleurale bloeding, n=1 hemoptoë) en één SAE in de placebogroep (klinische achteruitgang). De hoeveelheid SAE's verschilde niet tussen de groepen (p=0,22 Fisher's exact). Ook was er geen verschil in het aantal AE's tussen de groepen.

Thommi (2012) rapporteerde dat er geen statistisch verschil was tussen de adverse events bij de alteplase en de placebo behandeling. De gerapporteerde complicaties zijn: bloedverlies bij inspuiten van de alteplase waarvoor transfusie (n=1, bij alteplase behandeling), bloederige effusie (sanguinolent) waarbij één van deze patiënten een transfusie nodig had (n=6, bij alteplase behandeling), progressieve sepsis en dyspneu (n=2, placebobehandeling), pijn (n=8, vier bij beide interventies).

4. Kosten

Er zijn geen studies gevonden die deze uitkomstmaat hebben meegenomen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat opnameduur voor de vergelijking alteplase versus urokinase/placebobehandeling is met twee niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie) en de verandering in dosering van de alteplase medicatie in de studie van Alemán en de onduidelijkheid of dit invloed had op de opnameduur in de interventiegroep. Het uiteindelijke niveau van bewijskracht is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat opnameduur bij de vergelijking DNase versus placebo is met één niveau verlaagd gezien de inclusie van een enkele studie en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het uiteindelijke niveau is redelijk.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat opnameduur bij de vergelijking tPA-DNase versus placebo is met één niveau verlaagd gezien de inclusie van een enkele studie en het geringe aantal patiënten. Het uiteindelijke niveau is redelijk.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met twee niveaus verlaagd gezien de imprecisie (zeer klein aantal casus). Het uiteindelijke niveau van bewijskracht is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat complicaties is met drie niveaus verlaagd gezien de imprecisie (zeer klein aantal casus) en de verschillen tussen studies in hoe deze maat bepaald is. Er werden statistisch gezien geen verschillen tussen de groepen gevonden in de studie van Rahman (2011) en Thommi (2012). Echter rapporteren de drie studies wel wat meer bloedingen bij de alteplase behandeling. De uiteindelijke bewijskracht is zeer laag.

Het is niet mogelijk om de bewijskracht voor de uitkomstmaat 'kosten' te graderen, aangezien er geen gegevens voor deze uitkomstmaat zijn gevonden.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van een behandeling middels thoraxdrainage met intrapleurale alteplase en/of dornase ten opzichte van een behandeling middels thoraxdrainage met of zonder streptokinase en/of urokinase bij patiënten met empyeem/gecompliceerde parapneumonische effusie?

P: patiënten met empyeem/gecompliceerde parapneumonische effusie;

I: thoraxdrain met alteplase en/of dornase (DNase);

C: thoraxdrain met of zonder streptokinase en/of urokinase;

O: opnameduur, mortaliteit, complicaties en kosten.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte opnameduur een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat. Mortaliteit, complicaties en kosten waren voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. Er is gekozen voor de uitkomstmaat opnameduur en niet voor maten als koorts, leukocyten en CRP, aangezien opnameduur wordt gezien als een samengestelde uitkomstmaat die afhankelijk is van de genoemde parameters, waarbij achterblijven van een individuele parameter niet doorslaggevend hoeft te zijn voor het beleid. Mortaliteit is niet gekozen als cruciale uitkomstmaat aangezien deze uitkomst zelden voorkomt.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde één opnamedag als klinisch relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 22 december 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek en naar observationeel vergelijkend onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 362 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: Systematische review (gezocht in ten minste twee databases, gedetailleerde zoekstrategie beschikbaar en risk of bias beoordeling uitgevoerd) of gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde trials waarin patiënten met empyeem/gecompliceerde parapneumonische effusie participeerden en waarin er een vergelijking werd gemaakt tussen een behandeling met thoraxdrainage met alteplase en/of dornase versus een behandeling met thoraxdrainage met of zonder streptokinase en/of

urokinase. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 19 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 16 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en drie studies definitief geselecteerd.

Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Overwegingen

Er zijn aanwijzingen dat behandeling met alleen alteplase of dornase niet zorgt voor een verkorte ziekenhuisopname ten opzichte van een placebobehandeling of behandeling met urokinase. De studie van Rahman (2011) geeft aan dat de combinatie van alteplase en dornase mogelijk wel een positief effect heeft op deze uitkomstmaat. De literatuursamenvatting laat verder zien dat de keuze van de behandeling geen invloed lijkt te hebben op de mortaliteit, en dat het onduidelijk is of het toevoegen van alteplase en/of dornase zorgt voor een toename in het totale aantal complicaties ten opzichte van alleen urokinase en streptokinase/placebo. Wel komt naar voren dat alteplase mogelijk zou kunnen zorgen voor een toename van het aantal bloedingen. Op basis van de studie van Gervais (2008) zouden er extra bloedingscomplicaties kunnen optreden bij patiënten die al anticoagulantia gebruiken.

Bouros (1997) rapporteerde dat er bij het gebruik van streptokinase meer adverse events optreden ten opzichte van urokinase in de vorm van koorts, verhoogd leukocyten getal en allergische reacties. Daarnaast rapporteerde Laisaar (2003) dat ook intrapleurale toediening van streptokinase, net als bij systemische toediening, een antilichaamrespons kan opwekken. Om deze redenen wordt de voorkeur gegeven aan urokinase boven streptokinase als fibrinolyticum (Bouros, 1997).

De keuze van een (ziekenhuis)apothek voor een bepaald trombolyticum kan de beschikbaarheid van een bepaald middel en het lokale protocol sterk beïnvloeden.

Er zijn geen gegevens over de kosteneffectiviteit van alteplase/dornase bekend, en dus kunnen alleen de kosten voor de desbetreffende medicatie worden bepaald. Een behandeling middels urokinase kost, uitgaande van 100.000 IU per dag voor 3 dagen 171 euro. Een behandeling middels alteplase in combinatie met dornase kost, uitgaande van 20 mg alteplase per dag voor 3 dagen (695 euro) en 10 mg dornase per dag voor 3 dagen (285 euro) bij elkaar afgerond 980 euro (Farmaceutisch kompas). Een behandeling met alteplase en dornase is dus an sich duurder dan een behandeling met urokinase. Deze kosten zouden echter in het niet vallen als er een positief effect van alteplase en dornase zou zijn op de ligduur.

