

5

Richtlijn Aandoeningen van de pleura

10

15

20

25

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

30

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde

35

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

40

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN AANDOENINGEN VAN DE PLEURA

©2019

5 Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
Luijbenstraat 15, 5211 BR 's-HERTOGENBOSCH
073 612 61 63
secretariaat@nvalt.nl
www.nvalt.nl

10

15

20

25

30

35

40

Alle rechten voorbehouden.

45 De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een
geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze,
hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter
uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van
tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.
Adres en e-mailadres: zie boven.

50

Inhoudsopgave

	Samenstelling van de werkgroep	4
5	Samenvatting	5
	Algemene inleiding	8
	Verantwoording	12
	Module 1 Plaats van echografie	19
	Bijlagen bij module 1.....	25
10	Module 2a Plaats punctiecytologie in diagnostiek	34
	Bijlagen bij module 2a.....	41
	Module 2b Plaats histologie middels VATS in diagnostiek	56
	Bijlagen bij module 2b	61
	Module 3 Waarde moleculaire technieken versus conventionele kweek	68
15	Bijlagen bij module 3.....	76
	Module 4 Empyeem	93
	4.1 VATS versus drain met of zonder fibrinolytica.....	93
	Bijlagen bij module 4.1.....	98
	4.2 Antibiotische behandeling van empyeem	103
20	Bijlagen bij module 4.2.....	109
	4.3 Waarde van alteplase/dornase	112
	Bijlagen bij module 4.3.....	119
	Module 5 Verblijfsdrain versus pleurodese	130
	Bijlagen bij module 5.....	142
25	Module 6 Organisatie van Zorg: Randvoorwaarden voor het verrichten van een medische thoracoscopie	164
	Bijlage 1 Indicator	167
	Bijlage 2 Overzicht ontvangen reacties knelpuntanalyste	169
30	Bijlage 3 Kennislacunes	173

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- 5 • dr. J.M.A. Daniels, longarts, werkzaam in het Amsterdam UMC, Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, voorzitter
- dr. R.C. Boshuizen, arts in opleiding tot specialist longziekten, werkzaam in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam, Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
- 10 • dr. I. Bronsveld, longarts, werkzaam in het Universitair Medisch Centrum Utrecht, Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
- dr. J.A. Burgers, longarts, werkzaam in het Antoni van Leeuwenhoek te Amsterdam, Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
- dr. W.A. Draaisma, chirurg, werkzaam in het Jeroen Bosch Ziekenhuis te 's-Hertogenbosch, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- 15 • dr. M. Heusinkveld, arts-microbioloog, werkzaam in de Gelderse Vallei te Ede, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
- dr. J.H. von der Thüsen, klinisch patholoog, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam, Nederlandse Vereniging voor Pathologie
- 20 • drs. H.P.M. Verhees, radioloog, werkzaam in het Catharina Ziekenhuis te Eindhoven, Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- dr. E.R. van der Vorm, arts-microbioloog, werkzaam in het Reinier de Graaf Ziekenhuis te Delft, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
- drs. D.N.J. Wyndaele, nucleair geneeskundige, werkzaam in het Catharina Ziekenhuis te Eindhoven, Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
- 25

Met ondersteuning van:

- dr. E.M.E. den Breejen, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (tot september 2017)
- 30 • dr. S. Persoon MSc, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Met dank aan:

- M.E. Wessels MSc, Medisch informatiespecialist, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 35 • A. Gallmann, projectsecretaresse, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Samenvatting

5 Onderstaande is een samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen uit de
multidisciplinaire, evidence-based, klinische richtlijn Aandoeningen van de pleura. Deze
richtlijn beperkt zich tot diagnostische ingrepen van de pleura, diagnostiek en
behandeling van pleura-empyeem, de behandeling van maligne pleuravocht en het
uitvoeren van een thoracoscopie. In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk
10 bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen hebben geleid. Lezers van deze
samenvatting worden voor deze informatie verwezen naar de volledige richtlijn. Deze
samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf. Bij medische besluitvorming dient
rekening te worden gehouden met de omstandigheden en voorkeuren van de patiënt.
Behandeling en procedures met betrekking tot de individuele patiënt berusten op
15 gezamenlijke besluitvorming tussen patiënt (en naasten), arts en andere zorgverleners.

Module 1 Plaats van echografie

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

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

20

Module 2a Plaats punctiecytologie in diagnostiek

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

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.

25

Module 2b Plaats histologie middels VATS in diagnostiek

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?

30

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.

Module 3 Waarde moleculaire technieken versus conventionele kweek

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

35

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

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.

5 Module 4 Empyeem

4.1 VATS versus drain met of zonder fibrinolytica

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

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.

10

4.2 Antibiotische behandeling van empyeem

Wat is de optimale antibiotische behandeling voor empyeem?

Start bij pleuraempyeem empirisch met intraveneuze antibiotica, zoals aangegeven in tabel 4.1.

Pas het antibiotische beleid aan op basis van de kweek en antibiogram van het pleuravocht, zoals beschreven in tabel 4.1.

15

4.3 Waarde van alteplase/dornase

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?

20

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

5. Verblijfsdrain versus pleurodese

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

25

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.

6. Organisatie van Zorg: Randvoorwaarden voor het verrichten van een medische thoracoscopie

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

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.

10

Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

- 5 Aandoeningen van de pleura komen frequent voor met een geschatte jaarlijkse incidentie van 3 per 1000 personen (Du Rand, 2010). De genese van pleurale aandoeningen is zeer uiteenlopend, waardoor veel verschillende disciplines ermee in aanraking komen. Alhoewel er in Nederland veel ervaring is met de diagnostiek en behandeling van pleurale aandoeningen, is de wetenschappelijke onderbouwing hiervan in veel gevallen niet
- 10 optimaal. Deze richtlijn dient ter vervanging van de richtlijnen Maligne Pleuravocht (NVALT, 2003) en Niet-Maligne Pleuravocht (NVALT, 2005).

Doel van de richtlijn

- 15 In deze richtlijn worden aanbevelingen gedaan over diagnostische ingrepen van de pleura, diagnostiek en behandeling van pleura-empyeem, de behandeling van maligne pleuravocht en het uitvoeren van een thoracoscopie. Hiermee 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,
- 20 kennislacunes een aanzet geven tot wetenschappelijk onderzoek om de diagnostiek en behandeling verder te verbeteren.

Afbakening van de richtlijn

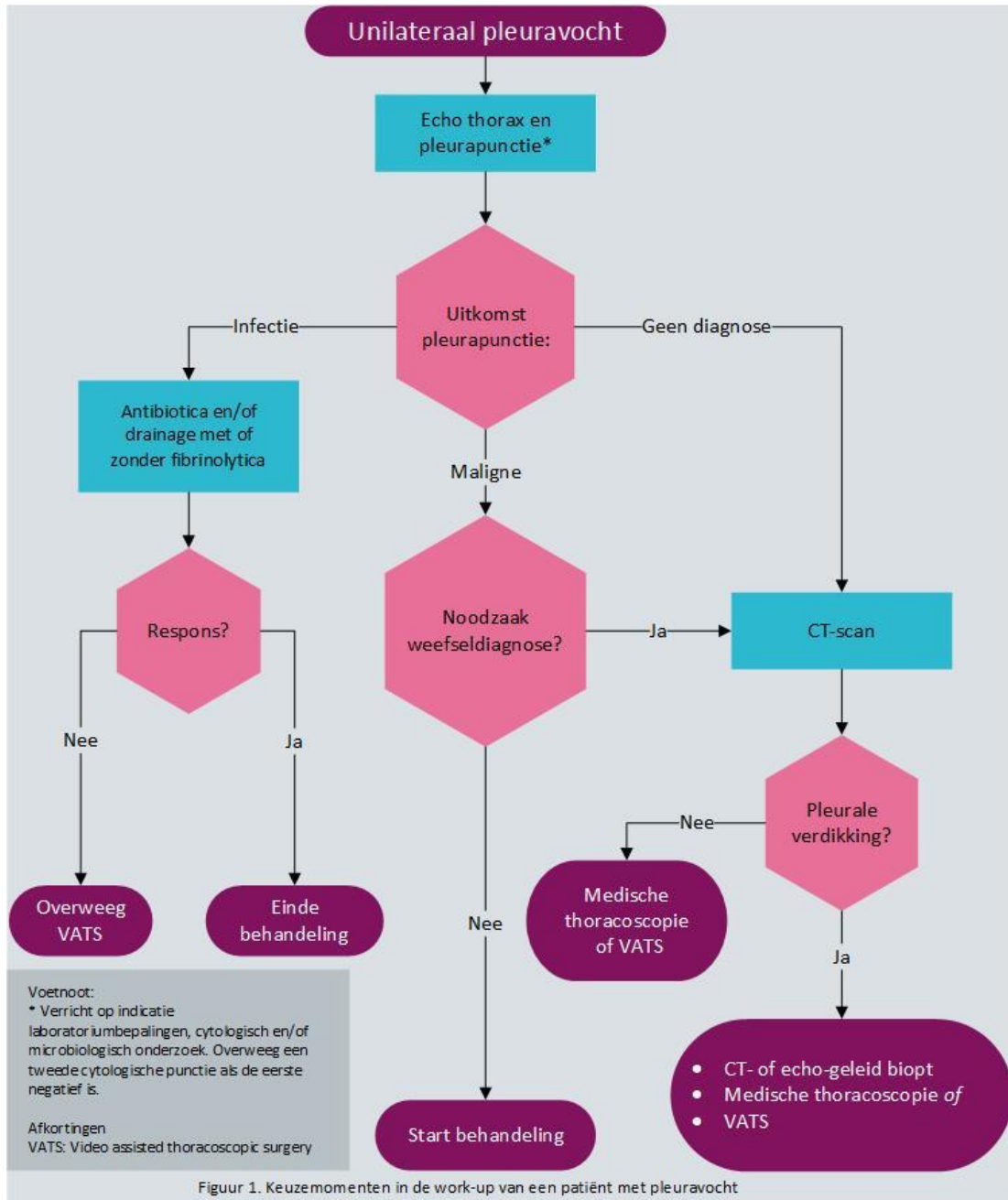
- 25 *Om welke patiëntengroep gaat het?*
In de titel is de term 'pleuravocht' vervangen door de term 'aandoeningen van de pleura'. Deze term is volgens de werkgroep van toepassing, omdat pleuravocht slechts een symptoom is van een onderliggende ziekte. Niet pleurale oorzaken van pleuravocht zoals bijvoorbeeld decompensatio cordis vallen derhalve buiten deze richtlijn. Ook de
- 30 diagnostiek en behandeling van bilateraal pleuravocht valt buiten deze richtlijn. De oorzaak van bilateraal pleuravocht is in de meeste gevallen decompensatio cordis. In andere gevallen kan bilateraal pleuravocht op dezelfde wijze benaderd worden als unilateraal pleuravocht. Enkele specifieke pleurale aandoeningen vallen eveneens buiten deze richtlijn, omdat zij reeds onderwerp zijn van een andere richtlijn. Zo wordt voor
- 35 spontane pneumothorax verwezen naar de richtlijn Primaire Spontane Pneumothorax (NVALT, 2001). Voor mesothelioom wordt verwezen naar de richtlijn Diagnostiek en Behandeling van het Mesothelioom (NVALT, 2011).

Wat zijn de diagnostische knelpunten?

- 40 Wanneer (verdenking op) pleuravocht wordt vastgesteld volgt meestal een pleurapunctie (Figuur 1). In de praktijk wordt de pleurapunctie, in de meeste gevallen, voorafgegaan door een echografie van de thorax. Echografie geeft niet alleen extra informatie over de pleura en de aard van de pleurale afwijkingen (bijvoorbeeld aanwezigheid van pleurale verdikking of loketvorming), maar kan ook helpen bij het bepalen van de locatie van de
- 45 punctie. Niet alle klinici beschikken echter over de benodigde kennis en vaardigheden voor een echografie van de thorax. Omdat verdere implementatie van training in echografie van de thorax in de curricula van de opleidingen en voor praktiserende specialisten een belangrijke investering in tijd en geld met zich mee brengt, dient vast

komen te staan wat precies de meerwaarde is van echografie van de thorax bij ingrepen van de pleura.

5 Afhankelijk van de differentiële diagnose wordt het afgenomen vocht ingestuurd voor laboratoriumbepalingen, cytologisch onderzoek en/of microbiologisch onderzoek. Met behulp van laboratoriumbepalingen kan onderscheid gemaakt worden tussen exsudaat en transsudaat (totaal eiwit, LDH) en kunnen aanwijzingen gevonden worden voor specifieke oorzaken van een pleura exsudaat (DuRand, 2010). Cytologisch onderzoek van pleuravocht wordt ingezet bij verdenking op maligniteit, maar heeft een beperkte diagnostische opbrengst. Wanneer een cytologische punctie niet leidt tot een diagnose is het van belang om te weten wat de opbrengst is van additionele cytologische puncties. 10 Als de pleura verdikt is (met of zonder pleuravocht) of een (herhaalde) cytologische pleurapunctie heeft geen diagnose opgeleverd, dan kan weefseldiagnostiek uitkomst bieden. Dat kan zowel met een CT-geleide punctie als met een endoscopisch onderzoek (thoracoscopie of VATS). Om deze keuze te maken is kennis over de waarde en complicaties van deze technieken essentieel. Bij infecties wordt vaak gebruik gemaakt van een chemische analyse van pleuravocht en een bacteriële kweek. De bacteriële kweek is geïmplementeerd in de klinische praktijk, maar de uitvoering verschilt tussen de verschillende ziekenhuizen. In het huidige tijdperk van moleculaire diagnostiek zou PCR-onderzoek naar verwekkers in pleuravocht mogelijk de opbrengst kunnen verbeteren. 20 PCR-technieken zijn echter kostbaar, toepassing ervan zou gerechtvaardigd moeten worden door een duidelijke meerwaarde.



Initiëfnemende vereniging

NB1: Dit stroomdiagram hoort bij de richtlijn 'Aandoeningen van de pleura'. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie.

NB2: Betrek de patiënt bij de besluitvorming.



Ontwikkeld i.s.m. het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten, ©2018
 Versie 2 (19-10-2018)

Figuur 1: Keuzemomenten in de work-up van een patiënt met pleuravocht

Wat zijn de therapeutische knelpunten?

Ook in de behandeling van pleurale aandoeningen zijn er een aantal knelpunten in de klinische praktijk. Zo is er regelmatig discussie over de optimale behandeling van patiënten met pleura-empyeem. Wat is bijvoorbeeld het meest optimale antibiotische beleid? Als er naast antibiotische therapie besloten wordt om het empyeem te draineren, moet er dan fibrinolyse toegepast worden? Tenslotte staat ook het beleid omtrent maligne pleuravocht regelmatig ter discussie. In het geval van (teruggekeerd) pleuravocht, is talkpleurodese dan de aangewezen optie of moet er een verblijfsdrain geplaatst worden? En is het bij deze keuze van belang of er sprake is van een trapped lung?

5
10

Wat zijn de belangrijkste en voor de patiënt relevante uitkomstmaten?

Dit is afhankelijk van het onderliggend lijden. In geval van maligne pleuravocht kan gedacht worden aan kwaliteit van leven, dyspnoe score, het totale aantal ingrepen of dagen in het ziekenhuis.

15

Voor diagnostische procedures is de opbrengst van belang, uitgedrukt in bijvoorbeeld sensitiviteit of positief voorspellende waarde.

20

De belasting van de verschillende diagnostische en therapeutische ingrepen kan bepaald worden aan de hand van het aantal complicaties en klachten, zoals pijn tijdens of na ingrepen.

Beoogde gebruikers van de richtlijn

25
30

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met aandoeningen van de pleura. Dit betreft voornamelijk longartsen, radiologen, chirurgen, internisten, artsen-microbioloog, pathologen, nucleair geneeskundigen, SEH-artsen, intensivisten, cardiologen, oncologen, huisartsen en verpleegkundigen.

Literatuur

35
40

Du Rand I et al. Pleural Diseases Guideline 2010. Thorax 2010;65(Suppl 2):ii1eii3. doi:10.1136/thx.2010.137042
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. (2003). Richtlijn Diagnostiek en behandeling van maligne pleuravocht. 's-Hertogenbosch: NVALT.
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (2005). Richtlijn Niet-maligne pleuravocht. 's-Hertogenbosch: NVALT.
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. (2001). Richtlijn Primaire spontane pneumothorax. 's-Hertogenbosch: NVALT. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. (2011). Richtlijn Diagnostiek en behandeling van het mesotheloom. 's-Hertogenbosch: NVALT.

Verantwoording

Leeswijzer

5 Onderstaande tekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar ‘aanverwante producten’ zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden als afzonderlijke hoofdstukken (zie inhoudsopgave bij de richtlijn).

10

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid

Uiterlijk in 2023 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose is regiehouder van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De andere deelnemende wetenschappelijke verenigingen aan, of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

30

Autorisatie

De richtlijn is geautoriseerd door: volgt nog.

Algemene gegevens

35 De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

40

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2016 een multidisciplinaire werkgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten die met aandoeningen van de pleura te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Belangenverklaringen

- De KNMG-Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door “belangenverstremgeling” is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatie management, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (secretariaat@kennisinstituut.nl).

Overzicht belangenverklaringen werkgroep

Werkgroep lid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Boshuizen	AIOS longgeneeskunde Arts-onderzoeker thoraxoncologie (AVL)	Promotieonderzoek naar behandeling van maligne pleuravocht	Eerste auteur NVALT14 studie (talkpleurodese vs IPC). Studie gesponsord door NUTS-OHRA, en KWF. Materialen werden verschaft door Rocket medical.	Geen actie
Burgers	Longarts Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis	Consultant bij Roche, AstraZeneca en Boehringer Ingelheim. Hiervoor zijn vergoedingen betaald aan het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. Geen persoonlijke vergoedingen ontvangen. Voorzitter van de sectie Asbest-Gerelateerde Aandoeningen van de NVALT (onbezoldigd) -Medisch consulent van de patiëntenvereniging voor Asbestslachtoffers en voor het Instituut Asbestslachtoffers (beide onbezoldigd).		Geen actie De onderwerpen van de consultfuncties vallen buiten de afbakening van de richtlijn.
Bronsveld	Longarts	NVALT en ECFS commissies (onbetaald)	-	Geen actie
Daniels	Longarts VUmc	Lid programmacommissie longartsenweek - Lid sectie pulmonale interventies NVALT - Cursusleider School of Respirology (www.bronchoscopy.nl)	-	Geen actie
Draaisma	Oncologisch en longchirurg	-	-	Geen actie
Heusinkveld	Arts-microbioloog Ziekenhuis	-	-	Geen actie

	Gelderse Vallei, Ede 0.8 FTE Ziekenhuis Rieverenland, Tiel 0.2 FTE			
Van der Vorm	Arts-microbioloog	-	-	Geen actie
Verhees	Radioloog	Lid commissie van beroep NVvR (onbetaald) Bestuurslid thorax sectie NVvR (onbetaald) Docent Oor onderwijs regio zuid NVvR (onbetaald) Lid onderwijscommissie NVvR (onbetaald) Lid sandwichcommissie NVvR (onbetaald)	-	Geen actie
Von der Thüsen	Patholoog, Erasmus MC/MC Haaglanden	-	-	Geen actie
Wyndaele	Nucleair geneeskundige, Catharina Ziekenhuis Eindhoven		-	Geen actie
Persoon	Adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten	Gastvrijheidsaanstelling afdeling Revalidatie Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, in verband met promotietraject. Project: Physical fitness to improve fitness and combat fatigue in patients with multiple myeloma or lymphoma treated with high dose chemotherapy. April 2018 t/m augustus 2018: Docent Team Technologie, Fontys Paramedische Hogeschool. Begeleiden van studenten bij afstudeerstages. Max 1 dag in de week, betaald.	Geen, promotieonderzoek werd gefinancierd door KWF, financier had geen invloed op uitkomsten onderzoek of op huidige werkzaamheden.	Geen actie
Den Breejen	Senior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten	Lid commissie kwaliteitsdocumenten NVOG (onbetaald) Secretaris Commissie richtlijnen fertiliteit (onbetaald) Promovendus thesis shared guideline making in fertility care (richtlijnen en patiëntparticipatie, onbetaald.	Tool voor patiëntenparticipatie in richtlijnen, maar geen belang in vermarkting, NVOG cie kwaliteitsdocumenten en richtlijnen fertiliteit (reputatiemanagement). Extern gefinancierd onderzoek ZonMW, geen belangen, onafhankelijke financiering.	Geen actie
Wessels	Medisch informatiespecialist	Secretaris Stichting Groene Juliana, onbetaald.	-	Geen actie

Inbreng patiëntenperspectief

5 Er is binnen deze richtlijn getracht om aandacht te besteden aan het patiëntenperspectief door het organiseren van een focusgroep. De werkgroep heeft voor de werving van patiënten hulp gevraagd aan de patiëntverenigingen Borstkankervereniging Nederland en Longkanker Nederland. Helaas waren er geen aanmeldingen, waardoor de focusgroep niet door kon gaan. De conceptrichtlijn is ter commentaar voorgelegd aan de Patiëntenfederatie Nederland en aan Longkanker Nederland (via Patiëntenfederatie
10 Nederland).

