INFEKTIIVISTEN PLEURIITTIEN NYKYAIKAINEN HOITO

14.3.2025

Hanna-Riikka Kreivi, LT, oyl

HUS Sydän- ja keuhkokeskus

HUS & HELSINGIN YLIOPISTO YHTEISTYÖSSÄ
HUS & HELSINGFORS UNIVERSITET I SAMARBETE
A COLLABORATION BETWEEN HUS & UNIVERSITY OF HELSINKI

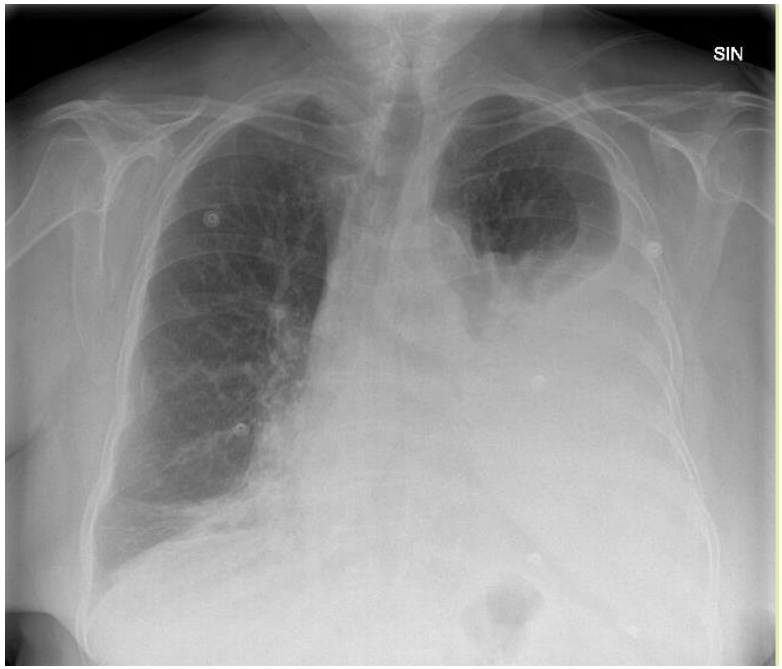
SISÄLTÖ

- Parapneumoninen effuusio
- Empyeeman määritelmä ja yleisyys
- Altistavat tekijät ja oireet
- Taudinaiheuttajat
- Diagnostiikka
- Hoito

PARAPNEUMONINEN EFFUUSIO

- ”pneumonian komplikaatio”
- jopa 20-50%:lla sairaalahoitoisissa pneumonioissa pleuranestettä
- merkki vaikeasta pneumoniasta, kuolleisuus suurempi
- viskeraalipleura erittää, mutta ohut ja elastinen
- aluksi neste kirkas ja steriili, pH normaali, Pf-leuk matalat
- suurin osa reaktiivisia ja paranevat antibioottihoidolla
- effuusio usein melko vähäinen
- tarvittaessa dreneeraus, kertapunktio usein riittää

-> 15% komplisoituu empyeemaksi



PLEURAEMPYEEMA

= pleuratilaan syntyvä märkäkertymä

- steriili parapneumoninen effuusio etenee fibrinopurulenttiin ja lopulta organisoituvaan tilaan
- pH <7,2
- Pf-gluk < 2,2
- Bakteeriviljely pleuranesteestä saattaa olla positiivinen

Kehittyy

- keuhkokuumeen tai keuhkoabskessin tai keuhkomaligniteetin komplikaationa
- thoraxin alueen operaation/vammojen jälkeen
- Infektion levitessä naapurielimistä (maksa, ruokatorvi, mediastinum)
- 1/3 primaaristi pleurainfektio, ei radiologista pneumoniaa, monesti suun mikrobi aiheuttajana -> hematogeeninen leviäminen (Bedawi ym. Eur Respi J. 2023)