Gezien de afwezigheid van duidelijke gunstige effecten van alteplase en dornase ten opzichte van urokinase (afgezien van het effect van de combinatie van alteplase en dornase op opnameduur ten opzichte van de placebo), en de onduidelijkheid over de veiligheid van gebruik van alteplase (mogelijke toename van bloedingen), is er momenteel geen voorkeur voor alteplase en dornase boven urokinase.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 09-04-2019

Laatst geautoriseerd : 09-04-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Alemán C, Porcel JM, Alegre J, et al. Intrapleural Fibrinolysis with Urokinase versus Alteplase in Complicated Parapneumonic Pleural Effusions and Empyemas: A Prospective Randomized Study. *Lung*. 2015;193(6):993-1000. Doi: 10.1007/s00408-015-9807-6. Epub 2015 Sep 30. PubMed PMID: 26423784.
- Bouros D, Tzouvelekis A, Antoniou KM, et al. Intrapleural fibrinolytic therapy for pleural infection. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007;20(6):616-26. Epub 2006 Sep 5. Review. PubMed PMID: 17049447.
- Froudarakis ME, Kouliatsis G, Steiropoulos P, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of pleural infections in adults. *Respir Med*. 2008;102(12):1694-700. doi: 10.1016/j.rmed.2008.08.012. Epub 2008 Sep 27. PubMed PMID: 18824340.
- Gervais DA, Levis DA, Hahn PF, et al. Adjunctive intrapleural tissue plasminogen activator administered via chest tubes placed with imaging guidance: effectiveness and risk for hemorrhage. *Radiology*. 2008;246(3):956-63.
- Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, et al. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med*. 2005;352(9):865-74. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 May 19;352(20):2146. PubMed PMID: 15745977.
- Laisaar T, Pullerits T. Effect of intrapleural streptokinase administration on antistreptokinase antibody level in patients with loculated pleural effusions. *Chest*. 2003;123(2):432-5. PubMed PMID: 12576362.
- Thommi G, Shehan JC, Robison KL, et al. A double blind randomized cross over trial comparing rate of decortication and efficacy of intrapleural instillation of alteplase versus placebo in patients with empyemas and complicated parapneumonic effusions. *Respir Med*. 2012;106(5):716-23. doi: 10.1016/j.rmed.2012.02.005. Epub 2012 Mar 6. PubMed PMID: 22398159.
- 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: 10.1056/NEJMoa1012740. PubMed PMID: 21830966.

Verblijfsdrain versus pleurodese

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van de verblijfsdrain ten opzichte van pleurodese bij patiënten met maligne pleuravocht met of zonder een trapped lung?

Aanbeveling

Informeer de patiënt over de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties van maligne pleuravocht. Betrek de patiënt bij de besluitvorming omtrent de behandeling van maligne pleuravocht.

Overweeg een verblijfsdrain bij patiënten met symptomatisch maligne pleuravocht.

Adviseer patiënten zonder evidente trapped lung en een verblijfsdrain dagelijks pleuravocht te draineren om de kans op "spontane pleurodese" te vergroten.

Inleiding

Momenteel worden in Nederland patiënten met maligne pleuravocht behandeld met talkpleurodese, waarvan het succespercentage in een intention-to-treat analyse 32 tot 71% is (Burgers, 2008). Na een mislukte talkpleurodese of wanneer talkpleurodese niet zinvol wordt geacht (bijvoorbeeld bij patiënten met een trapped lung of in een slechte conditie), zou een thoracale verblijfsdrain (Indwelling Pleural Catheter, IPC) kunnen worden geplaatst. Met een thoracale verblijfsdrain wordt de patiënt in staat gesteld pleuravocht op vaste momenten en/of in geval van klachten te draineren. De verblijfsdrain is in Nederland echter nog niet algemeen geaccepteerd en specifieke financiële vergoeding ontbreekt.

Conclusies

<p>Laag GRADE</p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat een verblijfsdrain ten opzichte van pleurodese eenzelfde effect heeft op de kwaliteit van leven van patiënten met maligne pleuravocht met of zonder trapped lung.</p> <p><i>Bronnen: Davies, 2012; Putman, 1999; Thomas, 2017</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat een verblijfsdrain ten opzichte van pleurodese eenzelfde effect heeft op dyspneu bij patiënten met maligne pleuravocht met of zonder trapped lung.</p> <p><i>Bronnen: Boshuizen 2017; Davies, 2012; Demmy, 2012; Putman, 1999; Thomas, 2017</i></p>
<p>Laag GRADE</p>	<p>Er zijn aanwijzingen dat de behandeling van pleurale effusie met behulp van een verblijfsdrain leidt tot een kortere (totale) opnameduur dan pleurodese bij patiënten met maligne pleuravocht met of zonder trapped lung.</p> <p><i>Bronnen: Boshuizen, 2017; Davies, 2012; Putman, 1999; Thomas, 2017</i></p>

Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of de kosten voor een verblijfsdrain even hoog zijn als de kosten voor talkpleurodese. Ook is het onduidelijk of de verblijfsdrain kosteneffectief is ten opzichte van de talkpleurodese bij patiënten met maligne pleuravocht met of zonder trapped lung.</p> <p><i>Bronnen: Penz, 2014; Olfert, 2017</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk of de verblijfsdrain een effect heeft op het aantal serious adverse events in vergelijking met talkpleurodese bij patiënten met maligne pleuravocht met of zonder trapped lung.</p> <p><i>Bronnen: Boshuizen, 2017; Davies, 2012; Demmy, 2012; Putman, 1999; Thomas, 2017</i></p>
Laag GRADE	<p>Er zijn aanwijzingen dat patiënten met maligne pleuravocht met of zonder trapped lung die behandeld worden met een verblijfsdrain minder re-interventies ondergaan dan patiënten die behandeld worden met talkpleurodese.</p> <p><i>Bronnen: Boshuizen, 2017; Davies, 2012; Putman, 1999; Thomas, 2017</i></p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Boshuizen (2017) verrichtte een gerandomiseerde gecontroleerde studie waarin een vergelijking werd gemaakt tussen talkpleurodese en een verblijfsdrain bij patiënten met maligne pleuravocht. In totaal konden 94 patiënten gerandomiseerd worden, 48 patiënten lootten voor talkpleurodese en 46 voor de verblijfsdrain. Uitkomsten waren onder andere de uitkomsten op de modified Borg scale (na 6 weken en na 3 en 6 maanden), het aantal re-interventies en de lengte van ziekenhuisopname. Adverse events werden bijgehouden. Van de 94 patiënten konden de data van 40 patiënten geïnccludeerd worden in de intention-to-treat analyse. De resultaten van de per protocol analyse (exclusie van patiënten die geen talk toegediend hadden gekregen of waarbij de er binnen 6 weken ipsilateraal een re-interventie nodig was) gaven ongeveer dezelfde resultaten en worden hier niet verder behandeld. Helaas zijn er geen spreidingsmaten gerapporteerd; dit maakt het lastig om deze studie mee te nemen in een eventuele meta-analyse van de lineaire uitkomstmaten.

Davies (2012) onderzocht in de TIME2-studie de effectiviteit van een verblijfsdrain ten opzichte van talkpleurodese. Honderdzes patiënten met een maligne pleurale effusie namen deel aan de studie. Bij 52 patiënten werd poliklinisch (tenzij de patiënt was opgenomen) een verblijfsdrain geplaatst. De overige 54 patiënten werden opgenomen in het ziekenhuis en kregen pleurodese. Bij patiënten met een uitgebreide trapped lung werd geen talk ingespoten, maar deze patiënten bleven wel in de studie. De uitkomstmaten waren onder andere dyspneu (100mm VAS; waarbij een score 0 de maximale kortademigheid of pijn aangaf en 100 de best mogelijke score), kwaliteit van leven (globale kwaliteit van leven schaal van de EORTC QLQ-30, een hogere score geeft een beter kwaliteit van leven aan), opnameduur en complicaties. Er waren kleine verschillen op baseline tussen de groepen, bijvoorbeeld met betrekking tot het type maligniteit en de score voor dyspneu

(verblijfsdrain: 62 mm, pleurodese: 55 mm). Patiënten werden tot hun overlijden (mediane overleving 200 dagen voor de patiënten behandeld met pleurodese en 153 dagen voor de patiënten met een verblijfsdrain) of tot een jaar follow-up gevolgd. Twintig patiënten, 5 geloot voor de verblijfsdrain en 15 geloot voor pleurodese overleden binnen de eerste 42 dagen. Na 6 weken, na 3 en 6 maanden waren respectievelijk nog 86, 69 en 54 patiënten in leven. De analyses werden gecorrigeerd voor performance status en mesothelioom ja/nee. Sommige van de co-auteurs hadden banden met de industrie.