Implementatie

15 In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren, die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De implementatietabellen zijn te vinden bij de aanverwante producten. De werkgroep heeft tevens een interne kwaliteitsindicator ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken (zie
20 Indicatorontwikkeling).

Werkwijze

AGREE

25 Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt
30 wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse

35 Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door NVALT, NVT, NVVC, NVVR en ZINL via een schriftelijke stakeholderraadpleging. Een overzicht van de aangedragen knelpunten/vragen en de reactie van de werkgroep is opgenomen als bijlage
2.

40 *Uitgangsvragen en uitkomstmaten*

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken, waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt
45 relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal, belangrijk en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep, tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Voor de afzonderlijke uitgangsvragen is aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases.

- 5 Tevens werd aanvullend gezocht naar studies, aan de hand van de literatuurlijsten, van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de, via de zoekactie, gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met de
10 desbetreffende uitgangsvraag.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

- 15 Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: Cochrane – voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek; QUADAS II – voor diagnostisch onderzoek.
20

Samenvatten van de literatuur

- De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidence-tabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en
25 overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

- 30 De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

- 35 GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none">er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none">er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none">er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none">er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;

• de literatuurconclusie is zeer onzeker.

B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008), en een generieke GRADE-methode voor vragen over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose. In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias).

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de cruciale uitkomstmaten.

Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje Overwegingen.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje Overwegingen.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een

specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. In deze richtlijn is daarnaast een module opgenomen waarin de randvoorwaarden voor het verrichten van medische thoracoscopie worden behandeld.

5 *Indicatorontwikkeling*

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werd er een interne kwaliteitsindicator ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Meer informatie over de methode van indicatorontwikkeling is op te vragen bij het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (secretariaat@kennisinstituut.nl).

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Er is een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht als bijlage opgenomen (bijlage 3).

20 *Commentaar- en autorisatiefase*

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

30 **Literatuur**

- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html.
- 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.
- Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ. 2008;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: BMJ. 2008;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. PubMed PMID: 18483053.
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Module 1 Plaats van echografie

Uitgangsvraag

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

Inleiding

- 10 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
- 15 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
- 20 wordt, ontbreken een beoordeling van het wetenschappelijk bewijs en aanbevelingen van de beroepsvereniging.

Zoeken en selecteren

- 25 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?
- 30 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.

35 *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.

- 40 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).

45 *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

5 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 geïncludeerd.

10 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.

15 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.

20

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

25 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 lichamenlijk 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.

35 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
45 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.

5

Resultaten

Dry-taps

10 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 ($p>0,70$).

15

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

20

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.

25

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

30

Complicaties

35 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 ($p>0,05$).

35

40 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.

40

45 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 studiepoulaties) 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.

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>
----------------------------	--

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

5 bekwaam te zijn in het systematisch verrichten van echografie van de thorax.

Aanbeveling

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

10

Literatuur

- Diacon AH, Brutsche MH, Solèr M Accuracy of pleural puncture sites: a prospective comparison of clinical examination with ultrasound. *Chest* 2003;123:436–41.
- 15 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;135:1315–20.
- Gordon CE, Feller-Kopman D, Balk EM, et al. Pneumothorax following thoracentesis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2010;170:332–9.
- 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.
- 20 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;143:532–8.
- 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.
- 25 Schünemann H, Brożek 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.

Bijlagen bij module 1

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Plaats van echografie	NVALT	2018	2023	Elke 5 jaar	NVALT	Momenteel zijn er geen studies lopende of te verwachten die eerdere herbeoordeling noodzakelijk maken.

5

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Verricht echografie van de thorax voorafgaand aan pleurale ingrepen, zoals drainage van pleuravocht, plaatsing van een thoraxdrain en thoracoscopie.	<1 jaar	Waarschijnlijk zal de implementatie van deze aanbeveling niet tot extra kosten leiden. In de meeste klinieken is de benodigde apparatuur reeds beschikbaar. Het verrichten van echografie voorafgaand aan de pleurale ingreep kost meer tijd, maar dit weegt waarschijnlijk op tegen de extra kosten van langere procedures door mis prikken en eventuele additionele diagnostische ingrepen.	Voldoende bekwame longartsen binnen vakgroep/regio. Eventueel verwijsmogelijkheden binnen eigen kliniek/tussen ziekenhuizen.	Mogelijk zijn niet alle specialisten bekwaam om echografie uit te voeren.	Competentiegericht onderwijs, opnemen indicator in kwaliteitsvisitaties.	NVALT (sectie interventies), longartsen. Concilium (opleiding)	-

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Kohan, 1986	<p>Type of study: Quasi-RCT</p> <p>Setting: 2 community teaching hospitals, Rochester New York</p> <p>Country: USA</p> <p>Source of funding: Not reported</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspected pleural effusion <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obvious pleural masses • Repeat ipsilateral thoracentesis without interval change in effusion <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 103 Control: 102</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> Not reported</p> <p>Groups comparable at baseline? Unclear</p>	<p>Decubitus roentgenograms and chest ultrasonography. The ultrasonographer marked the optimal point for needle insertion and the transverse and longitudinal limits of the effusion. Furthermore, the recommended depth of needle insertion was determined.</p> <p>Thoracentesis was performed by clinicians or house staff at the point targeted by ultrasonographer.</p>	<p>Decubitus roentgenograms</p> <p>Thoracentesis was performed by clinicians or house staff at a point selected using chest percussion and available roentgenographic information</p>	<p><u>Length of follow-up</u> Data was recorded at the time of the thoracentesis</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p>Results were presented for patients with large (n=120; obliteration of more than half of the hemidiaphragm on posteroanterior roentgenogram) and small effusions (n=85; obliteration of less than half of the hemidiaphragm on posteroanterior roentgenogram)</p> <p>1. Dry-taps Defined as insufficient quantity of fluid for the procedure: Whole group: I: 6 C: 15</p> <p>Large effusion: I: 1 C: 3 p>0.70</p> <p>Small effusion: I: 5 C: 12 P<0.01</p> <p>2. Complications Defined as the number of complications</p>	<p>The authors recommend to aspirate large effusions without the use of CU.</p> <p>The authors also made a distinction between loculated and free effusions, data not presented.</p>

						<p>Large effusion: I: 6 C:7 p>0.50</p> <p>Small effusion: I: 4 C:6 p>0.10</p> <p>3. Re-interventions Defined as the number of multiple attempts of needle insertions Large effusion: I: 3 C:2 p>0.98</p> <p>Small effusion: I: 7 C:11 p>0.10</p> <p>4. Pain Not reported</p> <p>5. Costs Not reported</p>	
Grogan, 1990	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting: University of Massachusetts Medical School</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pleural effusion noted on an upright posteroanterior chest roentgenogram 	I: sonography-guided needle without catheter (20-gauge, 1.5-in needle attached to a syringe)	<p>C-1: needle catheter (14 gauge needle through which a 16 gauge catheter could be inserted C-2: needle without catheter (20-gauge,</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 48 hours after the procedure</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u></p>	<p>1. Dry-taps I: 0 C-1: 2 C-2: 1 (and 1 had inadequate yield)</p> <p>2. Complications</p>	150 patients were eligible for the study, but only 52 were randomized.

	<p>Country: USA</p> <p>Source of funding: not reported</p>	<ul style="list-style-type: none"> The fluid obliterated more than half of the hemidiaphragm Free-flowing fluid demonstrated on a lateral decubitus roentgenogram No contraindication to perform procedure An informed consent form was signed. <p><u>Exclusion criteria</u> Not reported</p> <p><u>N total at baseline:</u> I:19 C-1: 18 C-2: 15</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> Basic demographics are not reported</p> <p>Groups comparable at baseline? "the groups were similar with respect to age, etiology of effusion, and estimated size of the effusion".</p>	<p>This intervention was performed by radiology residents</p>	<p>1.5-in needle attached to a syringe)</p> <p>These interventions were performed by medical residents</p>	<p>Not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p>Defined as the number of pneumothorax, infections and bleeding</p> <p>50% of the interventions had a complication.</p> <p>There were fewer complications in the intervention group (0 of 19) than in control group 1 (9 of 18, p<0.01) or control group 2 (5 of 15, p=01).</p> <p><u>Pneumothorax, n (%)</u> I: 0 C-1:7 (39%) C-2: 3 The intervention was associated with fewer pneumothoraxes as control-1 (p=0.003 but not as control-2 (p=0.07)</p> <p><u>Infections</u> Not reported</p> <p><u>Bleeding</u> I: 0 C-1:2 C-2: 0</p> <p>3. Re-interventions Not reported</p> <p>4. Pain</p>	
--	--	--	---	--	---	--	--

						I: 3 C-1: 7 C-2: 2 5. Costs Not reported	
Perazzo, 2013	Type of study: RCT Setting: General hospital, inpatients and outpatients Country: Italy Source of funding: none	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Presenting with pleural effusion visible on chest X-rays and requiring pleural puncture 18-85 years <u>Exclusion criteria:</u> Not reported <u>N total at baseline:</u> Intervention: 80 Control: 80 <u>Important prognostic factors:</u> Not reported per group. 122 males and 38 females completed the study. Mean age was 67.8 +/- 14.9 years) 56% of the patients had a metastatic pleural neoplasm. Groups comparable at baseline? Not reported	Thoracentesis with ultrasound guidance (no real time guidance)	Thoracentesis without ultrasound guidance	<u>Length of follow-up:</u> 60 min <u>Loss-to-follow-up:</u> None <u>Incomplete outcome data:</u> None	1. Dry-taps Defined as the number of successful procedures I: 79 C: 72 OR=8.8, p>0.03 2. Complications Defined as the number of pneumothorax, infections and bleeding Number of suspended procedures because of complications I: 1 C: 8 <u>Pneumothorax</u> I: 1 (1,25%) C: 10 (12,5%) OR=0.09, 95%CI=0,005-0.05, P<0.01 <u>Infections</u> Not reported <u>Bleeding</u> Not reported 3. Re-interventions	The performing pulmonologists were experienced (>500 thoracenteses performed).

						<p>Not reported</p> <p>4. Pain Defined as the number of procedures that were suspended because of pain: I: 1 C: 4 No statistical analyses performed</p> <p>5. Costs Not reported</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

Risk of bias tabel

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation	Bias due to inadequate concealment of allocation?	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?	Bias due to loss to follow-up?	Bias due to violation of intention to treat analysis?
Kohan, 1986	"using the last digit of the patient's roentgenographic number"	Likely, randomization procedure was inadequate	Unlikely	Unlikely (relatively hard outcomes)	Unlikely (relatively hard outcomes)	Unclear, statistical analyses were not performed for the complete group (distinctions were made between small and large effusions and loculated and free effusions)	Unlikely	Unlikely

Grogan, 1990	Computer generated random number sequence	Unclear	Unlikely	Unlikely (relatively hard outcomes)	Unlikely (relatively hard outcomes)	unlikely	Unlikely	Unlikely
Perazzo, 2013	Computerized random number generator, the physician received the randomization plan in a sealed envelop	Unclear, it is not reported whether the plan included the randomisation outcome for more than one patient? And unclear if the envelop was also opaque and numbered.	Unlikely	Unlikely (relatively hard outcomes)	Unlikely (blinded)	unlikely	Unlikely	Unlikely

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1980- heden Engels	<p>1 exp Pleural Effusion/ (17947)</p> <p>2 ("pleural effusion*" or "pleural fluid*").ti,ab,kf. or MPE.ti,ab. (24156)</p> <p>3 1 or 2 (30853)</p> <p>4 Ultrasonography/ (162213)</p> <p>5 (ultrason* or ultrasound or echo* or sonograph*).ti,ab,kf. (504965)</p> <p>6 4 or 5 (552199)</p> <p>7 ((pleural or thorax or thoracic) adj3 (ultrason* or ultrasound or echo* or sonograph*).ti,ab,kf. (1543)</p> <p>8 3 and (6 or 7) (2585)</p> <p>16 limit 8 to (english language and yr="1980 -Current") (2030)</p> <p>17 (drain etc plus synoniemen toevoegen?) (0)</p> <p>18 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (310754)</p> <p>19 16 and 18 (45)</p> <p>20 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1669120)</p> <p>21 16 and 20 (117)</p> <p>22 19 or 21 (154)</p> <p>23 16 not 22 (1876)</p> <p>24 drainage/ or paracentesis/ or exp Biopsy/ or (drain* or paracentesis or thoracentesis or aspirat* or puncture* or puncture*).ti,ab,kf. (475612)</p> <p>25 23 and 24 (629)</p> <p>26 exp image-guided biopsy/ (2856)</p> <p>27 3 and 26 (39)</p> <p>28 25 or 27 (644)</p> <p>29 limit 28 to (english language and yr="1980 -Current") (644)</p> <p>30 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw,kw. or (cohort adj (study or studies)).tw,kw. or Cohort analy\$.tw,kw. or (Follow up adj (study or studies)).tw,kw. or (observational adj (study or studies)).tw,kw. or Longitudinal.tw,kw. or Retrospective.tw,kw. or Prospective.tw,kw. or Cross sectional.tw,kw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ or comparative study.pt. (3909296)</p> <p>31 29 and 30 (204)</p> <p>32 exp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Studies.pt. (5426300)</p> <p>33 29 and 32 (207)</p> <p>34 31 or 33 (327)</p> <p>35 34 not (animals/ not humans/) (314)</p> <p>36 22 or 35 (465)</p> <p>37 12 and 36 (3)</p> <p>38 remove duplicates from 22 (151)</p> <p>39 35 not 38 (311)</p> <p>40 remove duplicates from 39 (308)</p>	740
Embase (Elsevier)	<p>'pleura effusion'/exp OR (pleural NEAR/2 (effusion* OR fluid*)):ti,ab</p> <p>AND ('ultrasound'/exp OR ultrason*:ti,ab OR ultrasound:ti,ab OR echo*:ti,ab OR sonograph*:ti,ab OR ((pleural OR thorax OR thoracic) NEAR/3 (ultrason* OR ultrasound OR echo* OR sonograph*)):ti,ab)</p> <p>NOT 'conference abstract':it AND (english)/lim AND (embase)/lim AND (1980-2017)/py</p> <p>AND 'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp)</p> <p>OR 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it)) (320) >221 uniek</p>	

	AND ('thorax drainage'/exp OR 'paracentesis'/exp OR 'pleura biopsy'/exp OR drain*:ti,ab OR paracentesis:ti,ab OR thoracentesis:ti,ab OR aspirat*:ti,ab OR punction*:ti,ab OR puncture*:ti,ab) OR ('pleura effusion'/exp OR (pleural NEAR/2 (effusion* OR fluid*)):ti,ab AND 'image guided biopsy'/exp) AND 'major clinical study'/de" (122) >60 uniek	
--	---	--

Exclusietabel

Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Soni, 2015	Geen systematische review
Wilcox, 2014	Te weinig details over de individuele studies
Hersh, 2003	Geen vergelijkende studie (bij alle 20 patiënten heeft men gebruik gemaakt van de echo)
Cao, 2016	Geen RCT
Koegelenberg, 2015	Geen RCT., Maakt geen vergelijking tussen procedure zonder en met echo ("ultrasound-guided thoracentesis was performed on all" and "Ultrasound-guided transthoracic biopsy was performed immediately after the thoracentesis").
Cavanna, 2014	Geen RCT
Botana-Rial, 2013	Geen RCT
Patal, 2012	Geen RCT
Barnes, 2005	Geen RCT
Diacon, 2003	Sensitiviteit en specificiteit van het klinisch onderzoek is bepaald, niet van de echo. Alle patiënten hebben na klinisch onderzoek het echografisch onderzoek gehad, grote kans op bias. De punctie is uiteindelijk gedaan op de plek van de echo.
Raptopoulos, 1991	Geen RCT
Chang, 191	Geen RCT

5

Module 2a Plaats punctiecytologie in diagnostiek

Uitgangsvraag

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

Inleiding

10 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
15 een thoracoscopische procedure en hersteltijd.

Zoeken en selecteren

20 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?

25 P: patiënten met pleuravocht;
I: cytologie;
C: histologie middels VATS, medische thoracoscopie, CT-geleid biopt;
O: diagnostische accuratesse, complicaties, patiëntvoorkeuren, ligduur.

30 *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
35 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
40 belangrijke uitkomstmaten.

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

45 *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.

5

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.

10 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.

15 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.

20

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

25 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 geïnccludeerd (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

45

(Heidari, 2007; Koegelenberg, 2015; Kumar, 1995; Nance, 1991; Pereyra, 2013; Suri, 1991).

5 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) geïnccludeerd. 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.

10 Koegelenberg (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 biopt kregen. Van de N=89 mensen kreeg iedereen een echogelegeide punctie op basis waarvan cytopathologisch onderzoek werd gedaan. Dit betrof dus een herhaalde punctie. Tevens ondergingen alle patiënten een echogelegeide biopt. De diagnostische opbrengst van cytologie en biopt 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.

25 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 biopt. De diagnostische opbrengst van cytologie en biopt werd vergeleken voor de diagnose van maligniteiten.

30 Nance (1991) voerde een retrospectieve observationele cohortstudie uit bij patiënten in de Verenigde Staten bij wie een pleura biopt 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 biopten afgenomen. De diagnostische opbrengst van cytologie en biopt werd vergeleken voor de diagnose van maligniteiten en tuberculose.

40 Pereyra (2013) voerde een retrospectieve observationele cohortstudie uit bij patiënten in Spanje die een gesloten ('blind') pleura biopt hadden ondergaan. Mensen die een echo- of CT-geleid pleura biopt 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 meerde biopten en een punctie afgenomen. De diagnostische opbrengst van cytologie en biopt 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 biopsten afgenomen. De diagnostische opbrengst van cytologie en biopsie werd vergeleken voor de diagnosen maligniteiten en tuberculose.

Resultaten

Diagnostische opbrengst: diagnose maligniteit

Tabel 2.1 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 biopst 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 biopst voor de diagnose van maligniteiten varieerde tussen de 81 tot 91% (Heidari, 2007; Koegelenberg, 2015; Nance, 1991; Suri, 1991).

Tabel 2.1 Diagnostische opbrengst van cytologie, biopst en gecombineerde methode voor diagnose maligniteit

Studie	Cytologie	Biopst	Cytologie + biopst
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 2.2 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 biopst 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 biopst voor de diagnose tuberculose varieerde tussen de 75 tot 97% (Heidari, 2007; Koegelenberg, 2015; Nance, 1991).

Tabel 2.2 Diagnostische opbrengst van punctie, biopst en gecombineerde methode voor diagnose tuberculose

Studie	Punctie	Biopst	Punctie + biopst
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.