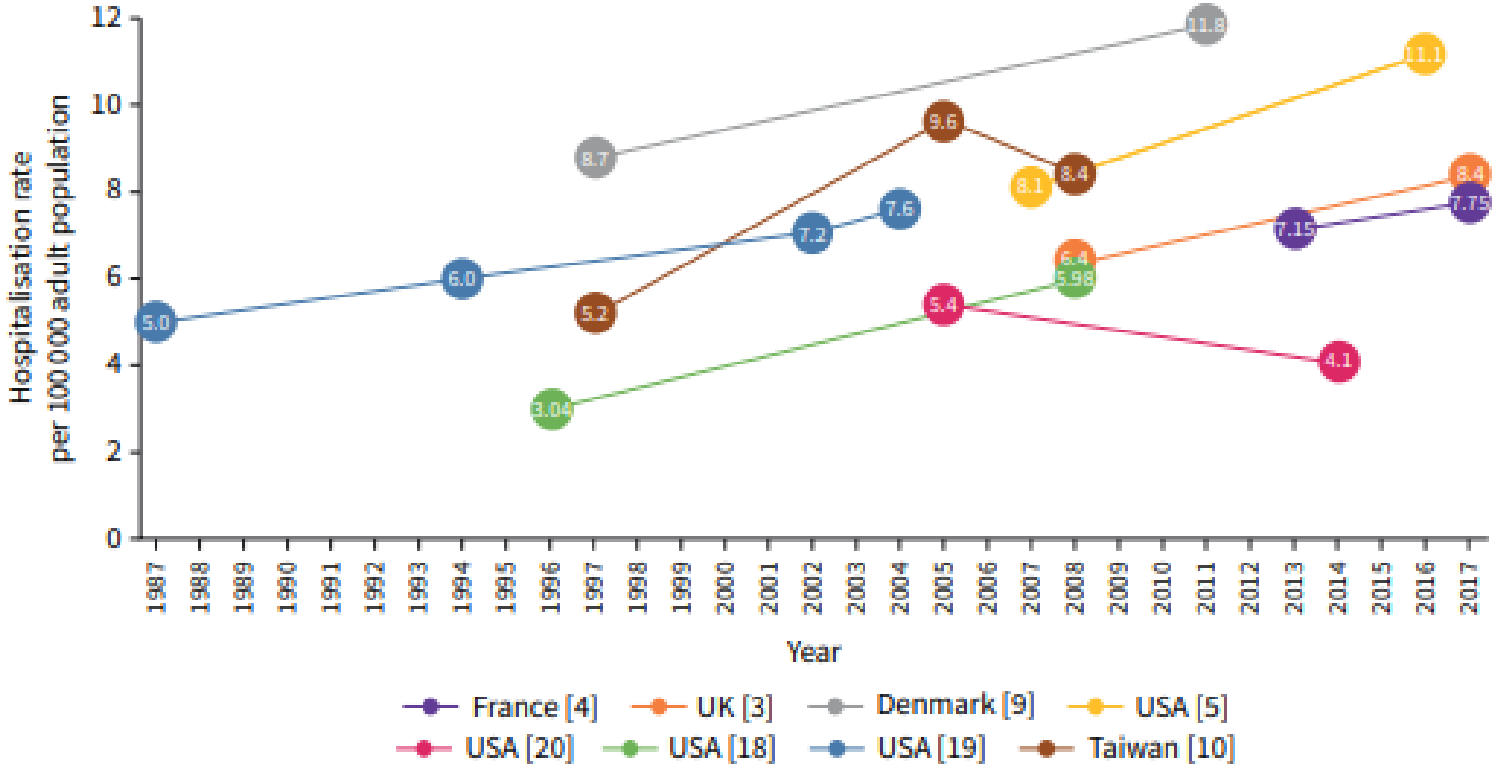


FIGURE 1.1 Trends in incidence of pleural infection in different countries from the world literature.

Pleurainfektioiden insidenssi lisääntyy

- Ikääntyvä väestö
- Komorbiditeetit
- DM lisääntyminen
- Immunosupressiivisten lääkkeiden /hoitojen lisääntyminen
- Mikrobien evoluutio
- Kehittyvät tutkimusmenetelmät

Bedawi YM. ERS/ESTS statement on the management of pleural infection in adults. Eur Respir J. 2023