In de studies van Penz (2014) en Olfert (2017) werden de kosten en kosteneffectiviteit van de TIME2-studie in kaart gebracht vanuit het perspectief van de Britse zorgbetaler. De volgende kosten werden meegenomen: kosten voor de initiële procedure en ziekenhuisopname, adverse events en de kosten voor de drainage. De kosten werden omgerekend naar de kostprijs in 2013 (Penz, 2014) of 2014 (Olfert, 2017). Olfert (2017) berekende de QALY's door de gegevens van overleving en de utiliteit (bepaald middels de EQ-5D-3L) te combineren. De grens voor de kosteneffectiviteit lag op een willingness to pay threshold van \$50,000/QALY. Er werden in beide studies een aantal sensitiviteitsanalyses uitgevoerd. Zo werd er gekeken naar het effect van de overleving <14 weken en naar het effect van extra verpleegkundige hulp voor het uitvoeren van de drainage.

Demmy (2012) vergeleek in een gerandomiseerde gecontroleerde studie de effectiviteit van talkpleurode ten opzichte van een verblijfsdrain bij patiënten met een maligniteit en unilateraal pleuravocht. Patiënten verdacht voor trapped lung, overleving minder dan 60 dagen en ernstige comorbiditeit werden geëxcludeerd. Volgens de powerberekening zouden 530 patiënten moeten deelnemen aan de studie, maar uiteindelijk konden slechts 67 patiënten geregistreerd en gerandomiseerd worden. Van deze 67 patiënten werden tien later nog geëxcludeerd wegens bilaterale effusies (n=6), andere complicaties (n=3) of een onbekende reden (n=1). Uiteindelijk zijn de gegevens van 57 patiënten meegenomen in de analyses. In zeven patiënten kon de behandeling niet worden voltooid door geloketteerd pleuravocht (talkpleurodese: n=1, verblijfsdrain: n=2), geen longontplooiing (pleurodese n=2) of door verstopping van de drain (n=1 voor beide groepen). In deze studie werd de kwaliteit van leven (inclusief acceptatie, tevredenheid, symptomen en dyspneu) na 7, 30 en 60 dagen door zowel de arts als de patiënt bepaald met behulp van de Condensed Memorial Symptom Assessment Scale, dyspnea index en de Karnofsky Self-reported Performance Rating Scale. Echter alleen de resultaten voor dyspneu worden (zij het zeer beperkt) gerapporteerd.

Putman (1999) evalueerde in een gerandomiseerde studie (n=144) de effectiviteit van een verblijfsdrain ten opzichte van doxycycline pleurodese op kwaliteit van leven (dyspneu component van de Guyatt Chronic Respiratory Questionnaire), dyspneu (Borg score (0 tot 10) in rust en na het wandelen van ~30 meter (100ft)), opnameduur, late recidieven en adverse events. De patiënten werden in een 2:1 ratio geloot naar één van de twee groepen, waarbij de meeste patiënten (n=99) een verblijfsdrain kregen. Het effect van de behandeling werd geëvalueerd na 30, 60 en 90 dagen. De loss to follow-up was groot (56-67%), voornamelijk veroorzaakt door de hoge mortaliteit. De mediane overleving was 87 dagen voor patiënten met een verblijfsdrain en 90 dagen voor de patiënten die een pleurodese hadden gehad. De studie werd ondersteund door Denver Biomaterials (Denver, Colorado), de fabrikant van de verblijfsdrain. Drie van de auteurs hadden aandelen in het moederbedrijf van Denver Biomaterials.

Thomas (2017) verrichtte een gerandomiseerd gecontroleerde studie waarin de effectiviteit van verblijfs catheters ten opzichte van talkpleurodese werd onderzocht in negen centra in Australië, Nieuw-Zeeland, Singapore en Hong Kong. Honderdzesenveertig patiënten met symptomatisch maligne pleuravocht die nog niet eerder waren behandeld met één van de interventies participeerden in de trial en werden 12 maanden gevolgd (of tot overlijden). Uitkomsten van de studie waren ziekenhuisopnameduur binnen 12 maanden (of overlijden), verdere pleurale interventies, dyspneu ('breathlessness'; VAS), kwaliteit van leven (VAS en EQ5D) en adverse events. Sommige auteurs waren lid van advisory boards van farmaceutische of medische technologiebedrijven.

Resultaten

1. Kwaliteit van leven

Boshuizen (2017) heeft geen data voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven bepaald.

Davies (2012) rapporteerde de gegevens over kwaliteit van leven beschikbaar van respectievelijk 69, 56 en 41 patiënten voor de meetmomenten op zes weken, drie en zes maanden. Er werden geen verschillen tussen de groepen gevonden. Het gemiddeld verschil op zes weken was 4,8 (95%BI=-1,6 tot 11,2) op de globale kwaliteit van leven schaal van de EORTC QLQ-30.

Demmy (2012) heeft wel de kwaliteit van leven van de patiënten op verschillende tijdstippen bepaald, maar niet gerapporteerd.

Putman (1999) rapporteerde dat de verschillen van de twee groepen op de dyspneu component van de Guyatt Chronic Respiratory Questionnaire op geen van de tijdstippen significant van elkaar verschilden. De gemiddelde verandering (SD) na 30 dagen was 5,2 (7,5) bij patiënten met een verblijfsdrain en 5,5 (8,7) bij de patiënten die pleurodese hadden gekregen. Na 90 dagen was dit respectievelijk 7,2 (7,1) en 6,3 (8,2).

Thomas (2017) rapporteerde dat de kwaliteit van leven in beide groepen na de interventie verbeterde, maar dat er geen verschil gevonden werd in de vooruitgang in kwaliteit van leven.

Gezien de grote heterogeniteit tussen de studies wat betreft de gebruikte meetinstrumenten en tijdstippen is besloten geen meta-analyse uit te voeren.

2. Dyspneu

Boshuizen (2017) rapporteerde dat er geen verschil werd gevonden in de verschillen voor dyspneu, berekend als het verschil tussen de scores na zes weken en de scores op de modified Borgscore voor de randomisatie (rust: gemiddelde talkpleurodese= 2,2; gemiddelde verblijfsdrain= 1,6, $p=0,25$; inspanning: gemiddelde talkpleurodese= 2,1; gemiddelde verblijfsdrain= 1,8, $p=0,44$). Ook na drie en zes maanden werd er geen verschil tussen de groepen gevonden.

Davies (2012) rapporteerde dat de gemiddelde VAS scores voor dyspneu tijdens de eerste 42 dagen niet verschilden tussen de groepen (verblijfsdrain: 24,7 mm, 95%BI=19,3 tot 30,1 mm; pleurodese: 24,4 mm, 95%BI=19,4 tot 29,4, gemiddeld verschil: 0,16 mm, 95%BI=-6,82 tot 7,15). Alleen op zes maanden werd een significant verschil tussen de groepen gevonden, waarbij de groep met de verblijfsdrain significant minder dyspneu rapporteerde (gemiddeld verschil: -14,0 mm (95%BI= -25,2 tot -2,8)).