5 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).

10 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).

15 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

20 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

25 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
30 de kwaliteit van de studies.

Conclusies

- GRADE	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. <i>Bronnen: Heidari, 2007; Koegelenberg, 2015; Kumar, 1995; Nance, 1991; Pereyra, 2013; Suri, 1991</i>
--------------------	---

35

- GRADE	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. <i>Bronnen: Heidari, 2007; Koegelenberg, 2015; Nance, 1991; Suri, 1991.</i>
--------------------	---

- GRADE	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. <i>Bronnen: Heidari, 2007; Koegelenberg, 2015; Kumar, 1995; Nance, 1991; Suri, 1991.</i>
--------------------	---

- GRADE	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. <i>Bronnen: Heidari, 2007; Koegelenberg, 2015; Nance, 1991.</i>
--------------------	---

Geen GRADE	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.
-----------------------	--

5 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 punteren 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 punteren 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).

5

Aanbevelingen

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.

10 Literatuur

- 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.
- 15 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.
- 20 Pereyra MF, San-Jose E, Ferreiro 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.

Bijlagen bij module 2a

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regi houder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling op actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Plaats punctiecytologie in diagnostiek	NVALT	2018	2023	Eens per 5 jaar	NVALT	-

5

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Overweeg bij verdenking op maligniteit bij patiënten met pleuravocht te starten met (een) cytologische punctie(s) voor het stellen van de diagnose.	<1 jaar, in de meeste centra zal de aanbeveling al gevolgd worden.	-	-	-	-	Longartsen	-
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.	<1 jaar, in de meeste centra zal de aanbeveling al gevolgd worden.	Mogelijk worden door implementatie van de aanbeveling iets minder puncties gedaan en zal daardoor een kleine kostenbesparing optreden.	-	-	-	Longartsen	-

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Comparator test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Heidari (2007)	<p>Type of study: retrospective observational cohort study.</p> <p>Setting: hospital inpatients, single centre study.</p> <p>Country: Iran.</p> <p>Conflicts of interest: not reported.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> consecutive patients with exudative PE admitted to pulmonary department.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> not reported.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 100 (62% male)</p> <p>Mean age 57 years (± 17), range 12-82.</p> <p><u>Prevalence:</u> - Malignancy: N=43 (43%), including 2 patients with both malignancy and TB. - TB: N=33 (33%). - Other: N=24 (24%).</p> <p>Other important characteristics: - Unilateral PE: N=95 (95%). - Bilateral PE: N=5 (5%).</p>	<p><u>Cytology:</u> cytologic study for tumour cells. Procedures for obtaining pleural fluid or cytological analysis not specified. Pleural fluid analysis was also performed for protein concentration, lactic dehydrogenase, and cultures.</p>	<p><u>Biopsy:</u> type of biopsy not specified. It was performed with Abrams needle. Procedures for histopathological analysis were not specified.</p>	<p>Time between the index and comparator test: not reported.</p> <p>No follow-up.</p>	<p><u>Diagnostic yield:</u> was defined as the proportion of diseased individuals with positive test results divided by all diseased.</p> <p>Malignancy Confirmed by identification of tumour cells from cytology or biopsy.</p> <p>All patients N=43: - Cytology: 70% - Pleural biopsy: 54% - Combined cytology + pleural biopsy: 91%</p> <p>TB Confirmed by identification of acid-fast bacilli from cultures of the pleural fluid, bronchoalveolar lavage fluid, or from the pleural biopsy samples by direct examination. Presence of granulomas with caseous necrosis in biopsy specimens was confirmative of TB if clinical and radiological</p>	<p>- Aim of the study was to assess the effectiveness of pleural fluid analysis and pleural biopsy and the efficacy of combining both procedures in the diagnosis of TB and malignancy in patients with exudative PE.</p> <p>Important: - Type of observational study was not specified. Presumably, this was a retrospective study. - Based on the age-range, children were included. - Pleural biopsy was performed in all patients, except those with an obvious clinical diagnosis of congestive heart failure or bacterial pneumonia.</p>

		- Number of patients with pleural thickening was not reported.				findings of TB were also available. All patients N=33: - Cytology: 33% - Pleural biopsy: 70% - Combined cytology + pleural biopsy: 97%	
Coegelenberg (2015)	Type of study: cross-sectional observational cohort study Setting: hospital inpatients, single centre. Country: South Africa. Conflicts of interest: none declared.	<u>Inclusion criteria:</u> ≥18-year-old consecutive patients referred to hospital with at least one prior thoracentesis confirmed an exudate, a diagnosis could not be ascertained and an effusion of ≥10 mm was confirmed on ultrasound. <u>Exclusion criteria:</u> patients with known coagulopathy. <u>N total at baseline:</u> 100 (68% male) Mean age 51.4 years (±16). <u>Prevalence:</u> - Malignancy: N=58 (58%)	<u>Cytology:</u> ultrasound-guided thoracentesis was performed to obtain pleural fluid. All aspirations were performed 'freehand' (not under direct ultrasound guidance). Procedures for cytological analysis not specified Pleural fluid analysis: samples were obtained for pH analysis, chemistry (pleural fluid adenosine deaminase levels), microbiology (routine gram stains and cultures, as well as stains for acid-fast bacilli and TB cultures), and cell counts (lymphocytic predominant effusion was defined as >75% lymphocytes and/or a lymphocyte-neutrophil ratio of >0.75).	<u>Biopsy:</u> ultrasound-guided biopsy was performed in all patients with or without pleural thickening. All biopsies were performed 'freehand' (not under direct ultrasound guidance). In patient with pleural thickening, biopsy was performed with an Abrams (10-24 mm thickening) or a Tru-cut needle (≥25 mm thickening). In absence of overt pleural abnormalities, biopsy of basal pleura was performed with Abrams needle. A total of six macroscopically satisfactory specimens were obtained and transported in 4% formalin (five) and 0.9% saline (one).	Time between the index and comparator test: biopsy was performed immediately after thoracentesis. No follow-up.	<u>Diagnostic yield:</u> was defined as the proportion of diseased individuals with positive test results divided by all diseased. Malignancy Confirmed by definitive cytology or histology. Pleural thickening N=24: - Repeat cytology: 30.0% - Pleural biopsy: 90.0% - Combined cytology + pleural biopsy: 90.0% No pleural thickening N=65: - Repeat cytology: 40.7% - Pleural biopsy: 88.9% - Combined cytology + pleural biopsy: 88.9% TB Confirmed by the presence of lymphocytic	- Aim of the study was to investigate whether transthoracic ultrasound could guide the selection of closed pleural biopsy technique and site and to assess the respective contributions of repeat thoracentesis and closed pleural biopsy to the diagnostic yield in a cohort representative of everyday clinical practice. Important: - In a subsample that remained undiagnosed, medical thorascopy was performed during follow-up to establish a diagnosis. As this concerned a

		<p>- TB: N=36 (36%) - Other: N=6 (6%)</p> <p>Other important characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Number of patients with uni-/bi-lateral PE was not reported. - Pleural thickening (≥ 10 mm): N=24 (24%) - No pleural thickening: N=65 (65%) - Pleural-based mass lesion: N=11 (11%). This patient population is excluded from our analysis, as biopsy was not performed in all patients. 		<p>Procedures for histopathological analysis were not specified.</p>		<p>effusions with an adenosine deaminase levels of >50 IU, if acid-fast bacilli were present, if <i>Mycobacterium tuberculosis</i> could be cultured (from pleural fluid or tissue) or if the histology yielded caseating granulomata.</p> <p>Pleural thickening N=24:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Repeat cytology: 50.0% - Pleural biopsy: 75.0% - Combined cytology + pleural biopsy: 75.0% <p>No pleural thickening N=65:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Repeat cytology: 81.3% - Pleural biopsy: 84.4% - Combined cytology + pleural biopsy: 90.6%. <p><u>Complications:</u></p> <p>Cytology: no complications were reported after aspirations.</p> <p>Biopsy, N=3 (3.4%).</p> <ul style="list-style-type: none"> - mild haemoptysis (N=1) 	<p>subsample of patients, we did not consider this population in our analyses. We therefore consider this study to be of cross-sectional instead of prospective nature.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients are presumably inpatients. - Patients received repeat thoracentesis (patients already had at least one prior thoracentesis). - Because biopsy was not performed in all patients with pleural-based mass lesions (N=11), this subsample is not included here.
--	--	---	--	--	--	--	---

						<ul style="list-style-type: none"> - pneumothorax, not requiring intervention (N=1) - local haemorrhage (N=1). 	
Kumar (1995)	<p>Type of study: retrospective observational cohort study.</p> <p>Setting: unclear, presumably single centre.</p> <p>Country: India.</p> <p>Conflicts of interest: not reported.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with PE with a 2-year follow-up.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> not reported.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 65 (% male not reported).</p> <p>Mean age ± SD: not reported.</p> <p><u>Prevalence:</u> - Malignancy: N=24 (36.9%). - Non-malignant condition: N=41 (63.1%).</p> <p>Other important characteristics: - Number of patients with uni-/bi-lateral PE was not reported. - Number of patients with</p>	<p><u>Cytology:</u> pleural fluid was collected in heparin (10-30 mL) and centrifuged at 1,500 rpm for 30 minutes. Sediment smears were fixed immediately in 95% ethyl alcohol for Papanicolaou stain and air-dried smears were subjected to May-Gruenwald and Giemsa stain. Procedures for cytopathological analysis were not further specified.</p>	<p><u>Biopsy:</u> closed needle biopsy, whereby percutaneous needle biopsy of pleura was performed. Biopsies were fixed in 10% buffered formalin. Multiple thick sections were cut and stained with haematoxylin and eosin stain. Procedures for histopathological analysis were not further specified.</p>	<p>Time between the index and comparator test: not reported.</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? Not reported.</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Not reported.</p>	<p><u>Diagnostic yield:</u> was defined as the proportion of diseased individuals with positive test results divided by all diseased.</p> <p>Malignancy Confirmed by unresponsiveness to antibiotic therapy with either pleural fluid cytology or biopsy positive for tumour, or by death due to tumour or widespread metastasis within 2 years.</p> <p>All patients N=24 - Cytology: 70.8% - Biopsy: 54.1%</p>	<p>- Aim of the study was to compare the efficacy of pleural fluid cytology and closed needle biopsy of pleura in establishing a diagnosis in pleural effusion.</p> <p>Notes: - Cytologic and histologic diagnosis were made unbiased and correlated.</p> <p>Important: - Type of study was not specified. Presumably, it was a retrospective observational cohort study where patients with 2-year follow-up of medical data were included.</p>

		pleural thickening was not reported.					
Nance (1991)	<p>Type of study: retrospective observational cohort study.</p> <p>Setting: review of surgical pathology and cytology files of University of North Carolina Hospitals.</p> <p>Number and type of hospitals not reported.</p> <p>Country: USA.</p> <p>Conflicts of interest: not reported.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> patients who underwent pleural biopsy and concurrent fluid examination with at least 2 years of follow-up data.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> not reported.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 385 (61% male).</p> <p>Mean age 56 years (range 4-92).</p> <p><u>Prevalence:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Malignancy: N=109 (28.3%) - TB: N=71 (18.4%). - In an additional 22 (5.7%) patients, clinical evidence strongly suggested TB. - Non-neoplastic disease: N=205 (53.2%) <p>Other important characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Number of patients with uni- 	<p><u>Cytology:</u> includes both patients with one or multiple pleural fluid examinations. Procedures for obtaining pleural fluid or cytological analysis not specified.</p>	<p><u>Biopsy:</u> type of biopsy not specified. Includes both patients with one or multiple pleural biopsies. Procedures for histopathological analysis were not specified.</p>	<p>Time between the index and comparator test: biopsy and cytology were examined at the same time.</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? Not reported.</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Not reported.</p>	<p><u>Diagnostic yield:</u> was defined as the proportion of diseased individuals with positive test results divided by all diseased.</p> <p>Malignancy Confirmed by histology or convincing clinical evidence.</p> <p>All patients N=109:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cytology: 79% - biopsy: 45% - combined biopsy and cytology: 82%. <p>TB Confirmed when the appropriate clinical setting was combined with demonstration of acid-fast bacilli and/or culture of <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</p> <p>All patients N=71:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cytology: 68% - biopsy: 49% - combined biopsy and cytology: 83%. <p><u>Complications</u></p>	<p>- Aim of this study was to make a retrospective comparison of pleural fluid cytology with pleural biopsy, including information obtained from a combination of all diagnostic tests performed on each specimen.</p> <p>Important:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Based on the age-range, children were included. - <u>Diagnostic yield</u> of cytology and biopsy was reported for patients with and without repeated cytology and biopsy together. - In 5/72 (7%) of the patients with two fluid samples a malignant diagnose was rendered on the second specimen. - In 3/29 (10%) of the patients with three or more fluid examinations, a

		<p>/bi-lateral PE was not reported.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Number of patients with pleural thickening was not reported. - N=356/385 (92.5%) had exudative effusions. - Biopsied twice: N=28 (7.3%) - Biopsied three times: N=1 (0.3%) - Pleural fluid examined twice: N=72 (18.7%) - Pleural fluid examined three or more times: N=29 (7.5%). 				<p>Cytology (as reported after aspirations), N=6 (1.6%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Small pneumothorax (N=4) - Large pneumothorax (N=2) <p>Biopsy, N=53 (13.8%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Small pneumothorax (N=32) - Large pneumothorax (N=15) - Hemothorax (N=3), leading to N=2 deaths. - Liver biopsy (N=2) - Kidney biopsy (N=1) 	<p>malignant diagnosis was rendered on or after the third specimen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - None of the repeat biopsies yielded an additional diagnosis.
Pereyra (2013)	<p>Type of study: retrospective observational cohort study.</p> <p>Setting: single centre.</p> <p>Country: Spain.</p> <p>Conflicts of interest: none declared.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> patients who underwent BCPB</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> cases where image-guided pleural biopsy was performed.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 575 (64.3% male)</p>	<p><u>Cytology:</u> procedures not described. Presumably via thoracocentesis.</p> <p><u>Pleural fluid analysis:</u> included Ziehl-Neelsen stains and Lowenstein cultures of the effusions and of the sputum samples; lymphocyte count.</p>	<p><u>Biopsy:</u> blind closed pleural biopsy, performed with Cope or Abrams needles. Procedures for histopathological analysis were not further specified.</p>	<p>Time between the index and comparator test: not specified; "BCPB was occasionally performed at the same time as thoracocentesis, if preclinical suspicion was TB or malignancy and an empyema or chylothorax was ruled out".</p>	<p><u>Diagnostic yield:</u> was defined as the proportion of diseased individuals with positive test results divided by all diseased.</p> <p>Malignancy Confirmed by positive cytology or pleural biopsy.</p> <p>All patients N=201: - cytology: 69.2%</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Aim of the study was to determine the diagnostic yield of BCPB in clinical practice in our region, and to assess whether this technique still has a relevant role in the study of pleural exudates. <p>Important:</p>

		<p>Mean age 65 years (\pm 18) (range 15-95).</p> <p><u>Prevalence:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Malignancy: N=201 (35%). - TB: N=113 (19.7%). - Other: N=206 (35.8%). - No disease demonstrated: N=55 (9.6%) <p>Other important characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unilateral PE: N=519 (90.3%). - Bilateral PE: N=56 (9.7%). - Number of patients with pleural thickening was not reported. - Biopsied twice: N=83 (14.4%). - Biopsied three times: N=3 (0.5%). - Biopsied four times: N=2 (0.3%). - Pleural tissue was not obtained in N=68 (10.3%) patient samples. 			<p>For how many participants were no complete outcome data available? Not reported.</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Not reported.</p>	<p>- biopsy: 59.2%</p> <p><u>Complications</u></p> <p>Cytology: not reported for thoracocentesis.</p> <p>Biopsy, during 95 (14.4%) procedures N=126 complications were reported:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pneumothorax N=62 (9.4%) - intense chest pain N=37 (5.6%) - vagal reaction N=27 (4.1%). <p>No haemorrhage, sepsis or death.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Based on the age-range, children were included. - Pleural biopsy via image-guided techniques were excluded on forehand as the aim of the study was to explicitly examine the role of CBPB. - There was no change in the diagnosis throughout the follow-up period. - There was 'at least 1 year follow-up since diagnosis', mean not specified. - Sensitivity for TB diagnosis not reported for cytology versus biopsy.
--	--	---	--	--	---	--	---

Suri (1991)	<p>Type of study: retrospective observational cohort study. Setting: single centre. Country: India. Conflicts of interest: none declared.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> patients with PE. <u>Exclusion criteria:</u> not reported. <u>N total at baseline:</u> 115 (66.5%) Mean age: not reported. <u>Prevalence:</u> - Malignancy: N=42 (27.1%) - TB: N=92 (59.4%) - Other: N=21 (13.5%). Other important characteristics: - Number of patients with uni-/bi-lateral PE was not reported. - Pleural thickening: N=7 (4.5%) - No pleural thickening: N=148 (95.5%)</p>	<p><u>Cytology:</u> procedures not described.</p>	<p><u>Biopsy:</u> blind closed diagnostic pleural biopsy with a Cope needle. Area of maximum dullness in the posterior axillary line was chosen as the site for biopsy. After pre-medication with atropine, the biopsy site was anesthetized with 2% lignocaine solution from skin down to the pleura. Free flow of pleural fluid during local anaesthesia provided a measure of length of the Cope needle required for biopsy. Following a 3-millimetre incision in the skin at the upper border of the rib, an adequately guarded Cope needle was gently introduced into the pleural space. Three biopsies were taken from 3,6, and 9 o'clock positions, respectively. Following biopsy, the patient was given a course of 250 mg ampicillin four times daily for one week.</p>	<p>Time between the index and comparator test: not reported. For how many participants were no complete outcome data available? Not reported. Reasons for incomplete outcome data described? Not reported.</p>	<p><u>Diagnostic yield:</u> was defined as the proportion of diseased individuals with positive test results divided by all diseased. Malignancy Confirmed by positive cytology or pleural biopsy. All patients N=42: - cytology: 61.9% - biopsy: 42.86% - combined: 80.95% TB Confirmed by positive cytology (only presumptive diagnosis) or pleural biopsy. All patients N=92: - cytology: 52.2% - biopsy: 93.5% - combined: not reported.</p>	<p>Aim of the study was not specified by the authors. Important: - Presumably, this was a retrospective cohort study, but this was not specified by the authors. - In case of inconclusive result, biopsy was repeated for a maximum of three times. Pleural fluid aspiration was only repeated in cases of suspected malignant PE with an indeterminate outcome from initial studies.</p>
-------------	---	---	---	--	--	--	---

Abbreviations: BCPB: blind closed pleural biopsy; PE: pleural effusions; TB: tuberculosis.