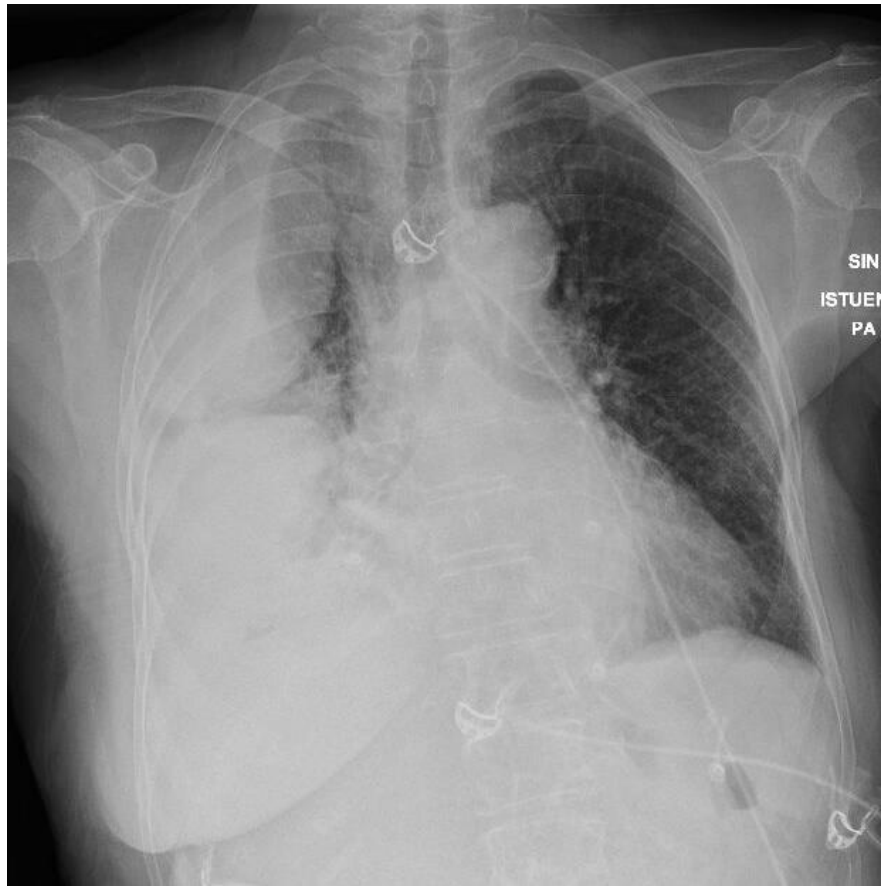
ALTISTAVAT TEKIJÄT JA OIREET

Altistavia tekijöitä:

- huonot hampaat, alkoholi, huumeet, DM,obesiteetti, vajaaravitsemus, aspiraatio, hemothorax, immunosupressio

Oireet:

- kuumeilun pitkittyminen, yskä, yskökset
- kylkikipu
- CRP:n jämähtäminen tai uudelleen nousu



TAUDINAIHEUTTAJIA

- Sekainfektiot tavallisia sekä avohoidossa että sairaalassa syntyneissä infektioissa
- Gram-positiiviset: Str. anginosus, pneumokokki, Str. pyogenes, Staph. aureus (MRSA)
- Gram-negatiiviset: Klebsiella, H. influenzae
- Anaerobit (mukana jopa 75%)

- Tubipleuriitti
- Actinomyces
- Immunosupressiopotilailla epätavallisisempia taudinaiheuttajia: nocardia, toksoplasma, pneumocystis, sienet
- Matkailijat: parasiitti-infektiot, melioidoosi

- **Huom.** Atyyppiset keuhkokuumeen aiheuttajat (mykoplasma, keuhkoklamydia, legionella) eivät yleensä aiheuta empyeema

EMPYEEMAN DIAGNOSTIIKKA

- Thx-rtg
- Thoraxin TT
- Diagnostinen pleuran UÄ
  - pleurapunktio / (saparo)dreeni + pf-näytteet + tyhjennys

- veriviljelyt (noin 14% bakteerikasvua empyeemapotilailla)

PLEURANESTENÄYTTEET

Infektiöösin pleuranesteen erottaminen muista pleuranesteilyistä tärkeää
-> **mikrobinäytteitä informatiivisempaa on erottaa infektiöösi pleuraneste:**

- Märkäinen ulkonäkö
- pf-pH<7.2
- pf-leuk tuhansia + neutrofiilivoittoinen diffi
- pf-gluk matala
- pf-LD korkea

- Bakt vä+vi, BaktNho
- TbVäVi, TbNhO
- Sieniviljely

Table 2—*Scoring System (RAPID) Derived From the Initial Prediction Model Using Baseline Characteristics*

Parameter	Measure	Score
Renal		
Urea, mM	<5	0
	5-8	1
	>8	2
Age, y	<50	0
	50-70	1
	>70	2
Purulence of pleural fluid		
Purulent	...	0
Nonpurulent	...	1
Infection source		
Community acquired	...	0
Hospital acquired	...	1
Dietary factors		
Albumin, g/L	≥27	0
	<27	1
Risk categories		
Score 0-2	...	Low risk
Score 3-4	...	Medium risk
Score 5-7	...	High risk

Each patient can obtain a score from 0 to 7. RAPID = renal, age, purulence, infection source, and dietary factors.