Demmy (2012) rapporteerde dat patiënten behandeld met een verblijfsdrain gemiddeld betere dyspneu scores hadden (verblijfsdrain: 8,5, talkpleurodese: 6,1, $p=0,047$). De analyse was gecorrigeerd voor de baseline score, de hoeveelheid vocht die in eerste instantie was gedraineerd, geslacht, opname status en de performance status op baseline. Tijdstip van de meting was echter onbekend en ook informatie over de spreiding ontbreekt.

Putman (1999) rapporteerde dat de verbetering in de Borg scores na inspanning tussen baseline en 30 dagen follow-up significant groter was bij patiënten met een verblijfsdrain dan bij de patiënten behandeld met pleurodese (gemiddelde (SD) verblijfsdrain: 2,2 (2,4), pleurodese: 1,0 (2,4), $p=0,05$). Er werden verder geen significante verschillen tussen de groepen gevonden.

Thomas (2017) rapporteerde dat de mate van dyspneu in beide groepen na de interventie verminderde, maar dat er geen verschil gevonden werd in de vooruitgang tussen de groepen.

Gezien de grote heterogeniteit tussen de studies wat betreffend de gekozen uitkomstmaten en timing van de metingen, de soms wat beperkte rapportage van de resultaten (geen spreidingsmaat weergegeven in de studie van Boshuizen (2017) en Demmy (2012) is besloten om geen meta-analyse uit te voeren.

3. Opnameduur

Boshuizen (2017) rapporteerde dat de duur van de ziekenhuisopname voor de gealloceerde behandeling significant langer was voor de talkpleurodes (mediaan talkpleurodese: 4 dagen, mediaan verblijfsdrain: 0 dagen, $p<0,0001$). Ook het totale aantal ziekenhuisdagen sinds randomisatie was groter in deze groep (mediaan talkpleurodese: 6, mediaan verblijfsdrain: 3 dagen, $p=0,002$).

Davies (2012) rapporteerde een kortere opnameduur voor de patiënten die een verblijfsdrain kregen (mediaan=0, IQR=0 tot 1) dan voor patiënten behandeld met pleurodese (mediaan=4, IQR=2 tot 6; verschil tussen de groepen: -3,5 dagen, 95%BI=-4,8 tot -1,5). De totale draingerelateerde opnameduur (initiële drainplaatsing en eventuele draingerelateerde complicaties) was ook significant korter voor de verblijfsdrain dan wanneer patiënten werden behandeld met pleurodese (verblijfsdrain: 1 dag, IQR= 0 tot 3, pleurodese: 4,5 dagen, IQR=2,5 tot 7,5, $p<0,001$).

Demmy (2012) heeft geen data over de opnameduur gerapporteerd.

De patiënten met een verblijfsdrain in de studie van Putman (1999) hadden een significant kortere mediane opnameduur (1,0 dag) dan de patiënten die een pleurodese hadden gehad (6,5 dag, $p<0,001$).

Thomas (2017) rapporteerde dat patiënten die voor een verblijfsdrain hadden geloot significant minder lang in het ziekenhuis opgenomen waren geweest dan de patiënten die hadden geloot voor de pleurodese (totale aantal dagen opgenomen, mediaan (IQR) verblijfsdrain: 12,7 (13,4) dagen, pleurodese: 16,3 (15,2) dagen, geschat verschil (95%BI): 2,92 (0,43 tot 5,84). Er was ook een significant verschil in effusie gerelateerde ziekenhuisopname (geschat verschil (95%BI): 2,06 (1,53 tot 2,58)), waarbij er een verschil was in de mediane opnameduur voor de gealloceerde behandeling (geschat verschil (95%BI): 2,09 (1,78 tot 2,39)), maar niet tussen de latere effusiegerelateerde opnameduur (geschat verschil (95%BI): -0,18 (-0,41 tot 0,01)).

Gezien de studies over het algemeen medianen hebben gerapporteerd, hebben we ervoor gekozen om de resultaten van de verschillende studies niet te poolen.

4. Kosten

Boshuizen (2017); Demmy (2012); Putman (1999) en Thomas (2017) hebben geen data over kosten gerapporteerd.

Er werd door Penz (2014) geen verschil in gemiddelde totale kosten gevonden tussen de verblijfsdrain (\$4993) en talkpleurodese (\$4581), gemiddeld verschil: \$+401, 95BI=-\$1387 tot \$2261. De sensitiviteitsanalyses lieten zien dat bij patiënten die binnen 14 weken overleden, het plaatsen en draineren via een verblijfsdrain, significant goedkoper was (\$2944 versus \$4671, gemiddeld verschil: -\$1719, 95%BI=-\$3376 tot -\$85, en dat wanneer wordt aangenomen dat patiënten met een verblijfsdrain 2 uur verpleging per week nodig hebben, een verblijfsdrain significant duurder is dan talkpleurodese (\$6807 versus \$4638, gemiddeld verschil=\$2130, 95%BI=\$205 tot \$4184). De resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse (Olfert, 2017) laten eenzelfde beeld zien: Er waren geen significante verschillen tussen de groepen in kosten, utiliteitscores en QALY's. Behandeling met een verblijfsdrain was kosteneffectief; de estimated incremental cost-effectiveness ratio (ICER) voor de verblijfsdrain ten opzichte van talkpleurodese was \$10870 per gewonnen QALY, maar er was sprake van een grote onzekerheid over deze schatting. De ICER was -\$79303/QALY voor patiënten met een overleving <14 weken en \$77213/QALY als men uit gaat dat patiënten met een verblijfsdrain 2 uur verpleging per week nodig hebben.

5. Complicaties (infecties, bloedingen, pijn en entmetastasen)

Boshuizen (2017) gaf aan dat er geen significante verschillen waren tussen de groepen, er waren echter ook weinig adverse events in deze studie (zeven in de groep behandeld met talkpleurodese en acht in de groep behandeld met een verblijfsdrain).

Davies (2012) rapporteerde adverse events bij 40% van de patiënten met een verblijfsdrain en bij 13% in de pleurodese patiënten, een significant verschil (OR=4,7, 95%BI=1,75 tot 12,60). Het aantal SAE's verschilde niet significant tussen de groepen (verblijfsdrain, n=9; pleurodese, n=5, OR=2,1, 95%BI=0,57 tot 7,71). Het is onduidelijk hoe deze statistische analyses zijn uitgevoerd. De SAE's waren pleurale infecties (verblijfsdrain n=5, pleurodese n=1), cellulitis (verblijfsdrain n=1), twee geloketteerd vocht waarvoor behandeling met fibrinolytica (beide groepen n=1), blokkade van de katheter (beide groepen n=1), pijn (verblijfsdrain n=1), subcutaan emfyseem (pleurodese n=1) en luchtlek (pleurodese n=1).

Demmy (2012) rapporteerde dat er iets meer complicaties waren in de groep waarbij een verblijfsdrain werd geplaatst. De data van zes patiënten die geëxcludeerd waren uit de overige analyses werden hier wel meegenomen. Eén patiënt met verblijfsdrain is overleden aan ARDS. In deze groep was er verder één graad 4 SAE (myocardinfarct) en zes graad drie SAE's (pijn n=3, leukocytose, wondinfectie en neutropenie). Er waren twee graad 4 SAE's in de talkpleurodesegroep (vermoeidheid en dyspneu) en één graad drie SAE (dyspneu). Er zijn geen resultaten van statistische analyses gerapporteerd.