Risk of bias tabel

Risk of bias assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Heidari (2007)	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, consecutive sample.</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes, no exclusions reported.</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Not assessed</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Not assessed</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes, Iranian population is less comparable to Dutch population with a higher prevalence of tuberculosis.</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Unclear, cytology procedures were not specified</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> Not assessed</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	
Koegelenberg (2015)	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, consecutive sample.</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u></p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Not assessed</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Not assessed</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Not assessed</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p>

	<p>Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes, patients with coagulopathy were excluded (= contraindication thoracentesis).</p>	<p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable</p>	<p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Not assessed</p>	<p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Unclear, cytology procedures were not specified.</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> Not assessed</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	
Kumar (1995)	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Unclear</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Not assessed</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Not assessed</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Unclear, no data on patient characteristics reported.</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Unclear</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> Not assessed</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p>	<p>CONCLUSION:</p>	<p>CONCLUSION:</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p>	

	RISK: HIGH	Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW	Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: NOT ASSESSED	RISK: NOT ASSESSED	
Nance (1991)	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Unclear</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Not assessed</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Not assessed</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes, inclusion of patients aged 4-96 years, which includes children as well.</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Unclear, no data provided how tests were performed.</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> Not assessed</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	
Pereyra (2013)	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Not assessed</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u></p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Not assessed</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes, inclusion of patients aged 15-95 years, which includes children as well.</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or</u></p>

	<p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No, patients with image-guided pleural biopsies were excluded due to the aim of the study.</p>		Not assessed	<p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>interpretation differ from the review question?</u> Unclear, no data provided how tests were performed.</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> Not assessed</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	
Suri (1991)	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear.</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Unclear.</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear, exclusion criteria were not reported.</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Not assessed</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Not assessed</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes, in- and exclusion criteria were not explicitly formulated.</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Unclear, no data provided how cytology was performed.</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> Not assessed</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp Pleural Effusion/ (18256)	390
	2 ("pleural effusion*" or "pleural fluid*").ti,ab,kf. or MPE.ti,ab. (24689)	
	3 1 or 2 (31476)	
1980-mei 2017	7 exp Punctures/ (104316)	
	8 limit 7 to yr="1980 - 2016" (88784)	
	9 thoracentesis/ (97)	
Engels	10 (puncture* or thoracentesis or Paracentesis).ti,ab,kf. (44596)	
	11 cytolog*.ti,ab,kf. or "Cytological Techniques"/ (98252)	
	12 8 or 9 or 10 or 11 (207323)	
	13 3 and 12 (4062)	
	14 limit 13 to (english language and yr="1980 -Current") (3135)	
	15 remove duplicates from 14 (3073)	
	16 "Thoracoscopy"/ (6887)	
	17 "Thoracic Surgery, Video-Assisted"/ (5605)	
	18 16 or 17 (12160)	
	19 15 and 18 (187)	
	20 "Exudates and Transudates"/ or (Exudate* or Transudate*).ti,ab,kf. (26060)	
	21 (puncture* or thoracentesis or Paracentesis or cytol*).ti,kf. (55628)	
	22 thoracentesis/ (97)	
	23 (diagnostic adj3 yield).ti,ab,kf. (7812)	
	24 20 or 21 or 22 or 23 (88819)	
	25 15 and 24 (1043)	
	26 (Thoracoscopy or "Video assisted Thoracic Surgery" or VATS).ti,ab,kf. (8574)	
	27 "Thoracoscopy"/ or "Thoracic Surgery, Video-Assisted"/ (12160)	
	28 Histology/ (4298)	
	29 exp Biopsy/ (257882)	
	30 (histol* or biop*).ti,ab,kf. (880624)	
	31 26 or 27 or 28 or 29 or 30 (1014651)	
	32 25 and 31 (390)	

Exclusietabel

5 Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Biswas, 2016	Alleen beschrijvende informatie, geen vergelijking tussen twee testen.
Dixon, 2015	Beschrijvende review, niet systematisch.
Heffner, 2008	Beschrijvende review, niet systematisch.
Henderson, 2013	Beschrijvende review, niet systematisch.
Hsu, 1987	Alle patiënten kregen cytologie, alleen een subgroep kreeg een biopt, is geen goede vergelijking.
Kiani, 2015	Alleen beschrijvende informatie over één test.
Koegelenberg, 2013	Beschrijvende review, niet systematisch.
Lovrenski, 2012	Alle patiënten kregen biopt, alleen een subgroep kreeg cytologie, is geen goede vergelijking.
Martinez Garcia, 2003,	Alleen beschrijvende informatie over één test.
Maturu, 2015	Werd geen vergelijking met cytologisch onderzoek na punctie gedaan, maar tussen thorascopie en biopt.
Motherby, 1999	Alle patiënten kregen cytologie, alleen een subgroep kreeg biopt, geen goede vergelijking.
Ong, 2000	Alle patiënten kregen cytologie, alleen een subgroep kreeg biopt, geen goede vergelijking.
Prakash, 1985	Alle patiënten kregen cytologie, alleen een subgroep kreeg biopt, geen goede vergelijking.
Renshaw, 1997	Alleen informatie over één test (cytologie), informatie over resultaten uit biopsie worden niet getoond.
Rooper, 2014	Alle patiënten kregen cytologie, alleen een subgroep kreeg biopt, geen goede vergelijking.
Salyer, 1980	Letter to the editor
Sears, 1987	Alleen informatie over één test (cytologie), geen vergelijking met biopt.
Segal, 2013	Alle patiënten kregen biopt, alleen een subgroep kreeg cytologie, geen goede vergelijking.
Woenckhaus, 2005	Alle patiënten kregen cytologie, alleen een subgroep kreeg biopt, geen goede vergelijking.
Zuberi, 2016	Alle patiënten kregen cytologie en biopt. Echter, er werd alleen data over diagnostische accuratesse getoond van biopt. Hieruit bleek dat 2 deelnemers uit de analyses waren gelaten zonder reden of achtergrondinformatie over welke patiënten dit ging. Hierdoor is het

	onmogelijk te achterhalen wat de diagnostische accuratesse was van cytologie en dus kan er geen vergelijking worden gemaakt met biopsie.
--	--

Module 2b Plaats histologie middels VATS in diagnostiek

Uitgangsvraag

- 5 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?

10 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.

20

Zoeken en selecteren

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

- 25 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;
30 C: histologie middels CT-geleid biopt;
O: diagnostische opbrengst, complicaties, kosten, ligduur, patiëntvoorkeuren.

Diagnostische eigenschappen

- 35 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.

- 40
45 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.

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

Zoeken en selecteren (Methode)

- 10 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.

- 15 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 geïncludeerd.

- 20 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.

- 25 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.

30 **Samenvatting literatuur**

Vergelijking 1. Histologie middels medische thoracoscopie versus histologie middels CT-geleid biopt

- 35 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; 40 gemiddelde leeftijd 61,1 (SD 14,3) jaar) en 62 in de CT-geleid bioptgroep (controlegroep; gemiddelde leeftijd 60,8 (SD 14,8) jaar).

- 45 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

5 Diagnostische opbrengst

Tabel 2.3 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 2.3. 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 mesotheliom</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

15 Patiëntvoorkeuren

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

20 Complicaties

Tabel 2.4 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 2.4 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.

30 Kosten

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

35 Ligduur

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

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

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

Bewijskracht van de literatuur

10 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.

15 **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.
--------------------	---

20 **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.

25 In de studie van Menitintas (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

30

35

organiseren. Tegenwoordig wordt er echter vrijwel uitsluitend gebruik gemaakt 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 2.4), 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.

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.

30 Literatuur

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.

35 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.

Bijlagen bij module 2b

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie beoordeling actualiteit van op	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Plaats histologie middels VATS in diagnostiek	NVALT	2018	2023	Elke 5 jaar.	NVALT	Geen, er worden op de korte termijn geen studies verwacht die herbeoordeling noodzakelijk maken.

5

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Overweeg in eerste instantie om een CT-geleid biopt af te nemen in plaats van een VATS of medische thoracoscopie voor het stellen van een diagnose bij pleuravocht met pleurale verdikking bij een verdenking op maligniteit.	<1 jaar.	Kostenbesparing wanneer er eerst een /medische thoracoscopie werd gedaan in deze situatie	Er moet een radioloog aanwezig zijn die CT-geleid biopt kan uitvoeren.	Er moet een radioloog aanwezig zijn die CT-geleid biopt kan uitvoeren.	-	Longarts	-

Evidence-tabellen

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies (cohort studies, case-control studies, case series))

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments																								
Mentintas, 2010	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting: Chest disease department of the medical faculty of Eskisehir Osmangazi University.</p> <p>Country: Turkey</p> <p>Source of funding: This study has been supported by the Research Fund of Eskisehir Osmangazi University (Project Number: 2007-11.008).</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> patients with evidence of exudative PE for which a specific diagnosis could not be determined by cytologic examination and willingness to participate in the study and undergo an invasive procedure.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> patients <18 or >85 years old, pleural thickening or a pleural-based mass without PE in radiologic investigation, presence of parapneumonic effusion, any contraindication for pleural biopsy</p>	<p>All patients underwent contrast enhanced CT scan of the thorax before randomization.</p> <p><u>Intervention:</u> In the intervention group, medical thoracoscopy was done with a rigid thoracoscope (Karl Storz; Tuttlingen, Germany) under mild sedation and local anaesthesia. At least six biopsy specimens were taken from abnormal sites of parietal pleura at thoracoscopy. After each procedure, the biopsy</p>	<p>All patients underwent contrast enhanced CT scan of the thorax before randomization.</p> <p><u>Control:</u> Abrams biopsy procedures were performed just after determination of the entry site with the aid of a CT scan, which was obtained before the procedure. The entry site was selected as the most suitable and accessible part of the lesion by looking at the hard copy of the CT scans while patients were in the bronchoscopy</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> follow-up did not occur when diagnosis could be established via test (it was a cross-sectional analysis). However, for patients in arm A who had a failed diagnosis by CT-ANPB underwent medical thoracoscopy. Patients for whom a precise diagnosis could not be determined after medical thoracoscopy underwent a second thoracoscopy or diagnostic thoracotomy on their consent. Patients who rejected these options and</p>	<p><u>diagnostic yield</u> was defined as the proportion of diseased individuals with positive test results divided by all diseased.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Diagnosis</th> <th>Intervention: Thoracoscopy</th> <th>Control: CT-ANPB</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All malignant diagnoses</td> <td>95.2% (40/42)</td> <td>86.8% (33/38)</td> <td>0.184</td> </tr> <tr> <td><i>malignant mesothelioma</i></td> <td>94% (17/18)</td> <td>80% (12/15)</td> <td>0.308</td> </tr> <tr> <td><i>malignant pleural effusion caused by lung cancer</i></td> <td>100% (14/14)</td> <td>93% (14/15)</td> <td>1.000</td> </tr> <tr> <td><i>pleural metastasis due to other organ carcinomas</i></td> <td>88% (7/8)</td> <td>90% (9/10)</td> <td>1.000</td> </tr> <tr> <td>Tuberculous pleurisy</td> <td>90% (9/10)</td> <td>89% (8/9)</td> <td>1.000</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Complications</u> Complication rates were only descriptively reported. It was concluded by the authors that "Complication rates were low and acceptable". See table below for prevalence of complications.</p>	Diagnosis	Intervention: Thoracoscopy	Control: CT-ANPB	P	All malignant diagnoses	95.2% (40/42)	86.8% (33/38)	0.184	<i>malignant mesothelioma</i>	94% (17/18)	80% (12/15)	0.308	<i>malignant pleural effusion caused by lung cancer</i>	100% (14/14)	93% (14/15)	1.000	<i>pleural metastasis due to other organ carcinomas</i>	88% (7/8)	90% (9/10)	1.000	Tuberculous pleurisy	90% (9/10)	89% (8/9)	1.000	<p>- The aim of this study was to compare the diagnostic sensitivity and safety of medical thoracoscopy with Abrams needle pleural biopsy under CT scan guidance (CT-ANPB) in patients with pleural effusion who require pleural tissue sampling.</p> <p>Important: - patient characteristics of those considered for evaluation of diagnosis were not presented. Only for total group (N=124).</p>
Diagnosis	Intervention: Thoracoscopy	Control: CT-ANPB	P																												
All malignant diagnoses	95.2% (40/42)	86.8% (33/38)	0.184																												
<i>malignant mesothelioma</i>	94% (17/18)	80% (12/15)	0.308																												
<i>malignant pleural effusion caused by lung cancer</i>	100% (14/14)	93% (14/15)	1.000																												
<i>pleural metastasis due to other organ carcinomas</i>	88% (7/8)	90% (9/10)	1.000																												
Tuberculous pleurisy	90% (9/10)	89% (8/9)	1.000																												

		<p>or medical thoracoscopy, or any other systemic disease that could affect CT scan</p> <p><u>N total at baseline:</u> 124 (58% M) Intervention: 62 (53% M) Control: 62 (63% M)</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Mean age ± SD:</i> I: 61.1 ± 14.3 C: 60.8 ± 14.8</p> <p><i>Pleural thickening:</i> Among the patients who were evaluated for diagnosis (N total=99). I (N=51): N=48 (94.1%) C (N=48): N=47 (97.9%)</p> <p>Groups were comparable at baseline based</p>	<p>specimens were immediately fixed in formalin and sent to the pathology department for histopathology analysis. If suspicion of tuberculous pleurisy was high, then one further biopsy specimen was sent to the laboratory in an isotonic saline solution for bacteriologic investigation, including a search for Mycobacterium tuberculosis.</p>	<p>room. The distance between the entry site and the target point was measured two-dimensionally by thoracic CT scans. Measurements were made according to the scale located on CT scans. After taking the measurements described above, the entry site for Abrams needle was marked on the skin of the patient as the corresponding point for the lesion on the CT scan. Four to six biopsy specimens were taken from the parietal pleura using Abrams needle through the same entry point.</p>	<p>those with asbestos-related benign pleural disease, TB, or nontuberculous benign causes were followed with a minimum follow-up period of 12 months. Mean period of follow-up was not reported.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> The following patients were excluded from evaluation because direct observation of pleura and a considerable time period of follow-up of patients were required for the exact diagnosis. Intervention: N=14 (22.6%) Reasons: patients were excluded from evaluation after diagnosis due to benign asbestos</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Complications</th> <th>Intervention: Thoracoscopy (N=62)</th> <th>Control: CT-ANPB (N=62)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Minor bleeding</td> <td>2 (3.2%)</td> <td>2 (3.2%)</td> </tr> <tr> <td>Major bleeding^a</td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (1.6%)</td> </tr> <tr> <td>Hypotension</td> <td>3 (4.8%)</td> <td>4 (6.5%)</td> </tr> <tr> <td>Syncope</td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (1.6%)</td> </tr> <tr> <td>Pain^b</td> <td>4 (6.5%)</td> <td>3 (4.8%)</td> </tr> <tr> <td>Fever</td> <td>2 (3.2%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Percutaneous emphysema</td> <td>10 (16.1%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Extended air leakage^c</td> <td>2 (3.2%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Pneumothorax</td> <td>0 (0%)</td> <td>1 (1.6%)</td> </tr> <tr> <td>Percutanenous edema</td> <td>0 (0%)</td> <td>2 (3.2%)</td> </tr> <tr> <td>Wound infection^d</td> <td>1 (1.6%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>1 (1.6%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a Bleeding at a level requiring a tube thoracostomy and blood transfusion. b Pain requiring additional analgesic. c Air leakage >3 days. d Infection limited to the wounded area, which recovers fully with antibiotics.</p>	Complications	Intervention: Thoracoscopy (N=62)	Control: CT-ANPB (N=62)	Minor bleeding	2 (3.2%)	2 (3.2%)	Major bleeding ^a	0 (0%)	1 (1.6%)	Hypotension	3 (4.8%)	4 (6.5%)	Syncope	0 (0%)	1 (1.6%)	Pain ^b	4 (6.5%)	3 (4.8%)	Fever	2 (3.2%)	0 (0%)	Percutaneous emphysema	10 (16.1%)	0 (0%)	Extended air leakage ^c	2 (3.2%)	0 (0%)	Pneumothorax	0 (0%)	1 (1.6%)	Percutanenous edema	0 (0%)	2 (3.2%)	Wound infection ^d	1 (1.6%)	0 (0%)	Nausea	1 (1.6%)	0 (0%)
Complications	Intervention: Thoracoscopy (N=62)	Control: CT-ANPB (N=62)																																											
Minor bleeding	2 (3.2%)	2 (3.2%)																																											
Major bleeding ^a	0 (0%)	1 (1.6%)																																											
Hypotension	3 (4.8%)	4 (6.5%)																																											
Syncope	0 (0%)	1 (1.6%)																																											
Pain ^b	4 (6.5%)	3 (4.8%)																																											
Fever	2 (3.2%)	0 (0%)																																											
Percutaneous emphysema	10 (16.1%)	0 (0%)																																											
Extended air leakage ^c	2 (3.2%)	0 (0%)																																											
Pneumothorax	0 (0%)	1 (1.6%)																																											
Percutanenous edema	0 (0%)	2 (3.2%)																																											
Wound infection ^d	1 (1.6%)	0 (0%)																																											
Nausea	1 (1.6%)	0 (0%)																																											

		on patient characteristics (P>0.05).			<p>pleurisy (N=11); chronic cardiac PE (N=1); rheumatoid arthritis (N=1); paramalignant PE (N=1).</p> <p>Control: N=11 (17.7%) Reasons: patients were excluded from evaluation after diagnosis due to benign asbestos pleurisy (N=2); chronic cardiac PE (N=3); paramalignant PE (N=1); viral related PE (N=1); radiotherapy related PE (N=1); uremic PE (N=1); early death (N=2).</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported.</p>	
--	--	--------------------------------------	--	--	---	--

Risk of bias tabel

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference	Describe method of randomisation	Bias due to inadequate concealment of allocation?	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?	Bias due to loss to follow-up?	Bias due to violation of intention to treat analysis?
(first author, publication year)		(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Mentintas, 2010	“Randomization was carried out in compliance with the Consolidated Standards of Reporting Trials statement recommendations. A total of 31 envelopes were prepared at once for randomization. In each sequence four cards were prepared, two marked as A and two marked as B, which were then inserted into each envelope. Patients who picked the A card underwent CTANPB, and those who picked B underwent thoracoscopy. After completion of the	Likely, four patients were randomized based on the contents of one envelope. The odds for each of these patients differs. Also, it is not reported whether the envelopes were opaque or whether the patients drew cards in each others presence.	Likely, patients were not blinded to their treatment allocation as they drew their own allocation by card.	Likely, care providers were not blinded. Different procedures were performed depending on the allocation.	Unclear, it is not reported whether the outcome assessor was blinded to the treatment outcome.	Unlikely, all pre-defined outcomes (sensitivity and complications) were reported.	Unclear, follow-up was only performed in patients with unclear diagnosis. Mean duration of follow-up was unknown, as were other characteristics of this group.	Unclear whether an intention to treat analysis was performed.

	preceding randomization sequence for four patients, a new envelope was initiated.”							
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp Pleural Effusion/ (18626)	268
	2 ("pleural effusion*" or "pleural fluid*").ti,ab,kf. or MPE.ti,ab. (25313)	
	3 1 or 2 (32222)	
1946-aug.	5 "Thoracoscopy"/ or "Thoracic Surgery, Video-Assisted"/ or (Thoracoscopy or "Video	
2017	assisted Thoracic Surgery" or VATS).ti,ab,kf. (15857)	
Engels	6 exp Biopsy/ or biop*.ti,ab,kf. (581664)	
	7 exp Tomography, X-Ray Computed/ (383306)	
	8 (CT* or (computed adj3 tomograph*) or "image guide*").ti,ab,kf. (562280)	
	9 7 or 8 (730628)	
	10 3 and 5 and 9 (375)	
	20 limit 10 to english language (283)	

Exclusietabel

5 Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Bibby, 2016	Full-tekst niet beschikbaar
Dev, 2016	Narratieve review
Dixon, 2015	Narratieve review
Janssen, 2010	Narratieve review
Koegelenberg, 2011	Narratieve review
Koegelenberg, 2013	Full-tekst niet beschikbaar
Rahman, 2008	Full-tekst niet beschikbaar
Rodriquez-Panadero, 2013	Narratieve review
Shojaee, 2015	Narratieve review
Walters, 2011	Narratieve review

Module 3 Waarde moleculaire technieken versus conventionele kweek

Uitgangsvraag

5 *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?

10

Inleiding

15 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.

Zoeken en selecteren

20 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?

25 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

30

Diagnostische eigenschappen

35 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.

40

Relevante uitkomstmaten

45 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.

10 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
15 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
20 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
25 studies geïnccludeerd 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.

30 **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
35 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 3.1 geeft hier een overzicht van en verdere studiedetails zijn beschreven in de evidence-tabellen.

40

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,
45 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 3.1 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 pleuraempyeem	<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

10 *Beschrijving studies*

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

15

In totaal werden in deze studies 476 pleuravocht samples getest middels beide technieken. Tabel 3.2 geeft hier een overzicht van en verdere studiedetails zijn beschreven in de evidence-tabellen.