RAPID score
0–2 (low)
3–4 (moderate)
5–7 (high)

Rahman ym. CHEST 2014

EMPYEEMAN HOIDON ERITYISPIIRTEET

Pitkät ja kalliit hoitojaksot

- mediaani sairaalahoitopäivät 14-19 päivää
- 30vrk- ja 3kk kuolleisuus noin 10% ja 1v kuolleisuus 20%, vanhuksilla + immunokomprimoiduilla ad 35%

(Bedawi ym. Eur Respir J 2023)

Valtaosa taudinaiheuttajista kuuluu suun normaaliflooraan tai on suun ja hampaiden infektioiden aiheuttajia

→ suu ja hampaat syytä tutkia ja hoitaa kuntoon

EMPYEEMAN HOITO

Ravitsemus

Trombiprofylaksia

Antibioottihoito

- Aloitus empiirinen, mahdollinen bakteeriviljelylöydös ja herkkyys auttavat suuntaamaan
  - anaerobit syytä kattaa
- 3-4(-6) viikko yhteensä, hoitoaika yksilöllinen infektion vaikeuden, aiheuttajan ja hoitovasteen mukaan

- Piperasilliini-tatsobaktaami
- Kefuroksiimi + metronidatsoli
- Klindamysiini + moksifloksasiini /levofloksasiini (etu p.o. oton mahdollisuus)
- Jos herkän pneumokokin aiheuttama → G-penisilliini
- p.o. jatkoantibioottina usein amoksisilliini-klavulaanihappo (tai klinda +/- FQ)

DREENIHOITO

- Menneinä vuosina paksut kirurgiset dreenit

- Saparodreeni 12-14F yleensä riittävä, asetus UÄ-ohjauksessa (ERS/ESTS statement 2023)
  - keittosuolahuuhtelut säännöllisesti
  - Vähemmän kivuliaita, mutta yhtä tehokkaita hoitamaan kuolleisuuden ja kirurgian tarpeen osalta (Rahman ym 2010 Chest)

FIBRINOLYYTTINEN HOITO – MITÄ SANOVAT GUIDELINES?

tPA Alteplaasi –rikkoo septoja

dornaasialfa – rikkoo ekstrasellulaarista DNA:ta → viskositeetti vähenee

- 48h sisällä standardihoidon aloittamisesta (=dreeni + antibiootti)
  - Jos dreeni ei ala tuottamaan, tuotto lakkaa tai jää pleuraalinen kollektio

(ERS/ESTS statement 2023)

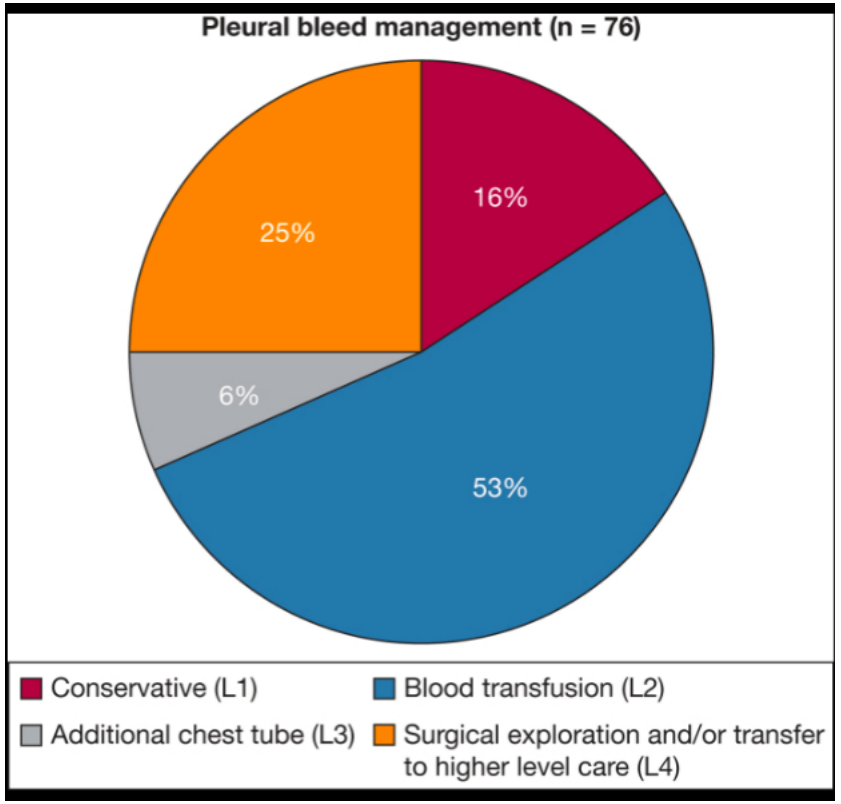
- tPA 10+DNase5mg
- kolmena päivänä (yhteensä 6 annosta) (Rahman ym. NEJM 2011)