Putman (1999) heeft onderscheid gemaakt tussen de morbiditeit op korte termijn (in het ziekenhuis) en de morbiditeit tijdens de gehele follow-up. Er waren tijdens de ziekenhuisopname adverse events bij zes van de 43 pleurodeses (koorts n=2, ernstige pijn waarvoor PCA n=2, hydropneumothorax n=1, verstopte drain n=1) en tien van de 96 verblijfsdrains (koorts n=3, pneumothorax n=3, verkeerde plaatsing katheter n=2, re-expansie longoedeem n=1, respiratoir falen ten gevolge van oversedatie n=1). Putman, 1999 rapporteerde ook de AE's gemeld in de 90 dagen follow-up periode: Verblijfsdrain: pleurale infectie n=1, cellulitis n=6, entmetastase n=3, pijn tijdens drainage n=7; pleurodese: pijn n=1. Er zijn geen statistische analyses uitgevoerd.

Thomas (2017) rapporteerde dat er in de trial vier SAE's zich voor hadden gedaan, één in de verblijfsdraingroep en drie in de pleurodesegroep. Bij tweeëntwintig patiënten (30%) in de verblijfsdraingroep en 13 patiënten in de pleurodesegroep (18%) was er sprake van ten minste één adverse event.

Gezien de heterogeniteit waarmee deze uitkomstmaat is bepaald is er besloten om geen meta-analyse uit te voeren.

6. Re-interventies

Boshuizen (2017) rapporteerde dat het aantal patiënten met tenminste één re-interventie niet verschilde tussen de groepen (15 van de 48 in de pleurodesegroep en zeven van de 46 patiënten met een verblijfsdrain, p=0,09). Het gemiddelde aantal re-interventies per patiënt was 0,5 voor de patiënten behandeld met talkpleurodese en 0,2 voor de patiënten met behandeld met een verblijfsdrain, p=0,05.

Davies (2012) rapporteerde dat 22% van de patiënten behandeld met pleurodese en 6% van de patiënten met een verblijfsdrain verdere pleurale interventies ondergingen, en dit verschil is significant (OR=0,21, 95%BI=0,04 tot 0,86).

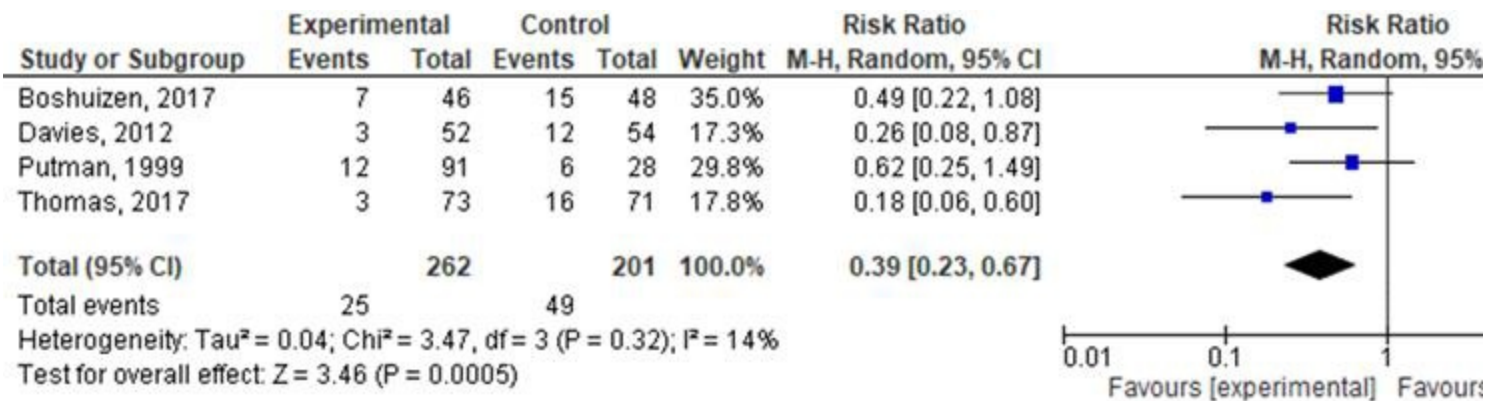
Demmy (2012) heeft geen data over re-interventies gerapporteerd. Uit het artikel blijkt dat er een groter gedeelte van de patiënten waarbij een verblijfsdrain was geplaatst 30 dagen na de ingreep in leven en zonder recidief was (verblijfsdrain: 23 van de 28, 82% versus 15 van de 29, 52%; p=0,024).

Putman (1999) heeft het aantal (%) late recidieven gerapporteerd: bij 6 van de 28 patiënten (21%) behandeld met pleurodese en 12 van de 91 verblijfsdrain-patiënten (13%) is tijdens de studie een laat recidief vastgesteld. Het verschil was niet significant, p=0,631.

Thomas (2017) rapporteerde dat drie patiënten (4,1%) die voor de verblijfsdrain hadden geloot en 16 patiënten in de pleurodesegroep verdere pleurale interventies hebben ondergaan (p=.001, verschil in verhoudingen: 0,18, 95%BI: 0,08 tot 0,29).

De resultaten van Boshuizen (2017); Davies (2012); Putman (1999) en Thomas (2017) zijn gepoold. De resultaten zijn weergegeven in figuur 1. Een verblijfsdrain zorgt voor een vermindering met een factor 0,39 in het aantal re-interventies (95%BI=0,23 tot 0,67).

Figuur 1 Effect van verblijfsdrain ten opzichte van pleurodese bij patiënten met maligne pleuravocht met of zonder trapped lung op het aantal re-interventies.



Bewijskracht van de literatuur

RCT's beginnen hoog. De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (studies waren niet geblindeerd, grote loss to follow-up, het niet rapporteren van de uitkomsten in Demmy (2012)). De uiteindelijke bewijskracht is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat dyspneu is met twee niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (studies waren niet geblindeerd, grote loss to follow-up op de lange termijn follow-up metingen, beperkte rapportage van de resultaten bij Boshuizen (2017) en Demmy (2012)). De uiteindelijke bewijskracht is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat opnameduur is met twee niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (grote loss to follow-up, geen blinding), en de imprecisie (het is niet mogelijk om de resultaten van de individuele studies te poolen, hierdoor kan het daadwerkelijke effect niet bepaald worden). Het uiteindelijke niveau is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kosten is met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet in de onderliggende RCT (grote loss to follow-up, geen/beperkte blinding), de imprecisie (onzekerheid over de schatting van het effect en de inclusie van een enkele studie met een beperkt aantal patiënten) en de indirectheid (Het is de vraag in hoeverre de resultaten van een Britse studie waarbinnen is uitgegaan van het perspectief van de zorgbetaler, generaliseerbaar zijn tot de Nederlandse situatie). De uiteindelijke bewijskracht is zeer laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat (serious) adverse events is met drie niveaus verlaagd gezien de heterogeniteit tussen de gerapporteerde uitkomstmaten en de gevonden resultaten, en de imprecisie (klein aantal cases, studies niet gepowerd om deze uitkomstmaat te bepalen). Het uiteindelijke niveau is zeer laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat re-interventies is met 2 niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (grote loss to follow-up, geen blinding) en de imprecisie (klein aantal cases). De uiteindelijke bewijskracht is laag.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de gunstige en nadelige effecten van een verblijfsdrain in vergelijking met pleurodese bij patiënten met maligne pleuravocht met of zonder trapped lung?