20 *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 3.2 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.

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.
------------	---

5 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 pleuraempyeem (10 tot 40%). Uit de artikelen komt geen duidelijke kweekmethode 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 pleuraempyeem 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).

- 5 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.
- 10 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.

20 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.

25 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)

30 voor de diagnose TB pleuritis niet onderzocht. Hoge ADA spiegels in pleuravocht passen bij een infectie met tuberculose.

Aanbevelingen

35 **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.

Literatuur

- 40 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.
- 45 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.
- 5 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.
- 10 Krenke K, Sadowy E, Podsiady 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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.
- 45 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.

Bijlagen bij module 3

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regi houder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie beoordeling actualiteit	van op	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Waarde moleculaire technieken versus conventionele kweek	NVALT	2018	2023	Elke 5 jaar		NVALT	Ons niet bekend.

5

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Stuur bij verdenking op pleuraempyeem ten minste 1 mL vocht in naar het laboratorium voor banale kweek.	<1 jaar, dit gebeurt al.	-	-	-	-	Longartsen	Het is aan te bevelen dat elk ziekenhuis een lokaal protocol opstelt voor afname en kweekmethode dat is afgestemd en gevalideerd met het microbiologisch laboratorium.
Overweeg een target-specifieke PCR bij het negatief blijven van de bacteriële kweek.	<1 jaar	Kosten zullen toenemen door implementatie van deze aanbeveling.				Longartsen	Idem hierboven.
Vraag bij verdenking tuberculose zowel een kweek en PCR aan	< 1 jaar, dit wordt al gedaan	-	-	-	-	Longartsen	-

Evidence-tabellen

Evidence tabel banale pleuraempyeem

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Test of interest (PCR or Culture)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Krenke, 2016	Type of study: prospective Setting: Hospital Country: Poland Conflicts of interest: NR	Inclusion criteria: consecutive children (1mo-18yrs) with parapneumonic effusion and pleural empyema complicating community acquired pneumonia, who required diagnostic/therapeutic thoracentesis.	Describe index test: Species-specific PCR to detect: <i>S Pneumoniae</i> <i>M Pneumoniae</i> <i>C Pneumoniae</i> <i>S Pyogenes</i> <i>S Aureus</i> <i>H influenza</i>	Time between tests: unclear, however, both tests performed in pleural fluid sample For how many participants were no complete	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available) ⁴ : Diagnostic yield: Culture: 17.2% (11/64)	Majority of patients were treated with antibiotics prior to blood (n=55) and pleural fluid (n=64) sample culture Article also describes culture in blood tests

		<p>Exclusion criteria: immunodeficiency, pleural effusion caused by disease other than CAP.</p> <p>N=64</p> <p>Median age (range): 4 (1-15)</p> <p>Sex: n=36 M / n=28 F</p>	<p>Further serotyping of <i>S. pneumoniae</i> positive samples</p> <p>Comparator test: and pleural fluid (collected between 1st-5th day of hospital stay).</p>	<p>outcome data available? None</p>	<p>Species-specific PCR: 45.3% (29/64)</p>	<p>(collected at day of admission)</p>
Wu, 2015	<p>Type of study: prospective</p> <p>Setting: hospital</p> <p>Country: China</p> <p>Conflicts of interest: none reported</p>	<p>Inclusion criteria: children clinically suspected to suffer from bacterial pneumonia and empyema</p> <p>Exclusion criteria: none reported</p> <p>N=180</p> <p>Age range: 7 days to 14 years</p> <p>Sex: n=98 M / n=82 F</p>	<p>Describe index test: 16S-PCR, detection of 14 species</p> <p>Comparator test: culture</p> <p>Sample: pleural fluid</p>	<p>Time between tests: unclear, however, both tests performed in pleural fluid sample</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? None</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Diagnostic yield: Culture: 11.7% (21/180) positive</p> <p>16S-PCR: 17.8% (32/180) positive</p> <p>Percentage agreement: 93% (167/180)</p>	<p>N=19 patients used antibiotics before thoracentesis. Authors report that the effect of antibiotics was significant (p=0.033) in culture in determining positive results.</p>
Marimom, 2015	<p>Type of study: case-control</p> <p>Setting: hospital</p> <p>Country: Spain</p> <p>Conflicts of interest: Fondo de Investigación Sanitaria ISCIII, the Spanish Ministry of Science and Innovation (PI13/0178), and from the Education department of the Basque Country Government.</p>	<p>Inclusion criteria: patients with community-acquired pneumonia (CAP), as diagnosed on the basis of clinical and radiological criteria. Samples collected between January 2005 and December 2012</p> <p>Exclusion criteria: no selection other than the availability of enough quantity for testing.</p> <p>N=117 samples (adults and children)</p> <p>CAP=60</p>	<p>Describe index test: commercial multiplex PCR for 17 viruses and 7 bacterial pathogens: <i>S. pneumoniae</i>, <i>S. aureus</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>M. catarrhalis</i>, <i>Legionella</i> spp., <i>Mycoplasma pneumoniae</i> and <i>Chlamydia pneumoniae</i>.</p>	<p>Time between tests: unclear</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? No samples missing for pleural fluid in CAP group.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Diagnostic yield of the CAP patients: Culture: 10% (6/60)</p> <p>Bacterial Species specific PCR: 53.3% (33/60)*</p>	<p>Majority (n=49) of patients had received antibiotics before pleural fluid sample was obtained.</p>

		Controls=57	In house PCR for <i>s. pneumoniae</i> lytA PCR ply PCR Comparator test: culture Samples: pleural fluid		Species- specific <i>LytA PCR</i> : 48.3% (30/60)* Species- specific <i>ply PCR</i> : 46.7% (28/60)* <i>1 false-positive result, not counted in the percentage.</i> Percentage agreement: not reported	
Pernica, 2014	Type of study: retrospective study Setting: Hospital Country: Canada Conflicts of interest: Physicians' services incorporated foundation resident grant.	Inclusion criteria: pleural fluid samples from children with a diagnosis of complicated pneumonia/ empyema/ parapneumonic effusion between January 2009 and March 2011. Exclusion criteria: Pleural fluids without a diagnosis of complicated CAP. N=56	Describe index test: 5 target species-specific PCR Comparator test: conventional culture Samples: blood and pleural fluid	Time between tests: NR For how many participants were no complete outcome data available? None	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Diagnostic yield: Culture: 25% (14/56) Species-specific PCR: 82% (46/56) Percentage agreement: not reported.	Molecular testing results were not available for the treating clinicians. Majority of children were treated with antibiotics during the study.
Blaschke, 2013	Type of study: retrospective study Setting: Hospital Country: USA Conflicts of interest: National institute of Allergy and infectious diseases, National Institute of	Inclusion criteria: patients ≤18 yrs, admitted to the hospital between Oct 2007 and March 2010 and diagnosed with complicated pneumonia. Exclusion criteria: chronic medical conditions predisposing them to severe or recurrent pneumonia, such as	Describe index test: 16S-PCR <i>and</i> Species-specific PCR (7 pathogens) Comparator test: conventional culture	Time between tests: unclear. For how many participants were no complete outcome data available? None	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Diagnostic yield; Culture: 20% (5/25)	This article describes a subsample of the CHOP cohort study. Characteristics, inclusion and exclusion criteria are derived from the original publication of Gollomp, 2012.

	Child Health and Development, the Centers for Disease Control, the McCabe Fund Advisory Committee, University Research Foundation, University of Pennsylvania, National Center for Research Resources, the National Center for Advancing Translational Sciences, NIH.	human immunodeficiency virus, malignancy, and sickle cell disease. N=25	Samples: pleural fluid		16S PCR: 12% (3/25) Species-specific PCR: 88% (22/25)* *identification of at least 1 pathogen. Percentage agreement: not reported.	
Insa, 2012	Type of study: prospective study Setting: hospital Country: Spain Conflicts of interest: Universidad Complutense of Madrid. Analysis partially financed by grants from Fondo de Investigaciones Sanitarias.	Inclusion criteria: Pleural fluid samples between July 2007-February 2009. All samples via thoracentesis or during a surgical procedure. Exclusion criteria: tuberculosis or mycobacterial infection, samples obtained from a chest tube not implanted at the time of sample collection, insufficient data to classify the episode. N=82 patients with possible bacterial infection Age range: 2.1-96.7 yrs	Describe index test: 16S PCR Positive samples were followed by sequencing of genera to confirm etiological diagnosis including 17 microorganisms. Comparator test: conventional bacterial culture Samples: pleural fluid	Time between tests: both analysis performed in pleural fluid samples. For how many participants were no complete outcome data available? NR	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Diagnostic yield: Culture: 54.9% (45/82) 16S PCR: 81.7% (67/82) Percentage agreement: 67% (55/82)	Culture samples tested in two different laboratories. All PCR samples were analysed without knowledge of culture results.
Strachan, 2011	Type of study: prospective Setting: Hospital Country: Australia	Inclusion criteria: children with empyema were prospectively studied over a 2-year period from April 2007-April 2009. Exclusion criteria: children with postoperative effusions were excluded	Describe index test: Species-specific PCR, detecting 11 individual pathogens. Comparator test:	Time between both tests: unclear For how many participants were no complete	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Diagnostic yield	Authors also report on blood culture.

	Conflicts of interest: A.J. received an unrestricted grant from GlaxoSmithKline, Belgium	N=174	Culture (blood and pleural fluid) Samples: pleural fluid	outcome data available? Culture results were available for 172 patients, of which 160 had pleural fluid samples. PCR was performed on 145 pleural fluid samples. Reasons for missing samples not reported.	Culture: 33% (53/160) PCR: 64% (93/145) Percentage agreement: not applicable	
Kawanami, 2011	Type of study: prospective Setting: Hospital Country: Japan Conflicts of interest: none reported	Inclusion criteria: febrile (>37.5°C) patients who visited between January 2006 and February 2009. Patients showed hemipleural effusion and elevated levels of C-reactive protein. Exclusion criteria: none reported N= 26 patients Mean age (range): 42 (31-88 yrs) Sex: n=31 M / n=11	Describe index test: 16S PCR (inclusief clonal microflora analysis to distinguish 20 phylotypes. Comparator test: conventional culture Samples: pleural effusion specimens	Time between both tests: unclear For how many participants were no complete outcome data available? None	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Diagnostic yield: Culture: 42.3% (11/26) PCR: 61.5% (16/26) Percentage agreement: 84.6% (21/26)	N=26 samples were bacterial pleural effusions, these results reported in evidence table. Especially anaerobic flora was detected by PCR in samples with negative culture. Authors report that antibiotics were used by two patients for 3 and 14 days.
Saglani, 2005	Type of study: cross-sectional Setting: hospital Country: England Conflicts of interest: not reported	Inclusion criteria: children with empyema where pleural fluid had been collected and sent for both microbiological analysis and assessment by 16S PCR between January 2000 and February 2002 Exclusion criteria: None reported N=32 patients	Describe index test: 16S PCR followed by sequence analysis Comparator test: culture Samples: pleural fluids	Time between both tests: unclear For how many participants were no complete outcome data available? None	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available) Diagnostic yield: Culture: 18.8% (6/32) PCR: 68.8% (22/32)	Patients had received for a median of 8 days (range 1-42 days) antibiotic therapy prior to fluid aspiration at the study centre.

		Median age (range): 2.9 (1mo-16yrs)			Percentage agreement: 43.8% (14/32)	
Menezes-Martins, 2005	Type of study: cross-sectional Setting: Hospital Country: Brazil Conflicts of interest: not reported	Inclusion criteria: samples obtained from paediatric patients with a clinical and radiological diagnosis of pneumonia associated with pleural effusion, admitted and submitted for thoracentesis for 25 consecutive months. Exclusion criteria: patients with abdominal illness, chronic lung disease, esophageal rupture, severe coagulopathy that contraindicates thoracentesis, immunodeficiency, abdominal or thoracic surgery, aspiration pneumonia, admission for the last 4 weeks, and an insufficient amount of pleural effusion to perform biochemical, microbiologic, and molecular analysis. N=37 Ages 1-12 years, 62% girls	Describe index test: PCR detection of 4 pathogens Comparator test: Culture test of 4 pathogens <i>S Pneumonia, H influenza</i> infections	Time between both tests: unclear For how many participants were no complete outcome data available? None	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Diagnostic yield: CPE cases (complicated pleural effusion): Culture: 33.3% (7/21) PCR: 95.2% (20/21) UCPE cases (uncomplicated pleural effusion): Culture: 0% (0/16) PCR: 31.3% (5/16) Total sample: Culture: 18.9% (7/37) PCR: 67.6% (25/37) Percentage agreement: Not reported	The majority of patients (75.6%) received antibiotics before thoracentesis.

Evidence tabel tuberculose

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Test of interest (PCR or Culture)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Porcel, 2013	<p>Type of study: case-control</p> <p>Setting: Hospital</p> <p>Country: Spain</p> <p>Conflicts of interest: NR</p>	<p>Inclusion criteria: consecutive sample of patients with newly diagnosed tuberculous pleuritis from September 2010 to March 2012</p> <p>Exclusion criteria: NR</p> <p>N=67 (of which n=33 with tuberculous pleuritis, and 24 with non-tuberculous effusions)</p>	<p>Describe index test: Xpert analysis</p> <p>Comparator test: culture</p> <p>Samples: pleural fluids</p>	<p>Time between both tests: unclear</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? Pleural fluid samples were missing for 1 patient.</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? NR</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available)⁴:</p> <p><i>Of the n=32 cases with TB:</i></p> <p>Diagnostic yield: Culture: 15.6% (5/32) Xpert: 15.6% (5/32)</p> <p>Percentage agreement: 81.3% (26/32)</p>	<p>Technician was blinded to the clinical diagnosis.</p> <p>Diagnosis of tuberculous pleuritis was established when any of the following criteria were present:</p> <ul style="list-style-type: none"> - identification of bacilli in pleural fluid, sputum or biopsy - presence of granuloma in pleural biopsy tissue - lymphocytic exudate with adenosine deaminase levels >35U/l.
Hillemann, 2011	<p>Type of study: cross-sectional</p> <p>Setting: laboratory</p> <p>Country: Germany</p> <p>Conflicts of interest: Cepheid provided cartridges for the study.</p>	<p>Inclusion criteria: all nonrespiratory specimens that were submitted to the laboratory from May 2009-August 2010. Specimens originated from patients with suspected M tuberculosis or nontuberculosis mycobacterial infection on the basis of clinical criteria or to rule out these infections.</p> <p>Exclusion criteria: none</p> <p>N=513 samples (of which 113 pleurafluid samples)</p>	<p>Describe index test: Xpert assay</p> <p>Comparator test: culture</p> <p>Samples: pleurafluid to test for M tuberculosis or nontuberculosis</p>	<p>Time between both tests: unclear</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? 7 excluded because Xpert assay indeterminate</p> <p>1 pleurafluid sample was contaminated for culture</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available)⁴:</p> <p>Diagnostic yield: Culture: 0% (0/111) Xpert: 2.8% (3/106)</p> <p>Percentage agreement: NA</p>	<p>Paper also describes stool, tissue, CSF, urine and gastric fluid samples.</p>

Tortoli, 2012	<p>Type of study: retrospective</p> <p>Setting: hospital</p> <p>Country: Italy</p> <p>Conflicts of interest: partially supported by European Community's Seventh Framework Programme.</p>	<p>Inclusion criteria: consecutive extrapulmonary specimens accepted for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis.</p> <p>Exclusion criteria: only samples of at least 0.5mL o concentrated specimen was available for Xpert test</p> <p>N=1493 samples corresponding to 1068 patients (of these n=330 pleurafluid samples)</p>	<p>Describe index test: Xpert analysis</p> <p>Comparator test: Culture</p> <p>Samples: pleural fluids</p>	<p>Time between both tests: unclear</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? N=17 (1.1%) of samples was indeterminate for Xpert analysis.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available)⁴:</p> <p>Diagnostic yield: Culture total: 20.3% (299/1476)* Xpert total: 15% (222/1476)</p> <p>Culture pleurafluid: 4.5% (15/330) Xpert pleurafluid: 2.4% (8/330)</p> <p>*including both nontuberculous mycobacterium and mycobacterium tuberculosis complex</p> <p>Percentage agreement: 96% (317/330)</p>	<p>Personnel involved in performing and reporting of Xpert were blind to the results of microscopy and cultures.</p> <p>Low prevalence of TBC sample.</p> <p>Article also describes specimens of biopsies, pus, cerebrospinal fluid, cavitory fluids and gastric aspirates.</p>
---------------	---	---	---	--	---	---

Risk of bias table assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Research question: banale pleura empyeem

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Krenke 2016	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, consecutive sample.</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Not assessed</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Not assessed</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>CONCLUSION: Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	
Wu, 2015	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u></p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Not assessed</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Not assessed</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Not assessed</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p>

	<p>Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable</p>	<p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Not assessed</p>	<p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	
Marimon, 2015	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> No</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Not assessed</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Not assessed</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	CONCLUSION:	CONCLUSION:	CONCLUSION:	CONCLUSION	

	<p>Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	<p>Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	
Pernica, 2014	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> No, convenience sample</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Not assessed</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Not assessed</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	
Blaschke, 2013	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Not assessed</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u></p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Not assessed</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u></p>

	<p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>		Not assessed	<p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p>No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: Unclear</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	
Insa, 2012	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Not assessed</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Not assessed</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Unclear</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	

Strachan, 2011	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Not assessed</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Not assessed</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> No</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: NOT ASSESSED</p>	
Kawanami, 2011	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Not assessed</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Not assessed</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Not assessed</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by</u></p>

				<u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: NOT ASSESSED	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: NOT ASSESSED	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: NOT ASSESSED	
Saglani, 2005	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes <u>Was a case-control design avoided?</u> Yes <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Not assessed <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Not assessed <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Not assessed	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Not assessed <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Not assessed <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Not assessed <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: NOT ASSESSED	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: NOT ASSESSED	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: NOT ASSESSED	
Menezes-Martins, 2005	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u>	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Not assessed	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Not assessed	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No

	<p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p>Not assessed</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable</p>	<p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Not assessed</p>	<p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Not assessed</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: NOT ASSESSED</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: NOT ASSESSED</p>	

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp Pleural Effusion/ (18104)	497
	2 ("pleural effusion*" or "pleural fluid*").ti,ab,kf. or MPE.ti,ab. (24346)	
	3 exp Empyema, Pleural/ (3707)	
1990-heden	4 (((bacterial or tuberculous) adj3 pleuritis) or ((tuberculous or bacterial) adj2 "pleural effusion") or "pleural infection").ti,ab,kf. (906)	
Engels	5 exp Pleural Effusion/ or exp Pleurisy/ (22540)	
	6 exp Bacterial Infections/ or bacterial*.ti,ab,kf. (1114255)	
	7 5 and 6 (4161)	
	8 1 or 2 or 3 or 4 or 7 (35345)	
	11 exp Bacteriological Techniques/ (92269)	
	12 "Culture Media"/ (108010)	
	13 (culture* or conventional).ti,ab,kf. (1294027)	
	14 exp Empyema, Pleural/mi (Microbiology) (555)	
	15 exp Pleural Effusion/mi (Microbiology) (862)	
	16 11 or 12 or 13 or 14 or 15 (1418088)	
	17 "Molecular Diagnostic Techniques"/ (8268)	
	18 "Polymerase Chain Reaction"/ (230232)	
	19 "Sequence Analysis, DNA"/ (136214)	
	20 "DNA, Bacterial"/ (101497)	
	21 RNA, Ribosomal, 16S/ (37927)	
	22 (PCR or molecular or "Polymerase Chain Reaction" or RT-PCR or DNA* or RNA* or 16S).ti,ab,kf. (2489583)	
	23 17 or 18 or 19 or 20 or 22 (2609048)	
	24 8 and 16 and 23 (613)	
	25 remove duplicates from 24 (601)	
	26 limit 25 to (english language and yr="1990 -Current") (497)	

Exclusietabel

5 Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Sehgal, 2016	Review includeert Aziatische populaties. Individuele studies van Tortoli, 2012; Moure, 2012, Hilleman, 2011 en Porcel, 2013 zijn wel als relevant beoordeeld en uitgewerkt in de literatuursamenvatting.
Perez, 2016	Voldoet niet aan de PICO (BinaxNow test).
Rufai, 2015	Betreft een Aziatische populatie met tuberculose.
Bicmen, 2015	Geen vergelijkende studie, slechts n=11 pleuravocht patiënten.
Denkinger, 2014	Review includeert Aziatische populaties. Individuele studies van Tortoli, 2012; Hilleman, 2011 en Porcel, 2013 zijn wel als relevant beoordeeld en uitgewerkt in de literatuursamenvatting.
Gill, 2013	Betreft een Aziatische populatie met tuberculose.
Strachan, 2011(b)	Geen vergelijking met conventionele kweek.
Pai, 2004	Review includeert enkel publicaties vóór 2002.
Munoz-Almagro, 2011	Enkel inclusie van positieve samples voor pneumokokken.
Prasad, 2014	Nested PCR techniek niet meer in gebruik in dagelijkse praktijk.
Moure, 2012	Betreft een voorgeselecteerde populatie.