- Alteplaasi + dornaasialfa yhdessä kustannustehokasta hoitoa verrattuna placeboon / hoitoon yhdellä valmisteella (Luengo-Fernandez ym. Eur Respi J 2019)
- Ei suositella single TPA / DNAse eikä streptokinaasia (BTS guidelines 2023)

PITÄISIKÖ KAIKILLE ANTAA LIUOTUS?

- Hinta (yksi annos 180-500€)
- Kipu 1/3 potilaista
- **Verenvuodot 5%**

- <u>Akulian et al. 2022 CHEST</u>
  - Monikeskustutkimus, n=1851
  - Verenvuoto 76/1833 (4%) potilasta
  - Puolitettu tPA-annos (10mg vs. 5mg) ei vaikuttanut vuotoriskiin merkittävästi
  - Vuotoannosriskiä lisäävät: AK-hoito hoitoannoksella, koholla oleva RAPID score, munuaisten vajaatoiminta ja trombosytopenia



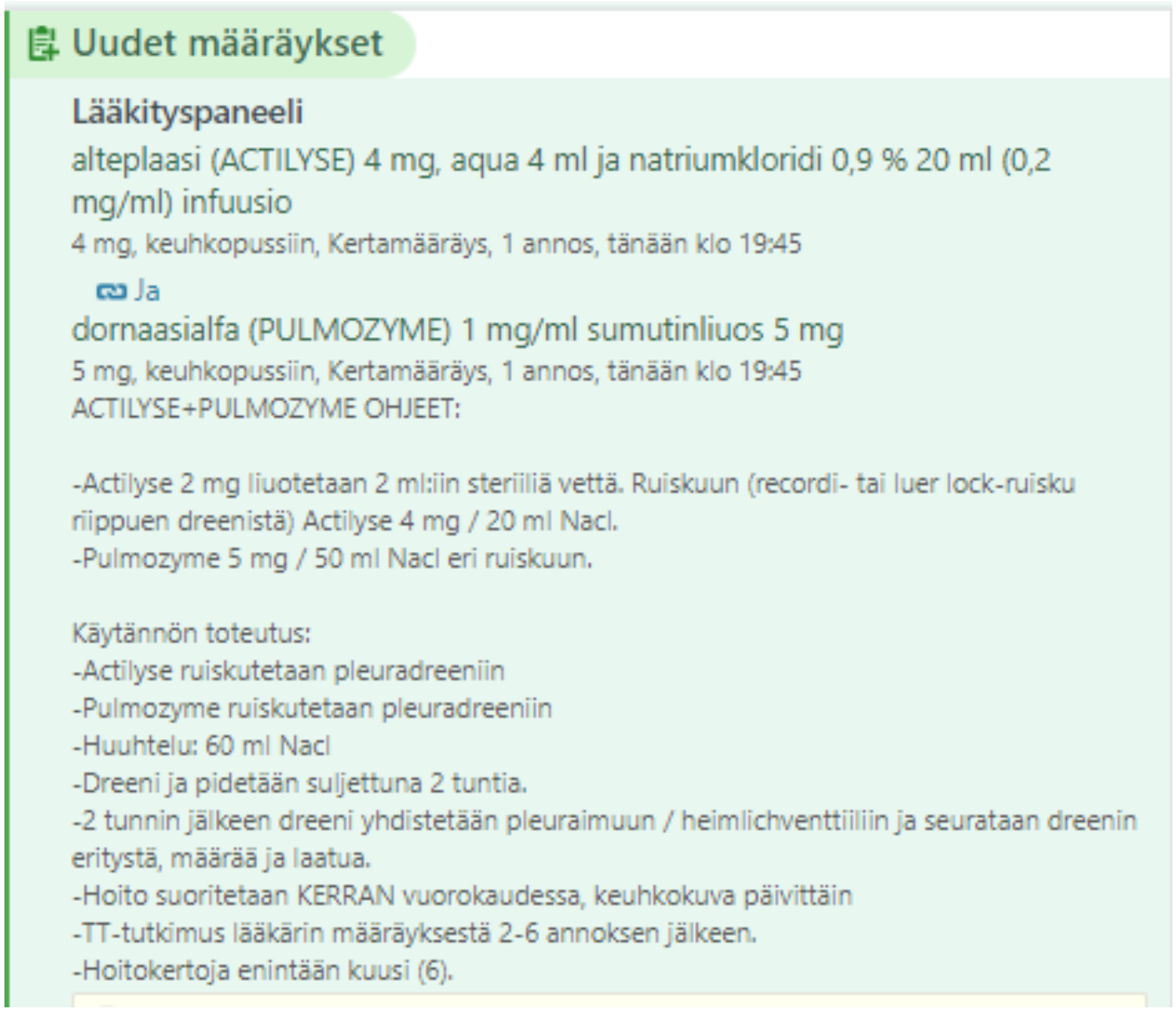
TPA JA DNASE –ANNOKSET?