P: patiënten met maligne pleuravocht met of zonder trapped lung;

I: verblijfsdrain;

C: (Talk)pleurodese;

O: kwaliteit van leven, dyspneu, opnameduur, kosten, complicaties, re-interventies.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte kwaliteit van leven en dyspneu voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en opnameduur, kosten, complicaties, re-interventies voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaat complicaties als het aantal en type AE's en SAE. Onder re-interventies worden ook de late recidieven meegenomen. De overige uitkomstmaten werden niet a priori gedefinieerd, de werkgroep hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 6 januari 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek en observationeel onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 213 treffers op. In het najaar 2017 waren de resultaten van Boshuizen, 2017 ook gepubliceerd, en is er besloten om een update uit te voeren van de search. Deze update is op 1 november 2017 uitgevoerd en leverde 40 aanvullende treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews (gezocht in ten minste twee databases, gedetailleerde zoekstrategie beschikbaar en risk of bias beoordeling) of gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde trials waarin patiënten met maligne pleuravocht met of zonder trapped lung participeerden en waarin een vergelijking werd gemaakt tussen een verblijfsdrain en pleurodese. Daarnaast moest ten minste één van bovenstaande uitkomstmaten zijn geïncludeerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 19 studies voorgeselecteerd.

In januari 2018 werden de laatste studies opgevraagd, en bleek één van deze 19 studies (Thomas, 2017) een abstract voor een congres te zijn waar inmiddels ook een recent gepubliceerd artikel van beschikbaar was. Dit artikel is toen ook opgevraagd (totaal komt daarmee op 20). Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 13 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en vijf studies, die waren beschreven in zeven publicaties, definitief geselecteerd.

Vijf gerandomiseerde gecontroleerde studies konden worden opgenomen in deze literatuuranalyse. Hiernaast zijn nog twee publicaties geïncludeerd waarin de resultaten met betrekking tot de kosten en de kosteneffectiviteit van één van de geïncludeerde gerandomiseerde studies werden gepresenteerd. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Overwegingen

In het veld van de behandeling van maligne pleuravocht is weinig gerandomiseerd onderzoek voorhanden met focus op de verblijfsdrain. Patiënten met de slechtste prognose en patiënten met een trapped lung werden niet in deze studies geïnccludeerd. Daardoor is de subvraag “de rol van de verblijfsdrain bij de niet-ontplooiende long” niet door gerandomiseerd onderzoek gesteund.

De standaardbehandeling bij de trapped lung is herhaalde ontlastende puncties. De verblijfsdrain is een alternatief hiervoor. Indien er bij een trapped lung een (herhaalde) symptomatisch toename van pleuravocht ontstaat, dient de afweging gemaakt te worden om een verblijfsdrain te plaatsen. Bij deze afweging met de patiënt zullen de (on-)mogelijkheid om naar het ziekenhuis te komen voor herhaalde puncties en de (on-)wenselijkheid om zelf thuis vocht af te nemen meegenomen moeten te worden. De op dat moment geldende financiële vergoeding zal de eventuele keuze voor een verblijfsdrain beïnvloeden.

Met betrekking tot de plaats van de verblijfsdrain bij de behandeling van maligne pleuravocht bij de ontplooiende long: Geen van de RCT's toont een verschil tussen behandeling met verblijfsdrain of talkpleurodese in termen van kortademigheid en kwaliteit van leven. De secundaire eindpunten verschillen ten voordele van verblijfsdrains. Patiënten bij wie een verblijfsdrain werd geplaatst, hadden een significant kortere opnameduur dan patiënten die werden behandeld met pleurodese. Ook het aantal pleurale re-interventies en nieuwe ziekenhuisopnames was lager. Overigens kan uitgebreid gedebatteerd worden over de manier waarop talkpleurodese plaatsvindt. Dit kan zowel via thoracoscopie (poudrage) als via een thoraxdrain (talkslurry). Aangezien de succespercentages tussen deze behandelingen min of meer vergelijkbaar zijn (Clive, 2016), en niet alle longartsen thoracoscopieën verrichten, hebben we ons hier beperkt tot het alomvattende talkpleurodese. Overigens worden binnenkort de resultaten van een RCT verwacht die poudrage met slurry vergelijkt (Bhatnagar, 2014).

Bijwerkingen van verblijfsdrains zijn acceptabel. Pleurale infecties door verblijfsdrains komen even weinig voor als bij talkpleurodese. In een internationale multicenter studie werd bevestigd dat de incidentie van pleurale infecties ongeveer 5% is (Fysh, 2013). Het overgrote deel van deze pleurale infecties kon met antibiotica worden gecontroleerd. Infecties traden veelal op na 2 maanden, hetgeen suggereert dat infecties meer gerelateerd zijn aan het gebruik dan aan de plaatsing zelf. Antibioticaprofylaxe rondom plaatsing lijkt dan ook niet zinvol. In meerdere studies werd gesuggereerd dat het aantal pleurale infecties niet hoger is als de patiënt na plaatsing een chemotherapeutische behandeling ondergaat (Morel, 2011; Davies, 2012; Boshuizen, 2017).

Vaststellen van kosteneffectiviteit wordt bemoeilijkt door verschillen in vergoeding tussen de verschillende landen en in de loop van de tijd. Dit in acht nemend zijn er aanwijzingen dat bij een beperktere overlevingsduur verblijfsdrains kosteneffectief kunnen zijn. (Puri, 2012; Boshuizen, 2013; Olden, 2010). In de praktijk lijken kosten tussen verblijfsdrains die als eerstelijnsbehandeling werden geplaatst en verblijfsdrains geplaatst na gefaalde pleurodese gelijk (Boshuizen, 2013). Gebruikskosten waren per tumortype verschillend, hetgeen wordt veroorzaakt door verschil in overleving. Patiënten met maligne pleuravocht ten gevolge van longkanker hadden gemiddeld de laagste gebruikskosten, mesothelioompatiënten de hoogste. In deze Nederlandse observationele studie bleek 75% van de patiënten in staat om zonder professionele hulp (maar bijvoorbeeld met hulp van familie) de drainages te verrichten, hetgeen bespaart op thuiszorgkosten (Boshuizen, 2013).

Hoewel er geen verschil in kwaliteit van leven (kortademigheid, pijn) kon worden aangetoond tussen talkpleurodese en verblijfsdrain, blijkt de patiënttevredenheid over de verblijfsdrain goed. De vraag of ze nogmaals voor een verblijfsdrain zouden kiezen en deze behandeling medepatiënten zouden aanraden, werd door de overgrote meerderheid bevestigend geantwoord (Sabur, 2013). In een Australische studie bleek dat de patiënten een voorkeur hadden voor een verblijfsdrain of talkpleurodese (Fysh, 2012). Aangezien patiënten blijkbaar één van beide behandelingen prefereren, zouden zij nadrukkelijk moeten worden betrokken bij deze keuze. Zeker bij een beperkte levensverwachting zou een verblijfsdrain moeten worden besproken wanneer maligne pleuravocht recidiveert.

Tot voor kort werden diverse drainageschema's gehanteerd, wisselend van aftappen in een vast schema tot op zo nodig basis. Recent werd in een gerandomiseerde studie aangetoond dat dagelijks aftappen bij patiënten bij wie een trapped lung niet is aangetoond eerder en vaker leidt tot pleurodese (Wahidi, 2017). De commissie adviseert dan ook op grond van deze resultaten om na het plaatsen van de verblijfsdrain dagelijks pleuravocht te draineren bij deze groep patiënten.