Module 4 Empyeem

Uitgangsvragen

- 5 4.1 Wat is de plaats van een drain met of zonder fibrinolytica ten opzichte van de VATS in de behandeling van gecompliceerde parapneumonische effusie/empeem?
- 4.2 Wat is de optimale antibiotische behandeling voor empeem?
- 10 4.3 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/empeem?

4.1 VATS versus drain met of zonder fibrinolytica

Inleiding

- 15 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.

20

Zoeken en selecteren

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

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

- P: patiënten met empeem/gecompliceerde parapneumonische effusie;
I: drain met of zonder fibrinolytica;
30 C: VATS;
O: opnameduur, mortaliteit, complicaties (sepsis, bloeding), kosten.

Relevante uitkomstmaten

- 35 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.

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

45

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.

5
10 Twee 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.

15

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.

25

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%).

30
35

Resultaten

1. Opnameduur

40 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: $p = 0,009$.

45

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.

5

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.

10

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.

20

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.

25

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).

30

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 studiepopulaties (imprecisie). De uiteindelijke bewijskracht is laag.

35

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

40

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.

45

Conclusies

Laag GRADE	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. <i>Bronnen: Bilgin, 2006; Wait, 1997</i>
- GRADE	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. <i>Bronnen: Bilgin, 2006; Wait, 1997</i>
Zeer laag GRADE	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. <i>Bronnen: Wait, 1997</i>

5

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.
- 10
- 15 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.
- 20 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 module 4.2.
- 25
- 30 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.

5 Aanbevelingen

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.

10 Literatuur

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.

15

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

Bijlagen bij module 4.1

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie beoordeling actualiteit van op	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Niet-medicamenteuze behandeling van empyeem	NVALT	2018	2023	Elke 5 jaar	NVALT	-

5

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Overweeg bij patiënten met een gecompliceerde parapneumonische effusie/pleuraempyem om naast de antibiotische behandeling te starten met thoraxdrainage met of zonder fibrinolytica.	<1 jaar, dit wordt vaak al gevolgd.	-	-	-	-	Longartsen	-
Betrek in een vroeg stadium de chirurg bij de behandeling van een patiënt met een gecompliceerde parapneumonische effusie/pleuraempyem, specifiek bij loket- en/of schotvorming, pleuraverdikking en/of trapped lung.	<1 jaar	Implementatie van deze aanbeveling zou kostenbesparend kunnen zijn als hierdoor de totale ziekenhuisduur wordt verkort.	Chirurg in huis of voldoende verwijsmogelijkheden.	-	-	Longartsen	-

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Bilgin, 2006	Type of study: RCT Setting: Erciyes University medical faculty Country: Turkey Source of funding: not reported	<u>Inclusion criteria:</u> - Diagnosis of parapneumonic empyema Diagnoses was made by biochemical tests such as pH, lactic dehydrogenase, glucose concentration of pleural fluid and microbiological examination. <u>Exclusion criteria:</u> Not reported <u>N total at baseline:</u> Intervention: 35 Control:35 <u>Important prognostic factors:</u> Age (range): I: 47.9 (29-68) C:46.8 (41-69) Sex: I: 83% M C: 86% M Groups comparable at baseline? yes	Insertion of a chest tube after evacuation of pleural content and fibrins had been debrided using Video-assisted thoracoscopy. The timing of the VAST remains unclear.	Tube thoracostomy without using a video-assisted thoracoscope.	<u>Length of follow-up:</u> Six months. Timing of outcome assessment not reported. <u>Loss-to-follow-up:</u> Data seems to be complete. <u>Incomplete outcome data:</u> Data seems to be complete.	1. Length of hospital duration average (range), days I: 8.3 (7-11) C: 12.8 (10-18) P<0.05 2. Mortality Mortality was not an outcome measure in this study, but it is stated in the abstract that one patient in the control group died. 3. Complications Results unclear; in result section the following is stated: "In group I, there were no complications resulting from the chest tube placement, whereas in group II, a bronchopleural fistula resulted from parenchymal damage after tube thoracostomy occurred in one patient". However, in the abstract, the authors state the following: "There was one bronchopleural fistula in group I, and there was one bronchopleural fistula and one death in group II." 4. Costs Not reported	Antibiotherapy was continued for at least seven days. No further information provided. Pleural decortication by thoracotomy was performed in case of: - Pleural thickening - Loculated empyema - Bronchopleural fistula.
Wait, 1997	Type of study: RCT	<u>Inclusion criteria:</u> - Signs and symptoms of a bacterial pneumonia (temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$, a	Immediate video-assisted thoracoscopic pleural	Tube thoracostomy and intrapleural streptokinase	<u>Length of follow-up:</u> Not reported	1. Length of hospital duration average \pm SEM, days I: 8.7 \pm 0.9 C: 12.8 \pm 1.1	Patients in both groups received antibiotics. No further information

	<p>Setting: University-based teaching hospital</p> <p>Country: Texas, USA</p> <p>Source of funding: not reported</p>	<p>peripheral WBC count $\geq 11,000/\text{mm}^3$, purulent sputum, pleuritic chest pain, and a radiographic infiltrate) and a pleural effusion;</p> <ul style="list-style-type: none"> - loculated pleural effusions or pleural fluid $\text{pH} \leq 7.2$; - Aged 18 years or older; - ability to undergo general anaesthesia; - no allergies to anaesthetic agents or streptokinase; - no rapidly fatal underlying illness; - ability to tolerate single-lung ventilation. <p><u>Exclusion criteria:</u> Not reported</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 11 Control: 9</p> <p><u>Important prognostic factors:</u></p> <p><i>age \pm SD:</i> I: 42 ± 20 C: 43 ± 13</p> <p><i>Sex:</i> I: 64% M C: 89% M</p> <p>Groups comparable at baseline? The patients in the control condition had a greater degree of</p>	<p>debridement, irrigation with antibiotic salutation and drainage.</p>	<p>(three streptokinase instillations).</p>	<p><u>Loss-to-follow-up:</u> Data seems to be complete.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Data seems to be complete.</p>	<p>$p=0.009$</p> <p>2. Mortality, n (%); reason I: 1 (9); Contralateral pneumothorax and pulmonary embolism after removal of chest tube 6 days after surgery, died 8 days later due to respiratory insufficiency. C: 1 (11); Progressive neurological deterioration; patient was an alcoholic and entered the hospital with altered mental status, necrotizing pneumonia and a large empyema). $P=0.009$</p> <p>3. Complications I: 0 C: 1 (chest tube insertion through a high-riding diaphragm). P=0.009</p> <p>4. Costs Defined as the hospital costs I: $\\$16642 \pm 2841$ C: $\\$24052 \pm 3466$ $P=0.11$</p>	<p>about the timing of the antibiotics provided.</p>
--	--	---	---	---	---	--	--

		leucocytosis (WBC I=13.9, C=19.0) and there were less positive pleural cultures in this group (I=73%, C=44%). There were 3 patients in the intervention group with a chronic illness, and none in the control condition.					
--	--	--	--	--	--	--	--

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference	Describe method of randomisation	Bias due to inadequate concealment of allocation?	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?	Bias due to loss to follow-up?	Bias due to violation of intention to treat analysis?
(first author, publication year)		(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Bilgin, 2006	Closed envelope method	Unclear, not reported whether the envelopes were numbered and opaque	Unclear. Not mentioned, but seems unlikely, relatively hard outcomes	Unclear. Not mentioned, but seems unlikely, relatively hard outcomes	Unclear. Not mentioned, relatively hard outcomes	Unlikely, although it is unclear how the outcome measure 'complications' was defined.	Unlikely, there seem to be no missing data.	Unlikely
Wait, 1997	Random number table	Unclear	Unclear. Not mentioned, but seems unlikely, relatively hard outcomes	Unclear. Not mentioned, but seems unlikely, relatively hard outcomes	Unclear. Not mentioned, relatively hard outcomes	Unlikely	Unlikely, there seem to be no missing data.	Unlikely

Zoekverantwoording

Niet van toepassing

5 Exclusietabel

Niet van toepassing

4.2 Antibiotische behandeling van empyeem

Inleiding

5 Pleuraempyem 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
10 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
empyem (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
15 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).

20

Zoeken en selecteren

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

25 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;

30 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.

35 *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
40 uitkomstmaten.

40

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

45 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)

5 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.

10 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.

15 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).

20

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er zijn geen studies gevonden.

25

Resultaten

Er zijn geen studies gevonden.

30 **Conclusies**

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

Overwegingen

Tabel 4.1 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)*	• Amoxicilline + clavulaanzuur iv
	Geen bekende verwekker (empirische therapie) - bij penicilline allergie*	• Clindamycine
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^a <i>Streptococcus milleri</i> groep ^{~a} <i>Streptococcus pyogenes</i> ^a	• Amoxicilline iv • Benzylpenicilline iv • Clindamycine
	Anaerobe mengflora (zoals bij kaak/hals abces) ^a	• Amoxicilline + clavulaanzuur iv • Clindamycine
	<i>Haemophilus influenzae</i> ^a	• Amoxicilline + clavulaanzuur iv • Cefalosporine iv [#]
	<i>Staphylococcus aureus</i> ^a	• Flucloxacilline iv • Amoxicilline + clavulaanzuur iv • 1 ^e generatie cefalosporine iv
	<i>Nocardia</i> spp, <i>Actinomyces</i> spp (Immuungecompromitteerd)	In overleg met arts-microbioloog of infectioloog
Nosocomiaal [±]		
	<i>Staphylococcus aureus</i> ^b	• Flucloxacilline iv • 1 ^e generatie cefalosporine iv
	Gram positieve huidflora ^{~~}	• Vancomycine iv ^d
	Gram negatieve flora, bijvoorbeeld <i>Escherichia coli</i> /Citrobacter/Klebsiella ^c	• 3 ^e generatie cefalosporine iv ^{e#} • Ciprofloxacine ^f
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^c	• Ceftazidime iv • Ciprofloxacine ^f

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

25 ± 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.

30 ^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 4.1. 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.

5

Bij empyeem dat ontstaat bij een pneumonie worden er andere bacteriële verwekkers gevonden dan bij een empyeem dat ontstaat na een ingreep (Tabel 4.1). 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).

10

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 pleuraempyem, waarbij de bacteriële kweek vaak negatief blijft. Hierdoor blijft de antibioticakeuze vaak empirisch.

15

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.

20

25

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.

30

35

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.

40

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 (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

45

orale absorptie kennen, zoals clindamycine of chinolonen. Hier moet rekening worden gehouden met de in vitro resistentie bepaling door het laboratorium.

Herhaalde kweken

- 5 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.

10 **Aanbevelingen**

Start bij pleuraempyem empirisch met intraveneuze antibiotica, zoals aangegeven in tabel 4.1.

Pas het antibiotische beleid aan op basis van de kweek en antibiogram van het pleuravocht, zoals beschreven in tabel 4.1.

Literatuur

- 15 Arancibia A, Guttman 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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 Bennett's 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.
- 35 Marimón F, 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.
- 40 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.
- 45 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, Fraschini 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.
- 50 Schünemann H, Brożek 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.

5 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.

Bijlagen bij module 4.2

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Medicamenteuze behandeling empyeem	NVALT	2018	2023	Elke 5 jaar	NVALT	Op dit moment worden er geen studies verwacht, maar mochten resultaten van nieuwe studies beschikbaar komen, dan zou dit aanleiding kunnen geven tot eerdere herziening van deze module.

5

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Start bij pleuraempyeem empirisch met intraveneuze antibiotica zoals aangegeven in de tabel.	<1jaar	-	-	-	SWABID.nl informeren na vaststellen richtlijn.	NVALT	-
Pas het antibiotische beleid aan op basis van de kweek en antibiogram van het pleuravocht, zoals beschreven in de tabel.	<1jaar	-	-	Inkoopbeleid ziekenhuis. Mogelijk zijn niet alle middelen (3 ^e generatie cefalosporines) in het ziekenhuis beschikbaar.	SWABID.nl informeren na vaststellen richtlijn.	NVALT	-

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1980-sept. 2017 Engels	<p>1 exp Empyema, Pleural/ or exp Pleural Effusion/ or ((pleural or parapneumon* or para?pneumon*) adj3 (effus* or fluid* or empyema* or infection* or exud* or purulent* or suppurat* or pus)).ti,ab,kf. or MPE.ti,ab. or pyothora*.ti,ab,kf. or exp Pleurisy/ or ((bacterial adj3 (pleuritis or pleurisy)) or (bacterial adj3 ("pleural effusion*" or "pleural infection*" or "pleural fluid*")))).ti,ab,kf. (41822)</p> <p>2 (Penetration of Aminoglycosides in Uninfected Pleural Exudates and in Pleural Empyemas).m_titl. (1)</p> <p>3 Penetration of newer quinolones in the empyema fluid.m_titl. (1)</p> <p>4 Comparative effectiveness of oral versus outpatient parenteral antibiotic therapy for empyema.m_titl. (2)</p> <p>5 2 or 3 or 4 (4)</p> <p>6 1 and 5 (4)</p> <p>7 exp Anti-Bacterial Agents/ (660938)</p> <p>8 ((antimicrobial adj3 (treatment* or therap*)) or antibiotic* or beta-lactams or penicillin* or ampicillin* or cephalosporin* or ceftriaxon* or cefotaxim* or cefuroxime* or piperacillin* or ceftazidim* or clindamycin* or quinolon* or ciprofloxacin* or levofloxacin* or moxifloxacin* or macrolide* or azitromycin* or claritromycin* or doxycycline* or metronidazole* or ((trimethoprim* and sulfamethoxazole* and amoxicillin*) adj3 acid*) or Aminoglycoside*).ti,ab,kf. (426958)</p> <p>9 7 or 8 (827881)</p> <p>10 1 and 9 (4233)</p> <p>11 limit 10 to (english language and yr="1980 -Current") (2549)</p> <p>12 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (345348)</p> <p>13 11 and 12 (74) -</p> <p>14 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1787620)</p> <p>15 11 and 14 (213)</p> <p>16 exp Anti-Bacterial Agents/pk (Pharmacokinetics) (21329)</p> <p>17 1 and 16 (79)</p> <p>18 limit 17 to english language (62)</p> <p>19 13 or 15 (263) – 250 uniek</p> <p>20 18 not 19 (53) – 51 uniek</p>	516
Embase (Elsevier)	<p>((('pleura effusion'/exp/mj OR 'pleura empyema'/exp OR 'pleurisy'/mj OR ((pleural OR parapneumon* OR para?pneumon*) NEAR/3 (effus* OR fluid* OR empyema* OR infection* OR exud* OR purulent* OR pus)):ti,ab) OR mpe:ti,ab OR pyothora*:ti,ab OR ((bacterial NEAR/3 (pleuritis OR pleurisy)):ti,ab) OR ((bacterial NEAR/3 ('pleural effusion*' OR 'pleural infection*' OR 'pleural fluid*')):ti,ab))</p> <p>AND (('antiinfective agent'/de OR 'antibiotic agent'/exp/mj OR 'quinoline derived antiinfective agent'/exp/mj) OR (((antimicrobial OR 'anti bacterial') NEAR/3 (treatment* OR therap* OR agent*)):ti,ab) OR antibiotic*:ti,ab OR 'beta lactams':ti,ab OR penicillin*:ti,ab OR ampicillin*:ti,ab OR cephalosporin*:ti,ab OR ceftriaxon*:ti,ab OR cefotaxim*:ti,ab OR cefuroxime*:ti,ab OR piperacillin*:ti,ab OR ceftazidim*:ti,ab OR clindamycin*:ti,ab OR quinolon*:ti,ab OR ciprofloxacin*:ti,ab OR levofloxacin*:ti,ab OR moxifloxacin*:ti,ab OR macrolide*:ti,ab OR azitromycin*:ti,ab OR claritromycin*:ti,ab OR doxycycline*:ti,ab OR metronidazole*:ti,ab OR aminoglycoside*:ti,ab))</p> <p>NOT 'conference abstract':it AND (english)/lim AND (embase)/lim AND (1980-2017)/py)</p> <p>AND (('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp))</p> <p>OR (('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it)) (286) – 196 uniek</p> <p>AND pharmacokinetics:lnk AND 'clinical study'/exp (35) - 19 uniek</p>	

Exclusietabel

Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Solera, 2017	Alleen inclusie van case series/isolated cases
Reichert, 2017	Review, niet systematisch
Du. 2017	Geen RCT
Islam, 2012	Focus op kinderen, onderzoekt wel hoe lang er antibiotica gegeven zou moeten worden maar de auteurs rapporteren: "The length of antimicrobial therapy after completion of pleural treatment has not been reliably studied in children"
Chapman, 2004	Review niet systematisch
San Pedro, 2002	Bij slechts klein aantal patiënten sprake van effusie, middel wordt weinig gebruikt in Nederland
Scaglione, 1990	RCT, uitkomstmaten komen niet overeen met PICO
Bruckner, 1989	Geen RCT

4.3 Waarde van alteplase/dornase

Inleiding

5 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.

25

Zoeken en selecteren

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

30 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?

35 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

40 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.

5

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 geexcludeerd (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.

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 genooddaakt om de dosering te verlagen. Uiteindelijk zijn er 18 patiënten behandeld met dagelijks 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 gelooft 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.

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

3. Complicaties

- 10 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
- 15 groep (dosering) onderverdeeld. Er waren geen bloedingen of adverse events in de urokinase groep.

- 20 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.

- 25 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
- 30 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.

35 *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
- 40 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.

- 45 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.

5 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.

10

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

15 **Conclusies**

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

Redelijk GRADE	De toediening van DNase heeft ten opzichte van toediening van een placebo waarschijnlijk geen effect op de duur van de ziekenhuisopname. <i>Bronnen: Rahman, 2011</i>
-----------------------	--

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>
------------------------	--

20

- 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.
----------------	---

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)apotheek voor een bepaald tromboliticum 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.

40

Aanbeveling

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

Literatuur

45 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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.