- tPA 10+DNase5mg (Rahman et al. NEJM 2011)
- Empiirisesti valittu annos, randomoitu tutkimus

- Riittäiskö pieni annos?
- Kuinka monta kertaa päivässä?
- Kuinka monena päivänä?

- <u>Popowich et al. Ann Am Thorac Soc 2017</u>
- N=61, aloitusannos 5mg tPA /5 mg DNase
- 7 tarvitsi annosnoston
- 93,4% hoidetuista parani, vuoto 4,9%

- <u>Popowich et al. Respirolol. 2022</u>
- N=69, aloitusannos 2,5mg tPA/ 5mg DNase
- 17 tarvitsi annosnoston
- 88,4% hoidetuista parani, vuoto 2,9%


Uudet määräykset
Lääkityspaneeli
alteplaasi (ACTILYSE) 4 mg, aqua 4 ml ja natriumkloridi 0,9 % 20 ml (0,2 mg/ml) infuusio
4 mg, keuhkopussiin, Kertamääräys, 1 annos, tänään klo 19:45
Ja
dornaasialfa (PULMOZYME) 1 mg/ml sumutinliuos 5 mg
5 mg, keuhkopussiin, Kertamääräys, 1 annos, tänään klo 19:45
ACTILYSE+PULMOZYME OHJEET:
-Actilyse 2 mg liuotetaan 2 ml:iin steriiliä vettä. Ruiskuun (recordi- tai luer lock-ruisku riippuen dreenistä) Actilyse 4 mg / 20 ml Nacl.
-Pulmozyme 5 mg / 50 ml Nacl eri ruiskuun.
Käytännön toteutus:
-Actilyse ruiskutetaan pleuradreeniin
-Pulmozyme ruiskutetaan pleuradreeniin
-Huuhtelu: 60 ml Nacl
-Dreeni ja pidetään suljettuna 2 tuntia.
-2 tunnin jälkeen dreeni yhdistetään pleuraimuun / heimlichventtiiliin ja seurataan dreenin eritystä, määrää ja laatua.
-Hoito suoritetaan KERRAN vuorokaudessa, keuhkokuva päivittäin
-TT-tutkimus lääkärin määräyksestä 2-6 annoksen jälkeen.
-Hoitokertoja enintään kuusi (6).

HUS APOTTI

AJATUKSIA SUOSITUKSISTA

- Pienennetty annos, jos vuotoriskipotilas
- AK-hoidon tauotus
- Aloitus pienemmällä annoksella
  - jos ei vastetta annoksen nosto

- Annosten määrä arvioitava yksilöllisesti

- Pieni määrä nestettä voi jäädä, kun nähdään, että toipuminen lähtee vauhtiin

  -maltti

  -seuranta

MUUT DREENIN KAUTTA ANNETTAVAT HOIDOT

KEITTOSUOLAHUUHTELUT

- ERS/ESTS statement 2023 /BTS guidelines 2023:
- Jos kontraindikaatioita fibrinolyyttiselle hoidolle / alteplaasi´+dornaasialfa ei saatavilla

→ 250ml NaCl 0.9%x3 /vrk kolmena päivänä (yhteensä 9 kertaa) (Hooper ym 2015)