Een zeer recente ontwikkeling is de behandeling middels de combinatie van een verblijfsdrain en talkpleurodese. In een gerandomiseerde studie werden patiënten tien dagen na plaatsing van een verblijfsdrain in geval van een aanliggende long behandeld met talk slurry of placebo via de verblijfsdrain. Significant meer mensen hadden een succesvolle pleurodese wanneer talk was ingespoten. Bovendien kan deze talkpleurodese in een poliklinische setting verricht worden, hetgeen veel opnamedagen scheelt (Bhatnagar, 2018). Meer onderzoeken zouden moeten uitwijzen of de optimale behandeling voor maligne pleuravocht bestaat uit een combinatie van talkpleurodese en een verblijfsdrain in welke vorm of volgorde dan ook.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 09-04-2019

Laatst geautoriseerd : 09-04-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bhatnagar R, Laskawiec-Szkonter M, Piotrowska HE, Kahan BC, Hooper E, Davies HE, Harvey JE, Miller RF, Rahman NM, Maskell NA. Evaluating the efficacy of thoracoscopy and talc poudrage versus pleurodesis using talc slurry (TAPPS trial): protocol of an open-label randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2014 Nov 26;4(11):e007045. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007045. PubMed PMID: 25428632; PubMed Central PMCID: PMC4248086.
- 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: 10.1056/NEJMoa1716883. PubMed PMID: 29617585.
- Boshuizen RC, vd Noort V, Burgers JA, et al. A randomized controlled trial comparing indwelling pleural catheters with talc pleurodesis (NVALT-14). *Lung Cancer*. 2017;108:9-14.
- Boshuizen RC, Onderwater S, Burgers SJ, et al. The use of indwelling pleural catheters for the management of malignant pleural effusion--direct costs in a Dutch hospital. *Respiration*. 2013;86(3):224-8. doi: 10.1159/000351796. Epub 2013 Jul 23. PubMed PMID: 23887083.
- Burgers JA, Kunst PW, Koolen MG, et al. Pleural drainage and pleurodesis: implementation of guidelines in four hospitals. *Eur Respir J*. 2008 Nov;32(5):1321-7. doi: 10.1183/09031936.00165607. Epub 2008 Jul 9. PubMed PMID: 18614555.

- Clive AO, Jones HE, Bhatnagar R, et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta analysis. *CochraneDatabase Syst Rev.* 2016 May 8;(5):CD010529. doi: 10.1002/14651858.CD010529.pub2. Review. PubMed PMID: 27155783.
- Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, et al. Effect of an indwelling pleural catheter versus 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.
- Demmy TL, Gu L, Burkhalter JE, et al. Optimal management of malignant pleural effusions (results of CALGB 30102). *J.* 2012;10(8):975-82.
- Fysh ETH, Tremblay A, Feller-Kopman D, et al. Clinical outcomes of indwelling pleural catheter-related pleural infections: an international multicenter study. *Chest.* 2013;144(5):1597-1602. doi: 10.1378/chest.12-3103. PubMed PMID: 23828305.
- Fysh ETH, Waterer GW, Kendall PA, et al. Indwelling pleural catheters reduce inpatient days over pleurodesis for malignant pleural effusion. *Chest.* 2012;142(2):394-400. doi: 10.1378/chest.11-2657. PubMed PMID: 22406960.
- Morel A, Mishra E, Medley L, et al. Chemotherapy should not be withheld from patients with an indwelling pleural catheter for malignant pleural effusion. *Thorax.* 2011;66(5):448-9. doi:10.1136/thx.2009.133504. Epub 2010 Sep 29. PubMed PMID: 20880866.
- Olden AM, Holloway R. Treatment of malignant pleural effusion: PleuRx catheter or talc pleurodesis? A cost-effectiveness analysis. *J Palliat Med.* 2010;13(1):59-65. doi: 10.1089/jpm.2009.0220. PubMed PMID: 19839739; PubMed Central PMCID: PMC2939851.
- Olfert JA, Penz ED, Manns BJ, et al. Cost-effectiveness of indwelling pleural catheter compared with talc in malignant pleural effusion. *Respirology.* 2017;22(4):764-770. doi: 10.1111/respectievelijk12962. Epub 2016 Dec 16. PubMed PMID: 27983774.
- Penz ED, Mishra EK, Davies HE, et al. Comparing cost of indwelling pleural catheter versus talc pleurodesis for malignant pleural effusion. *Chest.* 2014;146(4):991-1000.
- Putnam JB Jr, Light RW, Rodriguez RM, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer.* 1999;86(10):1992-9.
- Puri V, Pyrdeck TL, Crabtree TD, et al. Treatment of malignant pleural effusion: a cost-effectiveness analysis. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(2):374-9; discussion 379-80. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.02.100. Epub 2012 May 10. PubMed PMID: 22579398; PubMed Central PMCID: PMC3783957.
- Sabur NF, Chee A, Stather DR, et al. The impact of tunneled pleural catheters on the quality of life of patients with malignant pleural effusions. *Respiration.* 2013;85(1):36-42. doi: 10.1159/000342343. Epub 2012 Nov 13. PubMed PMID:23154202.
- 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: 10.1001/jama.2017.17426. PubMed PMID:29164255.
- 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 Apr 15;195(8):1050-1057. doi: 10.1164/rccm.201607-1404OC. PubMed PMID: 27898215.

Randvoorwaarden medische thoracoscopie pleura

Uitgangsvraag

Aan welke voorwaarden moet minimaal voldaan zijn om in een centrum op veilige wijze een thoracoscopie te verrichten?

Aanbeveling

Voer een thoracoscopie steriel uit in een daarvoor geschikte behandel- of operatiekamer.

Protocoleer de verdeling van de taken en de werkwijze van de thoracoscopie, inclusief sedatie, analgesie en echografisch onderzoek.

Selecteer per kliniek enkele longartsen die de thoracoscopieën verrichten of organiseer in de regio goede verwijsmogelijkheden.

Inleiding

Een medische thoracoscopie is een onderzoek waarbij de pleuraholte wordt geïnspecteerd met behulp van een endoscoop, waarbij gebruik wordt gemaakt van één of meerdere toegangspoorten (NVALT, 2002). In de regel wordt medische thoracoscopie toegepast door de longarts op een behandelkamer of operatiekamer.

Thoracoscopie is een minimaal invasief onderzoek, voor moderne single-port systemen volstaat één incisie van 1 cm.

Het doel van thoracoscopie is meestal inspectie en biopsie van de pariëtale pleura of pleurodese (talk poudrage) (Lee, 2017). Diagnostische indicaties zijn vooral pleuravocht van onbekende origine, verdenking op maligniteit met niet conclusief cytologisch onderzoek en verdenking op pleuritis tuberculosa. De sensitiviteit voor maligne pleurale aandoeningen is 92.6% (Rahman, 2010).

Indicaties voor pleurodese zijn recidiverend pleuravocht en recidiverende pneumothorax. In ervaren handen kan ook adhesiolyse verricht worden en afname van longbiopten voor analyse van intersitiële longaandoeningen (Vansteenkiste, 1999). Meer invasieve indicaties zoals bijvoorbeeld decorticatie, wigexcisie en lobectomie zijn bestemd voor de VATS, die door longchirurgen wordt verricht op een operatiekamer.