Bijlagen bij module 4.3

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regi houder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling op actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Waarde van alteplase/dornase	NVALT	2018	2023	Elke 5 jaar	NVALT	-

5

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Overweeg om patiënten met pleuraempyeem/gecompliceerde parapneumonische effusie te behandelen met intrapleurale toediening van urokinase of de combinatie van alteplase en dornase.	<1 jaar	Onbekend. De combinatiebehandeling met alteplase en dornase is iets duurder dan behandeling met urokinase. Echter, mogelijk heeft alteplase en dornase een positief effect op de ligduur, en daarmee op de kosten.	-	-	-	Longartsen	-

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Alemán, 2015	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting: Two hospitals.</p> <p>Country: Spain</p> <p>Source of funding: Instituto de Salud Carlos III.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * adult patients with a diagnosis of CPPE (non-purulent pneumonia associated effusions with both loculations demonstrated by imaging studies and one of the following pleural fluid characteristics: pH<7.2, glucose <60 mg/dL, or positive Gram stain or culture) or empyema (pus within pleural space). <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * pregnancy or breast-feeding period * terminal clinical condition * Coagulopathy * Anti-coagulant treatment * bronco-pleural fistula * active haemorrhage in any location * Recent puncture of a non-compressible vessel * stroke in the previous 6 months * history of major surgery or serious trauma in the previous 6 weeks * history of allergy to urokinase or alteplase * Serious renal or hepatic failure * Use of agents under research or not registered in the 30 days prior to the study 	<p>I-1: Alteplase 20 mg in 20 mL saline every 24h (December 2003-September 2005)</p> <p>Intrapleural doses: 3.3±1</p> <p>I-2: Alteplase 10 mg in 20 mL saline every 24h (April 2008-August 2010)</p> <p>Intrapleural doses: 3.3±1.5</p> <p>After first dose, further daily doses of fibrinolytics were prescribed if pleural fluid collections remained visible on chest radiographs, for a maximum of 6 days.</p>	<p>Urokinase 100,000 IU in 20 mL saline every 24h (December 2003-August 2010)</p> <p><i>Intrapleural doses: 3.4±1.6</i></p>	<p><u>Length of follow-up:</u> One year for mortality</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> I-1: 2 (and 5 discontinued intervention due to major bleeding) I-1: 1 (and 4 discontinued intervention due to major bleeding) C: 2</p>	<p>1. Length of hospitalization, mean days ± SD I-1 and I-2: 15.6±11.7 C: 15.2±12.5</p> <p><u>Not significant</u></p> <p>2. Mortality, n(%) Defined as death in the first year I-1: 0 (0) I-2: 3 (9.1) C: 3 (6%) None of the deaths was related to the infection. None of the patients died during hospitalization.</p> <p>3. Complications Defined as bleeding, n(%) I-1: 5 (28) I-2: 4 (12) C: 0 (0)</p> <p>4. Costs Not reported</p>	<p>The study started comparing 20 mg alteplase with 100,000 IU urokinase. However after breaking the blind in 2005, 5 serious adverse reactions (bleeding) were found caused by the use of 20 mg dose of alteplase. Hereafter the dose was reduced to 10 mg.</p> <p>The authors concluded that a daily dosage of 100,000 IU urokinase (max 6 doses) seems to be a better option than alteplase, considering the high success rate of urokinase and the higher complication rate in the alteplase groups.</p>

		<p>* Fertile women not using an effective contraceptive method according to medical criteria.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention-1: 18 Intervention-2: 33 Control: 48</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> age ± SD: I-1: 57±15 I-2: 49±16 C: 54±17</p> <p>Sex: I-1: 89 % M I-2: 57% M C: 67% M</p> <p>N (%) complicated parapneumonic effusion I-1: 11 (61) I-2: 21 (64) C: 33 (69)</p> <p>N (%) Tobacco use I-1: 5 (28) I-2: 19 (57) C: 22 (46)</p> <p>N (%) Sedatives I-1: 0 (0) I-2: 8 (24) C: 5 (10)</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

		Groups comparable at baseline? According to the authors the groups were homogeneous with regard to clinical, radiological and pleural fluid characteristics (except heart rate), however some differences between the groups, as described above.					
Rahman, 2011	<p>Type of study: Double blind, double dummy, factorial randomized trial (MIST2)</p> <p>Setting: 11 centers</p> <p>Country: UK</p> <p>Source of funding: University of Oxford which received an unrestricted grant from Roche UK. Study drugs and placebo were provided by Roche UK and Boehringer Ingelheim UK. Also grants from Oxford Biomedical Research Centre Programme, through the United Kingdom National Institute for Health Research and the United Kingdom Medical</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> clinical evidence of infection (fever and elevated serum levels of inflammatory markers) and pleural fluid that was macroscopically purulent, positive on culture for bacterial infection, or positive for bacteria on Gram's staining, or pleural fluid that had a pH of less than 7.2. <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> age of less than 18 years previous treatment with intrapleural fibrinolytic agents, DNase or both for empyema, Known sensitivity to DNase or t-PA Coincidental stroke Major haemorrhage or major trauma Major surgery in the previous 5 days Previous pneumonectomy on the infected side Pregnancy or lactation Expected survival of less than 3 months, owing to a pathologic 	<p>I-1: t-PA (actilyse) plus DNase (pulmozyme) I-2: DNases plus placebo I-3: t-PA plus placebo</p> <p>Dose DNase: 5 mg Dose t-Pa: 10 mg</p> <p>Intrapleural medications were each given twice daily for 3 days, and each administration was followed by clamping of the drain to permit the study drug to remain in the pleural space for 1 hour.</p>	Double placebo	<p>Length of follow-up: 12 months</p> <p>Loss-to-follow-up: 6 patients received no study medication 11 patients had a pleural opacity at baseline that was less than 5% of the hemithorax area. These patients were excluded. Primary analyses included: I-1: 48 I-2: 46 I-3: 48 C: 51</p> <p>"Data regarding survival were available for 209 of the 210 patients (99.5%) at 3 months and for 203 patients (97%) at 12 months"</p>	<p>1. Length of hospitalization, mean days ± SD</p> <p>I-1: 11.8±9.4 I-2: 28.2±61.4 I-3: 16.5± 22.8 C: 24.8±56.1</p> <p>Percent difference vs placebo (95%CI) I-1: -14.8 (-53.7;-4.7), p<0.001 I-2: 3.6 (-19.0;30.8), p=0.73 I-3: -8.4 (40.8;3.3), p=0.21</p> <p>After excluding two outliers (one in DNase group and one in placebo group), the results remained quite similar: I-1: 11.8 (SD unknown) C: 17.0 (SD unknown) Difference (95%CI): -6.7 (-12.0;-1.9, p=0.006).</p>	<p>"All analyses were adjusted on the basis of the area of effusion on chest radiography at baseline and for minimization factors"</p> <p>Compliance: 71% of the patients received all assigned doses of study drugs.</p> <p>Conclusion: "This combined treatment may therefore be useful in patients in whom standard medical management has failed a thoracic surgery is not a treatment option."</p>

	<p>Research Counsel. Two authors received lecture fees from commercial companies.</p>	<p>condition other than that responsible for the pleural abnormalities.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention-1: 52 Intervention-2: 51 Intervention-3: 52 Control: 55</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> <i>age ± SD:</i> I-1: 60±19 I-2: 57±18 I-3: 60±17 C: 58±19</p> <p><i>Sex:</i> I-1: 60% M I-2: 82% M I-3: 75% M C: 71% M</p> <p>Groups comparable at baseline? yes</p>				<p>“the mean hospital stay in the other two treatment groups remained similar to the value in the placebo group”</p> <p><u>2. Mortality, n(%)</u> Defined as death by 3 months, n(%) I-1: 4 (8) I-2: 6 (13) I-3: 4 (8) C: 2 (4) Rates were similar among the groups</p> <p>Defined as death by 12 months, n(%) I-1: 5 (11) I-2: 9 (20) I-3: 5 (11) C: 4 (8) Rates were similar among the groups.</p> <p><u>3. Complications</u> Defined the frequency of serious adverse events (other than thoracic surgery and death due to pleural infection) during the study period. I-1: 3 (6) I-2: 2 (4)</p>	
--	---	---	--	--	--	---	--

						<p>I-3: 0 (0) C: 1 (2)</p> <p>Defined as the frequency of adverse events during the study period. I-1: 9 (17) I-2: 8 (16) I-3: 7 (13) C: 6 (11)</p> <p>There were no significant differences between the groups.</p> <p>4. Costs Not reported</p>	
Thommi, 2012	<p>Type of study: Double blind cross-over RCT</p> <p>Setting: Hospital</p> <p>Country: US</p> <p>Source of funding: The trial was sponsored by a restricted grant from Genetech. "Genetech did not have any input in any part of the protocol, in patient care or collection of data. Genetech was informed wherever a</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Patients with empyema (pleural fluid glucose level less than 60 mg/dL with normal or high blood glucose values, if the pH was less than 7.2, if the pleural fluid culture was positive or if frank pus was noted) or CPE (plural fluid was an exudate and if CT scan and ultrasound of the chest showed multiple loculations with a pneumonic process) considered for decortication or VATS (patients failed to resolve their effusions with chest tube drainage and standard medical therapy) <p><u>Exclusion criteria:</u></p>	<p>Alteplase, 25 mg in 100 mL of saline, divided in two 60mL syringes was instilled daily for 3 days.</p> <p>"Patients that failed the first arm and agreed to the second arm, the 'Drug' not instilled in the first arm, was then instilled intrapleurally daily for three days"</p>	<p>Placebo in 100 mL of saline, divided in two 60mL syringes was instilled daily for 3 days.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Unknown</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> 32 of the 100 enrolled patients were lost to follow-up after randomization, group allocation unknown. Reasons: non-infectious (n=29), protocol violation (n=2), bleeding at chest tube site (n=1)</p>	<p>1. Length of hospitalization Not reported</p> <p>2. Mortality, n(%) There were no deaths in this study</p> <p>3. Complications Complications included blood loss (n=2, intervention group, p<0.952), bloody effusion (n=6, intervention group), progressive sepsis and dyspnea (n=2, placebo group, p<0.952), chest pain (n=4 intervention</p>	<p>All patients were on broad spectrum antibiotics throughout the trial period.</p>

	<p>patient entered the trial and the drug Alteplase was supplied free of charge to the patient. Genetech was not involved in writing this manuscript.”</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Refused the trial • Were below 18 years of age • Had active bleeding/known bleeding diathesis • Had recent cerebral vascular accident • Had bronchopleural fistula • Severe uncontrolled hypertension • Coagulopathy • Hypersensitivity to alteplase • Diagnosed with acute traumatic hemothorax, • Pregnancy/positive pregnancy test • Refused standard medical therapy or to follow protocol <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 35 Control:32 1 discarded</p> <p>At the end, 58 patients (95%) were treated with alteplase.</p> <p>68 patients completed the trial</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> Not provided per group.</p> <p><i>age ± SD: 64±15</i> <i>Sex: 64%M</i> 17 patient had empyema and 51 had CPE.</p>				<p>group and n=4 in placebo group, p<0.354).</p> <p><u>Blood loss</u> I: 2 C:0 P<0.952</p> <p><u>4. Costs</u> Not reported</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

		Groups comparable at baseline? unknown					
--	--	---	--	--	--	--	--

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation	Bias due to inadequate concealment of allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? (unlikely/likely/unclear)
Alemán, 2015	Randomized number table technique (blocks of 10), randomization stratified by institution.	Unclear	Unlikely (double blind)	Unlikely (double blind)	Unlikely (double blind)	Unlikely	Unclear (where patients with serious AE's still included in the study after the stop of the intervention?)	Unlikely
Rahman, 2011	Minimization, central telephone service. Criteria: presence of purulent pleural fluid; the presence of a hospital- or community-acquired infection; and a pleural collection that occupied 30% or less of the total hemithorax on the initial chest radiograph.	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	unlikely	Modified intention-to-treat for the primary analyses. ("Patients who did not receive any assigned study medication or who had pleural fluid occupying less than 5% of the hemithorax area on chest radiography on day 1 were excluded from the primary analysis"). Unknown

								for the other analyses
Thommi, 2012	Fixed allocation randomization process using computer based random sequence generation.	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear	Cross-over trial. Trial only used to give insight in adverse events.

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1946- heden Engels	<p>1 exp Empyema, Pleural/ or exp Pleural Effusion/ or ((pleural or parapneumon* or para?pneumom*) adj3 (effus* or fluid* or empyema* or infection* or exud* or purulent* or suppurat* or pus)).ti,ab,kf. or MPE.ti,ab. or pyothora*.ti,ab,kf. or exp Pleurisy/ or ((bacterial adj3 (pleuritis or pleurisy)) or (bacterial adj3 ("pleural effusion*" or "pleural infection*" or "pleural fluid*"))).ti,ab,kf. (43844)</p> <p>4 "Urokinase-Type Plasminogen Activator"/ or Deoxyribonuclease I/ or exp streptokinase/ or "streptodornase and streptokinase"/ or fibrinolytic agents/ or anistreplase/ or streptokinase/ or tissue plasminogen activator/ (65555)</p> <p>5 (alteplas* or dornas* or streptokinase or streptodornase or urokinase or Deoxyribonuclease or "tissue plasminogen activator*" or fibrinolytic*).ti,ab,kf. (53851)</p> <p>6 4 or 5 (90995)</p> <p>7 1 and 6 (729)</p> <p>8 2 and 7 (2)</p> <p>9 limit 7 to english language (607)</p> <p>10 remove duplicates from 9 (546)</p> <p>11 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (376379)</p> <p>12 10 and 11 (24)</p> <p>13 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1914348)</p> <p>14 10 and 13 (111)</p> <p>15 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (3210590)</p> <p>16 comparative study.pt. (1961516)</p> <p>17 15 or 16 (4723996)</p> <p>18 10 and 17 (214)</p> <p>19 12 or 14 (121)</p> <p>20 18 not 19 (154) – 153 uniek</p>	362
	<p>"(((('pleura effusion'/exp/mj OR 'pleurisy'/exp/mj OR (((pleural OR parapneumon* OR para?pneumom*) NEAR/3 (effus* OR fluid* OR empyema* OR infection* OR exud* OR purulent* OR suppurat* OR pus)):ti,ab) OR mpe:ti,ab OR pyothora*:ti,ab OR ((bacterial NEAR/3 (pleuritis OR pleurisy)):ti,ab) OR ((bacterial NEAR/3 ('pleural effusion*' OR 'pleural infection*' OR 'pleural fluid*')):ti,ab)))</p> <p>AND (('fibrinolytic agent'/exp/mj OR 'fibrinolytic factor'/exp/mj OR 'alteplase'/exp/mj OR 'dornase alfa'/exp/mj OR 'plasminogen activator'/exp/mj OR 'streptokinase'/exp/mj OR 'urokinase'/exp/mj) OR (alteplas*:ti,ab OR dornas*:ti,ab OR streptokinase:ti,ab OR streptodornase:ti,ab OR urokinase:ti,ab OR deoxyribonuclease:ti,ab OR 'tissue plasminogen activator*':ti,ab OR fibrinolytic*:ti,ab))</p> <p>AND (english)/lim AND (embase)/lim NOT 'conference abstract':it</p> <p>AND (('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)) OR (('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it)) (143) – 57 uniek</p> <p>AND (major clinical study'/exp (89) – 31 uniek</p>	

Exclusietabel

Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Altman, 2016	Commentaar op een artikel/letter to the editor
Bouros, 2007	Review, search al in 2005. Inclusie van individuele studies.
Carmeron, 2008	Cochrane review, redelijk oud
Colice, 2014	Reactie op Fibrinolytics in parapneumonic effusions/empyemas van Thommi, 2014 (Point/Counterpoint editorials)
Corcoran, 2014	Reactie op Fibrinolytics in parapneumonic effusions/empyemas van Thommi, 2014 (Point/Counterpoint editorials)
Corcoran, 2013	Geen systematische review
Hamblin, 2010	Geen systematische review
Janda, 2012	Review, maakt vergelijking fibronolytica met placebo, dus stuk breder dan onze zoekvraag. Inclusie van Rahman, deze individueel includeren
Koppurapu, 2017	Geen systematische review
Mathur, 2011	Bespreking van artikel (comment)
Piccolo, 2015	Geen systematische review
Porcel, 2017	Geen systematische review
Rahman, 2012	Geen systematische review
Safiyeh, 2012	Bespreekt artikel Rahman, 2011
Thommi, 2007	Geen RCT
Tokuda, 2006	Meta-analyse, maar redelijk gedateerd

Module 5 Verblijfsdrain versus pleurodese

Uitgangsvraag

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

Inleiding

- 10 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
- 15 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.

20

Zoeken en selecteren

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

- 25 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;
30 O: kwaliteit van leven, dyspneu, opnameduur, kosten, complicaties, re-interventies.

Relevante uitkomstmaten

- 35 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
- 40 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
- 45 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.

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 geïncludeerd 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 studies werd ondersteund door Denver Biomaterials (Denver, Colorado), de fabrikant van de verblijfsdrain. Drie van de auteurs hadden aandelen in het moederbedrijf van Denver Biomaterials.

5 Thomas (2017) verrichtte een gerandomiseerd gecontroleerde studie waarin de
effectiviteit van verblijfsdrains ten opzichte van talkpleurodese werd onderzocht in
negen centra in Australië, Nieuw-Zeeland, Singapore en Hong Kong. Honderdzesenzeventig
10 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.

15 *Resultaten*

1. Kwaliteit van leven

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

20 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.

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

30 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
significants van elkaar verschillen. 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).

35 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.

40

2. Dyspneu

45 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.

5 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).

10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 3. Opnameduur

35 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, $p=0,002$).

40 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, $p<0,001$).

45 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)).

10

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

15

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

20

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.

25

30

35

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).

40

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).

45

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
5 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
10 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,
15 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
20 de verblijfsdraingroep en drie in de pleurodesegroep. Bij tweeëntwintig patiënten (30%) in de verbijfscathetergroep 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
25 meta-analyse uit te voeren.

6. Re-interventies

Boshuizen (2017) rapporteerde dat het aantal patiënten met tenminste één re-interventie
30 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%
35 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).

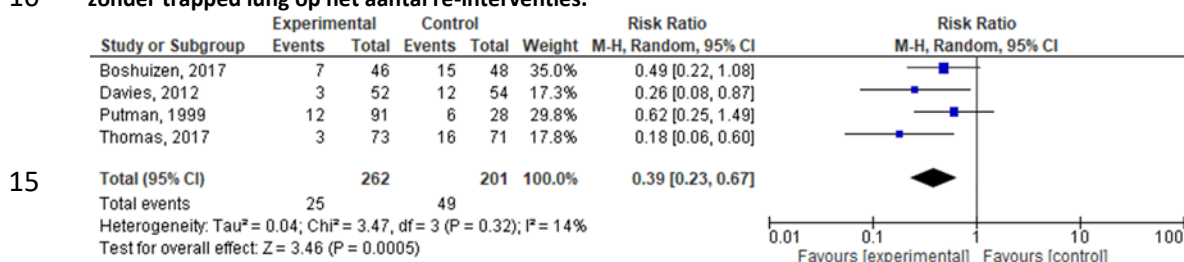
Demmy (2012) heeft geen data over re-interventies gerapporteerd. Uit het artikel blijkt
40 dat er een groter gedeelte van de patiënten waarbij een verblijfsdrain was geplaatst 30 dagen na de ingreep in leven en zonder recidief was (verblijfsdrain: 23 van de 28, 82% versus 15 van de 29, 52%; p=0,024).

Putman (1999) heeft het aantal (%) late recidieven gerapporteerd: bij 6 van de 28
45 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 ($p=0.001$, verschil in verhoudingen: 0,18, 95%BI: 0,08 tot 0,29).

- 5 De resultaten van Boshuizen (2017); Davies (2012); Putman (1999) en Thomas (2017) zijn gepoold. De resultaten zijn weergegeven in figuur 5.1. Een verblijfsdrain zorgt voor een vermindering met een factor 0,39 in het aantal re-interventies (95%BI=0,23 tot 0,67).

10 **Figuur 5.1 Effect van verblijfsdrain ten opzichte van pleurodesese bij patiënten met maligne pleuravocht met of zonder trapped lung op het aantal re-interventies.**



Bewijskracht van de literatuur

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

- 25 De bewijskracht voor de uitkomstmaat dyspneu is met twee niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksofzet (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.

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

- 35 De bewijskracht voor de uitkomstmaat kosten is met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksofzet 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.

- 45 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.