INTRAPLEURAALISET ANTIBIOOTIT

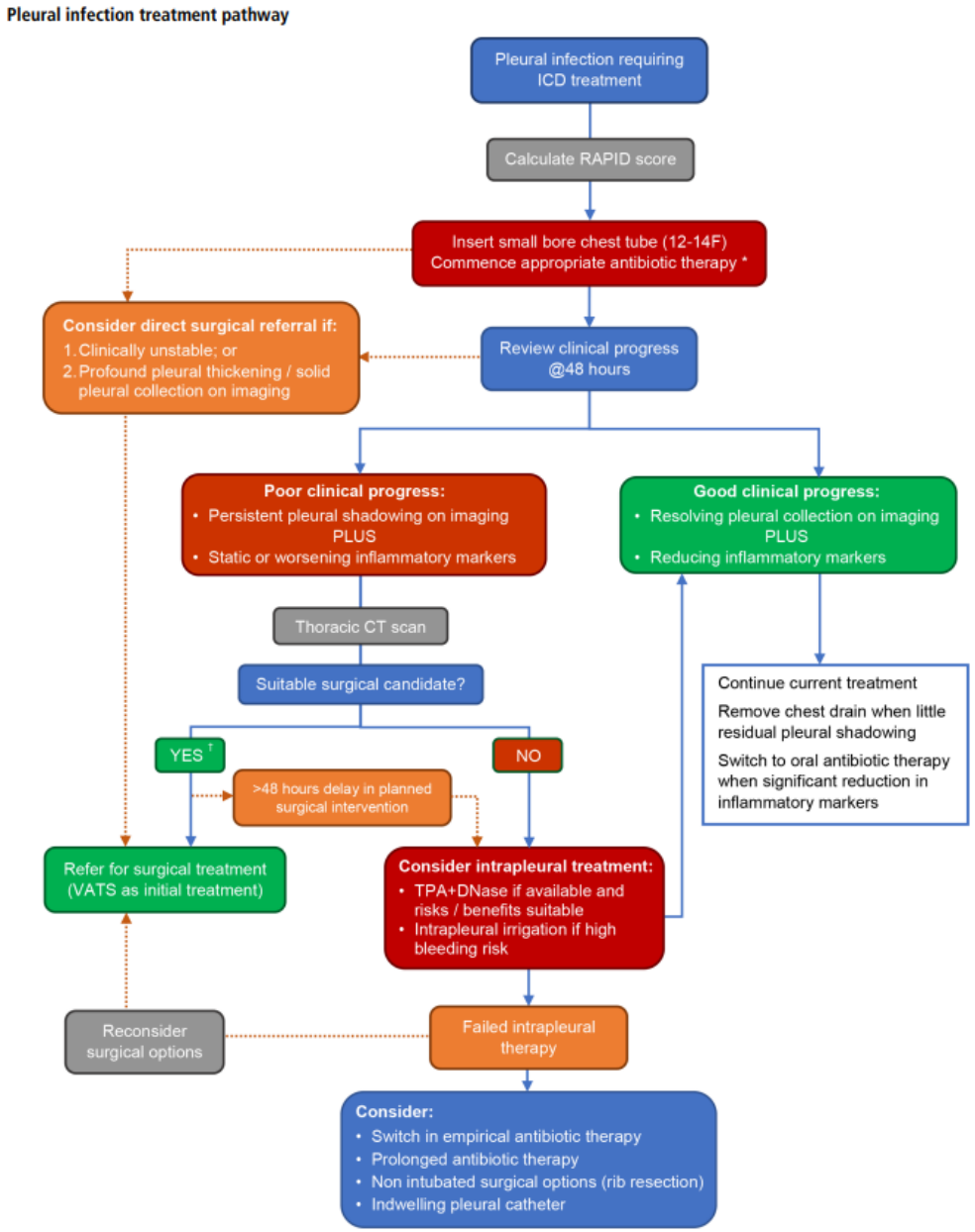
ERS/ESTS statement 2023: ei suositella rutiinisti

KIRURGINEN HOITO

- **BTS guidelines 2023:**
  - dreenihoito ensisijainen ensiksi vrt. VATS
  - Jos leikataan, VATS ensisijainen vrt. torakotomia

- **ERS /ESTS statement 2023:**
  - Kirurgin konsultaatio operatiivisen hoidon suhteen kolmen päivän päästä dreenin asetuksesta jos potilas edelleen septinen, radiologisesti ei paranemista ja jos kliinisesti menee huonompaan