Thoracoscopie is een zeer veilige ingreep met een mortaliteit van 0,34% en voor enkel diagnostische thoracoscopie zelfs 0% (Rahman, 2010). Milde complicaties zoals subcutaan emfyseem, wondinfectie, koorts en hypotensie komen voor bij 7,3% van de ingrepen (Viskum, 1987; Rahman, 2010; Colt, 1995; Loddenkemper, 1998; Hansen, 1998; Boutin, 1985). Ernstige complicaties zoals persisterend luchttek, bloeding, empyeem, pneumonie en entmetastase komen voor in 1,8% van de ingrepen (NVALT, 2002; Vislum, 1987; Rahman, 2010; Colt, 1995; Loddenkemper, 1998; Hansen, 1998; Boutin, 1985). De kans op ernstige complicaties is zo gering dat chirurgische back-up bij een medische thoracoscopie niet noodzakelijk is (NVALT, 2002; Vislum, 1987; Hansen, 1998; Boutin, 1985).

Alhoewel thoracoscopie een veilige ingreep is, blijft het wel een specialistische en invasieve ingreep. In deze

module wordt beschreven aan welke voorwaarden minimaal voldaan moet zijn om in een centrum op veilige wijze een thoracoscopie te verrichten.

Samenvatting literatuur

De aanbevelingen zijn, gezien de aard van de uitgangsvraag, uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door niet systematisch literatuuronderzoek.

Overwegingen

Thoracoscopie kan op een behandelkamer of operatiekamer uitgevoerd worden. Het medisch personeel dient uiteraard geschoold en bekwaam te zijn in het uitvoeren van dan wel het assisteren bij een thoracoscopie. In tegenstelling tot de meeste andere onderzoeken op een behandelkamer dient thoracoscopie steriel uitgevoerd te worden, wat de nodige voorbereiding vergt. De werkgroep acht het van belang dat er een lokaal protocol met een uitgebreide beschrijving van materialen, taken en de werkwijze aanwezig is. Een aantal specifieke zaken verdienen volgens de werkgroep extra aandacht.

Echografie

Voor start van de ingreep kan een echografie verricht worden om verschillende redenen. Zo kan met echo vastgesteld worden in hoeverre er pleuravocht aanwezig is. Zeker als de laatste beeldvorming enige tijd geleden is verricht, kan met echo heel snel in kaart gebracht worden of er nog vocht aanwezig is en in welke mate. Door de echografie te verrichten in laterale decubitus houding kan bovendien de plaats van de trocar bepaald worden. De voorkeursplaats is in de midaxillairlijn, met voldoende afstand tot het diafragma. Als er geen pleuravocht aanwezig is, kan door middel van echo worden voorspeld of er pleurale adhesies zijn (Corcoran, 2017; Sasaki, 2005; Wei, 2012; Cassanelli, 2012; Medford, 2010; Marchetti, 2015). Zelfs als er geen pleuravocht aanwezig is kan, in geval van 'pleural sliding' (het in tegengestelde richting schuiven van thoraxwand en pleura) gesteld worden dat er geen adhesies zijn en kan op een veilige manier zonder letsel van de long een thoracoscopie verricht worden (Marchetti, 2015).

Sedatie en analgesie

Thoracoscopie met adequate lokale verdoving kan verricht worden zonder sedatie. Wanneer sedatie gewenst is, wordt meestal gebruikt gemaakt van midazolam. Sedatie met propofol wordt bij bronchoscopie steeds vaker toegepast, maar is vanwege meer episodes van hypoxemie en hypotensie minder geschikt bij thoracoscopie (Grendelmeier, 2014).

Voor pijnstilling tijdens de procedure kunnen opioïden (bijvoorbeeld fentanyl) gebruikt worden. Als er een pleurodese met talk verricht wordt dan kan een thoracale epiduraal geïndiceerd zijn. Voor het gehele traject van de epidurale anesthesie (plaatsing, aanleggen blok, testen blok, begeleiding tijdens de procedure, begeleiding op de afdeling) moeten goede afspraken gemaakt worden met de afdeling anesthesie en deze afspraken moeten vastgelegd worden in een protocol.

Scholing en onderhoud van vaardigheden

Het spreekt voor zich dat longartsen die thoracoscopie verrichten bekwaam zijn en hun vaardigheden onderhouden. Gezien het lage volume in de meeste klinieken acht de werkgroep het van belang om per kliniek enkele longartsen aan te wijzen die de thoracoscopieën verrichten of in de regio voor goede verwijsmogelijkheden te zorgen.

Binnen het curriculum voor longartsen in opleiding is voorzien in een competentiegericht beoordelingsstelsel voor alle ingrepen, inclusief thoracoscopie. Het huidige volume aan thoracoscopieën in Nederland ligt te laag om alle longartsen in opleiding zich te laten bekwamen in thoracoscopie. Het is derhalve belangrijk om longartsen in opleiding die affiniteit hebben met thoracoscopie te selecteren en hiervoor op te leiden, eventueel door middel van een stage in een centrum waar relatief veel thoracoscopieën verricht worden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 09-04-2019

Laatst geautoriseerd : 09-04-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Boutin C, Viallat JR, Cargnino P. Thoracoscopy. In Chretien J (Ed): The pleura in health and disease. New York, Marcel Dekker. 1985:587-621.
- Cassanelli N, Caroli G, Dolci G, et al. Accuracy of transthoracic ultrasound for the detection of pleural adhesions. Eur J Cardiothorac Surg. 2012;42:813-18. discussion 8.
- Colt HG. Thoracoscopy : a prospective study of safety and outcome. Chest 1995;108:324-29.
- Corcoran JP, Tazi-Mezalek R, Maldonado F, et al. State of the art thoracic ultrasound: intervention and therapeutics. Thorax. 2017;72(9):840-849. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-20934.
- Grendelmeier P, Tamm M, Jahn K, et al. Propofol versus midazolam in medical thoracoscopy: a randomized, noninferiority trial. Respiration. 2014;88(2):126-36. doi: 10.1159/000362797.
- Hansen M, Faurschou P, Clementsen P. Medical thoracoscopy, results and complications in 146 patients: a retrospective study. Respir Med. 1998;92:228-32.
- Lee P. Thoracoscopy. In: Herth FJF, et al. Interventional Pulmonology (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society. 2017;pp.176-90.
- Loddenkemper R. Thoracoscopy - state of the art. Eur Respir J 1998;11:213-21.
- Marchetti G, Valsecchi A, Indelicati D, et al. Ultrasound-guided medical thoracoscopy in the absence of pleural effusion. Chest. 2015;147(4):1008-1012. doi: 10.1378/chest.14-0637.
- Medford AR, Agrawal S, Bennett JA, et al. Thoracic ultrasound prior to medical thoracoscopy improves pleural access and predicts fibrous septation. Respirology 2010;15:804-8.
- Medische thoracoscopie. Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, s-Hertogenbosch. 2002.
- Rahman NM, Ali NJ, Brown G et al. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax 2010;65(Suppl 2):ii54-ii60.
- Sasaki M, Kawabe M, Hirai S, et al. Preoperative detection of pleural adhesions by chest ultrasonography. Ann Thorac Surg. 2005;80:439-42.
- Vansteenkiste J, Verbeken E, Thomeer M, et al. Medical thoracoscopic lung biopsy in interstitial lung disease: a prospective study of biopsy quality. Eur Respir J. 1999;14:585-90
- Viskum K, Enk B. Complications of thoracoscopy. Poumon Coeur 1981;37:25-28.

Wei B, Wang T, Jiang F, et al. Use of transthoracic ultrasound to predict pleural adhesions: a prospective blinded study. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60:1014.