- **MIST 3** (Bedawi et al. AJRCCM 2023) n=60
  - Aikainen VATS / standardi hoito / fibrinolyyttinen hoito
    - VATS ja fibrinolyyttinen yhtä pitkä hoitoaika (7vrk) (huom. VATS:iin odotus 3,5 päivää) vs standardi hoito 10vrk
    - Fibrinolyyttisessä hoidossa kivut vähäisemmät ja lyhyempi toipumusaika vrt VATS



BTS guidelines 2023

TAKE HOME MESSAGE

- Empyeemat lisääntyvät ja aiheuttavat merkittävää kuolleisuutta ja pitkiä hoitoaikoja
- Hoito vie resursseja ja on kallista
- Tehokkaan hoidon aloittaminen mahdollisimman pienellä viiveellä tärkeää
- Radiologisesti asetettavat saparodreenit tehokkaita – dreenin huuhtelu oleellista!
  - Fibrinolyyttinen hoito dreenin kautta viiveettä, jos dreeni ei ala tuottamaan heti hyvin
  - Yksilöllisesti arvioitu tPA-annos ja hoitokerrat
- Tarvittaessa operatiivinen hoito

LÄHTEET

- Addala DN, Bedawi EO, Rahman NM. Parapneumonic Effusion and Empyema. Clin Chest Med. 2021 Dec;42(4):637-647.
- Akulian J, Bedawi EO, Abbas H, et al. Interventional Pulmonary Outcomes Group. Bleeding Risk With Combination Intrapleural Fibrinolytic and Enzyme Therapy in Pleural Infection: An International, Multicenter, Retrospective Cohort Study. Chest. 2022 Dec;162(6):1384-1392.
- Bedawi EO, Ricciardi S, Hassan M, et al. ERS/ESTS statement on the management of pleural infection in adults. Eur Respir J 2023;61(2)
- Bedawi EO, Stavroulias D, Hedley E, et a. Early Video-assisted Thoracoscopic Surgery or Intrapleural Enzyme Therapy in Pleural Infection: A Feasibility Randomized Controlled Trial. The Third Multicenter Intrapleural Sepsis Trial-MIST-3. Am J Respir Crit Care Med. 2023 Dec 15;208(12):1305-1315.
- Chadda, U. TAPS 2025 Ep 13: Intrapleural enzyme therapy for empyema https://www.youtube.com/watch?v=_QuOBk-vH78
- Feller-Kopman D, Light R. Pleural Disease. N Engl J Med. 2018 May 3;378(18):1754.
- Hooper CE, Edey AJ, Wallis A, et al. Pleural Irrigation Trial (PIT): a randomised controlled trial of pleural irrigation with normal saline versus standard care in patients with pleural infection. Eur Respir J 2015;46:456-63.
- Luengo-Fernandez R, Penz E, Dobson M et al. Cost-effectiveness of intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection: evidence from the MIST2 randomised controlled trial. Eur Respir J. 2019 Aug 1;54(2):1801550
- Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, et al. First Multicenter Intrapleural Sepsis Trial (MIST1) Group. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection.
- Popowicz N, Bintcliffe O, De Fonseka et al. Dose De-escalation of Intrapleural Tissue Plasminogen Activator Therapy for Pleural Infection. The Alteplase Dose Assessment for Pleural Infection Therapy Project. Ann Am Thorac Soc. 2017 Jun;14(6):929-936.
- Popowicz N, Ip H, Lau EPM, et al. Alteplase Dose Assessment for Pleural infection Therapy (ADAPT) Study-2: Use of 2.5 mg alteplase as a starting intrapleural dose. Respirology. 2022 Jul;27(7):510-516.
- Rahman NM, Kahan BC, Miller RF et al. A clinical score (RAPID) to identify those at risk for poor outcome at presentation in patients with pleural infection. Chest. 2014 Apr;145(4):848-855.
- Rahman NM, Maskell NA, Davies CWH, et al. The relationship between chest tube size and clinical outcome in pleural infection. Chest 2010;137:536-43
- Rahman NM, Maskell NA, West A, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. N Engl J Med 2011;365:518-26
- Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA, et al. BTS Pleural Guideline Development Group. British Thoracic Society Guideline for pleural disease. Thorax. 2023 Jul;78(Suppl 3):s1-s42

KIITOS MIELENKIINNOSTA

hanna-riikka.kreivi@hus.fi