5

Conclusies

Laag GRADE	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. <i>Bronnen: Davies, 2012; Putman, 1999; Thomas, 2017</i>
-----------------------	--

Laag GRADE	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. <i>Bronnen: Boshuizen 2017; Davies, 2012; Demmy, 2012; Putman, 1999; Thomas, 2017</i>
-----------------------	--

Laag GRADE	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. <i>Bronnen: Boshuizen, 2017; Davies, 2012; Putman, 1999; Thomas, 2017</i>
-----------------------	--

Zeer laag GRADE	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. <i>Bronnen: Penz, 2014; Olfert, 2017</i>
----------------------------	---

10

Zeer laag GRADE	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. <i>Bronnen: Boshuizen, 2017; Davies, 2012; Demmy, 2012; Putman, 1999; Thomas, 2017</i>
----------------------------	--

Laag GRADE	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. <i>Bronnen: Boshuizen, 2017; Davies, 2012; Putman, 1999; Thomas, 2017</i>
-----------------------	--

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.

- 5 Daardoor is de subvraag “de rol van de verblijfsdrain bij de niet-ontplooiende long” niet door gerandomiseerd onderzoek gesteund.

- 10 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
15 verblijfsdrain beïnvloeden.

- 20 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
25 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).
- 30 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
35 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).

- 40 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
45 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).

5
10
15
20
25
30
35

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.

15
20
25
30
35

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.

20
25
30
35

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.

Aanbevelingen

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.

35

Literatuur

40
45

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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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/respectively12962. Epub 2016 Dec 16. PubMed PMID: 27983774.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 Thomas R, Fysh ETH, Smith NA, et al. Effect of an Indwelling Pleural Catheter vs Talc Pleurodesis on Hospitalization Days inPatients With Malignant Pleural Effusion: The AMPLE Randomized Clinical Trial.*JAMA*. 2017;318(19):1903-1912. doi: 10.1001/jama.2017.17426. PubMed PMID:29164255.
- 45 Wahidi MM, Reddy C, Yarmus L, et al. Randomized Trialof 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.

Bijlagen bij module 5

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regi houder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling actualiteit	Wie houdt er op toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Verblijfsdrain versus pleurodese	NVALT	2018	2023	Elke 5 jaar	NVALT	Mogelijk zou nieuw onderzoek naar de combinatie van verblijfsdrain en talkpleurodese eerdere herziening noodzakelijk maken.

5

Voor zover bekend zijn er geen lopende studies die nieuwe inzichten zullen geven in de behandeling van maligne pleuravocht.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie	Te ondernemen acties voor implementatie	Verantwoordelijken voor acties	Overige opmerkingen
Informeert de patiënt over de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties van maligne pleuravocht. Betreft de patiënt bij de besluitvorming omtrent de behandeling van maligne pleuravocht.	1 tot 3 jaar	Onbekend. Mogelijk kostenbesparend in geselecteerde patiëntenpopulaties.	Laagdrempelig toegang tot zorg en vergoedingsprobleem opgelost.	Onbekendheid met mogelijkheden. Geen vergoeding.	Richtlijn kan helpen om bekendheid en implementatie te vergroten. Vergoedingsprobleem moet aandacht krijgen.	NVALT	-
Overweegt een verblijfsdrain bij patiënten met symptomatisch maligne pleuravocht.	1 tot 3 jaar	Onbekend. Mogelijk kostenbesparend in geselecteerde patiëntenpopulaties.	Laagdrempelig toegang tot zorg en vergoedingsprobleem opgelost.	Onbekendheid met mogelijkheden. Geen vergoeding.	Richtlijn kan helpen om bekendheid en implementatie te vergroten.	NVALT	-

					Vergoedingsprobleem moet aandacht krijgen.		
Adviseer patiënten zonder evidente trapped lung en een verblijfsdrain dagelijks pleuravocht te draineren om de kans op "spontane pleurodese" te vergroten.	1 tot 3 jaar	Onbekend.	-	-	Zorgen voor bekendheid van de richtlijn.	NVALT	-

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Boshuizen, 2017	Type of study: RCT Setting: multicenter Country: the Netherlands Source of funding: Nuts-OHRA foundation and the Dutch Cancer Society. Materials were provided by Rocket Medical. This latter company had no role in the design of the study.	<u>Inclusion criteria:</u> - patients with histologically or cytologically confirmed MPE. - patients with a progressive malignancy and pleural effusion after exclusion of alternative diagnoses. <u>Exclusion criteria</u> - previous treatment with either talc pleurodesis or indwelling pleural catheter for ipsilateral MPE. - impaired immunity or thrombocytopenia. <u>N total at baseline</u>	Talc pleurodesis. Patients were admitted to the hospital.	Indwelling pleural catheter, inserted on an outpatient basis. Instruction to drain on as-needed basis.	6 weeks, 3 and 6 months. The Modified Borg Scale scores were assessed daily in the first two weeks after randomization. Registration: n=154 Randomized: n=94 Reasons for loss-to-follow-up according to the consort diagram for the per protocol analysis (talc pleurodeses: n=13 evaluable, IPC: n=18 evaluable). I: n=35 (72%), reasons: • Died within 6 weeks (n=19) • Re-intervention (n=6)	1. Quality of life Not reported 2. Dyspnea Modified Borg Scale at rest at 6 weeks I: 2.2 C:1.6 P=0.25 Modified Borg Scale during exercise at 6 weeks I: 2.1 C:1.8 P=0.44 "improvement in dyspnea wasn't different between	At registration patients were treated with therapeutic thoracentesis. Patients were randomized when fluid recurred within 6 months. No significant difference between adverse events in the groups were found, but the numbers are very small. Quality of life among the outcome measures in the trial

		<p>Intervention: 48 Control: 46</p> <p>Important prognostic factors: <i>Median age (range):</i> I: 60 (35-81) C:64 (30-84)</p> <p><i>Sex:</i> I: 56% M C: 41% M</p> <p><i>Diagnosis:</i> I:lung 33%, breast 21% C:lung 33%, breast 22%</p> <p>Groups comparable at baseline? There were less females in the intervention groups.</p>			<ul style="list-style-type: none"> No or incomplete treatment (n=6) IPC (n=1) No returned PRO (n=3) <p>C: n=28 (61%), reasons:</p> <ul style="list-style-type: none"> Died within 6 weeks (n=16) Re-intervention (n=4) No/incomplete treatment (n=2) TP (n=1) No returned PRO (n=5) <p>40 patients were evaluable in de intention to treat analysis (20:20). Per protocol analysis: excludes patients who had no talk instilled or underwent an ipsilateral re-intervention within 6 weeks.</p>	<p>both treatments at 3 and 6 months"</p> <p>3. Length of hospital admission Defined as length of hospital admission during randomized treatment I: 4 C:0 P<0.0001</p> <p>Defined as length of total hospitalization I: 6 C:3 P<0.002</p> <p>4. Costs Not reported</p> <p>5. Adverse events I: Pain (1), dyspnea (2), infection (2), cardiovascular events (1), general malaise (1) C: Pain (2), dyspnea (3), infection (2), cardiovascular events (1), general malaise (0).</p> <p>There were no differences between the groups.</p>	<p>register, results published.</p>
--	--	--	--	--	---	---	-------------------------------------

						<p>6. Re-interventions Defined as the mean number of re-interventions, per patient I: 0.5 C: 0.2 P<0.05</p> <p>Defined as the number of patients with >1 re-intervention I: 15/45 C: 7/46 P=0.09</p>	
Demmy, 2012	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting: multicenter</p> <p>Country: USA</p> <p>Source of funding: NCI. The authors have disclosed that they have no financial relationships.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatic patients with malignancy proven by histology or cytology - Evidence of previously untreated unilateral pleural effusion requiring pleurodesis or ongoing drainage on chest roentgenogram - ECOG performance status 0-2 - no active pleural infection, talc allergy or other contraindication to talc use. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Suspicion of trapped lung - Anticipated survival <60 days 	PleurX Catheter, daily drainage.	Talc pleurodesis.	<p><u>Length of follow-up:</u> 30 and 60 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 5 (15%) Reasons: not clear</p> <p>Control: 5 (15%) Reasons: not clear</p> <p>In the text it is stated that nine patients were excluded from analysis (n=6 bilateral effusions, n=3 did not start protocol treatment due to other disease complications). However according to figure 1, 10 patients were excluded.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> See loss-to-follow-up section</p>	<p>1. Quality of life Data was not reported</p> <p>2. Dyspnea I: 8.5 C: 6.1 P=0.047. Analysis adjusted for baseline dyspnea score, initial drainage, gender, inpatient status and patients performance status at baseline.</p> <p>3. Length of hospital admission Not reported</p> <p>4. Costs Not reported</p>	<p>Due to slow accrual, the study was closed early. The original aim was to include 530 patients. Patients refused to be randomized.</p> <p>Not all patients received the allocated therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Loculation: 1 in C, 2 in I - Failed lung expansion: 2 in C, 0 in I - Chest tube/catheter occlusion: 1 each

		<p>- Severe comorbid medical conditions</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 33, 28 included in the analyses. Control: 34, 29 included in the analyses</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> <i>age ± SD:</i> <i>I: 64±NR</i> <i>C:60±NR</i></p> <p><i>Sex:</i> <i>I: 61% M</i> <i>C: 55% M</i></p> <p><u>Diagnosis:</u> <i>I:lung 68%, breast 11%</i> <i>C:lung 59%, breast 4%</i></p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>				<p>5. Adverse events I: one acute respiratory distress syndrome related death (n=1), myocardial infarction (n=1), pain (n=3), leucocytosis (n=1), wound infection (n=1), neutropenia (n=1) C: fatigue (n=1), dyspnea (n=2, one grade 4).</p> <p>6. Re-interventions Defined as the number of patients alive without effusion recurrences within 30 days, n(%) I: 23 (82) C: 15 (52) P=0.0239</p>	
Davies, 2012; Penz, 2014 Olfert, 2017	<p>Type of study: RCT, cost-effectiveness study</p> <p>Setting: multicenter</p> <p>Country: England</p> <p>Source of funding: six of the authors of the publication</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - Adults - Diagnosis of symptomatic malignant pleural effusion requiring pleurodesis</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - Age<18 years - Expected survival <3 months - Chylothorax</p>	<p>Placement of an indwelling pleural catheter, initial large volume drainage and home drainage. The advice was to drain 3x per week, or as required.</p>	<p>Talc slurry pleurodesis Patients with trapped lung (<50% of lung surface in apposition of the chest wall) did not undergo treatment, but</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 months. Median survival was 200 days in the control group and 153 in the intervention group.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> 5 patients in the intervention group and 15 patients in the control group died during the first 42 days. 86 patients were alive at 6 weeks follow-</p>	<p>All analyses were adjusted for performance status and mesothelioma.</p> <p>1. <u>Quality of life</u> Assessed using the EORTC QLQ-C30 global health status scale, mean (SD), at 6 weeks: I: 59.0 (95%CI=51.8;66.3)</p>	<p>Outcomes on the VAS scales were analysed using a mixed-effects linear regression model.</p> <p><u>Costs (Penz, 2014)</u> Costs were calculated from a health-care payer perspective. The following categories</p>

	<p>by Davies, 2012 had relations with the pharmaceutical industry. The study was supported by non-commercial grants, the IPC and drainage bottles were provided by Rocket Medical.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Previous lobectomy or pneumonectomy on the side of the effusion - Previous attempted pleurodesis - Pleural infection - Total white blood cell count <1000/μL - hypercapnic ventilator failure - Pregnancy - Lactating mothers - Irreversible bleeding diathesis - Irreversible visual impairment <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 52 Control: 54</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> <i>For example</i> <i>age \pm SD:</i> <i>I: 67 \pm 11</i> <i>C: 67 \pm 12</i></p> <p><i>Sex:</i> <i>I: 44% M</i> <i>C: 43% M</i></p> <p>Cancer diagnosis: I: 31%breast, 17% lung C: 20% breast, 30% lung</p>		<p>remained in the study.</p>	<p>up, 69 at 3 months and 54 at 6 months.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> For the primary outcome (VAS dyspnea) in the first 42 days Intervention: n=3 (5.8%) Reasons: no recorded VAS scores Control: n=7 (12.9%) Reasons: no recorded VAS scores</p> <p>The VAS scores for <u>dyspnea</u> was available for 62 patients at 6 weeks, 57 at 3 months and 43 at six months</p> <p>Data concerning the <u>length of hospital admission</u> was available for I: 51 patients (n=1 lack of information) C: 48 patients (n=3 lack of information, n=3 died while being hospitalized_</p> <p>Data concerning <u>QOL</u> was available in 69 patients at 6 weeks, 56 at 3 months and 41 at 6 months.</p> <p><u>Costs data</u> were missing for 10 patients (18.5%) in the control group and 23</p>	<p>C: 48.3 (95%CI=50.1;56.5) Difference: 4.8 (95%CI=-1.6;11.2, p=0.14) “there was no significant difference in the quality of life at any time point”</p> <p>2. <u>Dyspnea</u> Assessed using a 100 mm VAS. 0= no breathlessness, 100=maximal breathlessness First 42 days, mean: I: 24.7 (95%CI=19.3-30.1) C: 24.4 (95%CI=19.4-29.4) Difference, also adjusted for baseline VAS: 0.16 (95%CI=-6.82;7.15, p=0.96).</p> <p>Difference at 3 months: -8.9 (95%CI=1.7;-19.4) Difference at 6 months: -14.0 (95%CI=-25.2;-2.8)</p> <p>3. <u>Length of hospital admission</u> Measured as the nights spend in the hospital from randomisation to discharge, median (OQR) I: 0 (0;1) C: 4 (2;6)</p>	<p>were included: initial intervention procedures and hospital length of stay, resources related to ongoing drainage, and adverse events. Costs were inflated to 2013 values. Missing data was imputed.</p> <p><u>Cost-effectiveness (Olfert, 2017)</u> Cost-effective analysis was performed from a healthcare payer perspective using costs and utility scores derived from the EQ-5D-3L data. QALYs were determined using the survival and utility scores. Costs were inflated to 2014 values.</p> <p>Cost-effectiveness = difference in costs between the groups/difference in QALYs between the groups. A willingness</p>
--	--	--	--	-------------------------------	--	--	--

		Groups comparable at baseline? Yes, although there were some small differences between the groups in dyspnea (I:62, C:55), chest pain (I:29, C:22) and diagnosis.			<p>patients (44%) in the intervention group.</p> <p><u>EQ-5D-3L utility scores</u> were missing in:</p> <p>I: Baseline: 2% 14 weeks:11% 26 weeks:24% 1 year:28%</p> <p>C: Baseline: 2% 14 weeks:22% 26 weeks:25% 1 year:41%</p>	<p>Difference: -3.5 (95%CI:-4.8;- 1.5, p<0.001)</p> <p>Measured as the length of the hospital admission for drainage or drain related complications over 12 months, median (QOR): I: 1 (0;3) C: 4.5 (2.5;7.5) Difference: p<0.01</p> <p>4. <u>Costs</u> Total mean costs (SD): I: \$4993 (5529) C:\$4581 (4359) Difference: +\$401 (95%CI=-1387;2261)</p> <p>Mean costs for patients who survived >14 weeks: I: \$5705 (1122) C:\$4625 (1085) Difference: +\$1098 (95%CI=-1418;4010)</p> <p>Mean costs for patients who survived <14 weeks: I: \$2944 (656) C:\$4671 (642) Difference: -\$1719 (95%CI=-3376;-85)</p>	<p>to pay threshold of \$50000 was used.</p> <p>There seems a small error in the article: the mean QLQ-C30 score for the control condition is situated the 95%CI.</p>
--	--	---	--	--	---	--	---

						<p>If it is assumed that IPC requires 2h nursing care per week, the costs are: I: \$6807 (6225) C:\$4638 (4411) Difference: +\$2130 (95%CI=-205;4184)</p> <p><u>Cost-effectiveness</u> Utility scores Baseline, mean (SD): I: 0.59 (0.17) C: 0.61 (0.17) P=0.65</p> <p>Follow-up, mean (SD): I: 0.79 (0.16) C: 0.67 (0.32) P=0.30</p> <p>1 year, mean QUALY gained (SD): I: 0.35 (0.296) C: 0.33 (0.303) Difference: 0.026 (95%CI:-0.09;0.13), p=0.64 Mean ICER for IPC: \$10870/QUALY</p> <p>Survival <14 weeks QUALY gained I: 0.064 (0.052) C: 0.04 (0.039) Difference: 0.024 (95%CI:-0.005;0.05), p=0.13</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>Mean ICER for IPC: \$ - 79303/QUALY</p> <p>Survival >14 weeks QALY gained I: 0.495 (0.261) C: 0.539 (0.226) Difference: 0.044 (95%CI:-0.159;0.076), p=0.48 Mean ICER for IPC: \$ - 22299/QUALY</p> <p>Nursing care 2 h per week I: 0.354 (0.296) C: 0.328 (0.303) Difference: 0.026 (95%CI:-0.085;0.134), p=0.64 Mean ICER for IPC: \$ 77213/QUALY</p> <p>5. <u>Adverse events</u> Measured as the number of patients with AE's I: 21 (40%) C: 7 (13%) OR=4.7, 95%CI=1.75;12.6, p=0.002</p> <p>Number of patients with SAE's I: 9 (17%) C: 5 (9%)</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>OR=2.1, 95%CI=0.57;7.71, p=0.26</p> <p>Serious pleural infections I: n=5 C: n=1</p> <p>Serious cellulitis I: 1 C: 0</p> <p>Chest pain requiring admission I: 1 C: 0</p> <p>Symptomatic fluid loculation requiring fibrinolytics I: 1 C: 1</p> <p>Catheter blockage: I: 1 C:1</p> <p>Other: I:0 C:2</p> <p>6. <u>Re-interventions</u> Defined as the further pleural procedures: I: n=3 (6%) C: n=12 (22%)</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						OR =0.21 (95%CI=0.04;0.86, p=0.03)	
Putman, 1999	Type of study: RCT Setting: multicenter Country: USA Source of funding: Denver Biomaterials	<u>Inclusion criteria:</u> - Malignancy - At least moderate sized pleural effusion - Relieve of dyspnea after thoracentesis. <u>Exclusion criteria:</u> - Chylothorax - Previous lobectomy or pneumonectomy on the affected side - Previous pleurodesis attempts - Autoimmunodeficiency syndrome - Karnofsky performance status score < 50 - Bilateral moderate or larger pleural effusions - Multiple loculations - Mediastinal shift toward the side of the effusion - Pleural infection - Abnormal coagulation profile Patients could receive systemic chemotherapy or mediastinal radiation, but no intrapleural chemotherapy or radiation therapy to the ipsilateral chest.	Placement of an Indwelling pleural catheter and initial drainage of 1500mL. Hereafter 1000mL was drained every 8h until drainage was completed. Patients were instructed to perform the drainage every other day.	Doxycycline pleurodesis via tube thoracostomy	<u>Length of follow-up:</u> 12 weeks. Median survival was 90 days for the patients in the control group and 87 days in de intervention group. <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 5 patients were withdrawn after randomisation. Reasons: Radiographs were misinterpreted (n=2), loculated effusion (n=1), protocol violations (n=2), Control: 4 patients were withdrawn after randomisation Reasons: Patient treated with radiotherapy instead of a chest tube (n=1), patient withdrew from the study after being randomized to the control condition (n=1), patient mistakenly given talc (n=1), patient received second administration of doxycycline before justified (n=1). One patient died 3 days after chest tube insertion. <u>Incomplete outcome data:</u>	1. <u>Quality of life</u> Assessed with Dyspnea component of the Guyatt Chronic Respiratory Questionnaire (mean change from baseline, (SD), (number of patients evaluated)) I: 30 days: 5.2 (7.5) (59) 60 days: 6.5 (8.5) (44) 90 days: 7.2 (7.1) (33) C: 30 days: 5.5 (8.7) (27) 60 days: 7.8 (7.1) (20) 90 days: 6.3 (8.2) (21) The improvements were similar in both groups. 2. <u>Dyspnea</u> Assessed with the Modified Borg scale score for dyspnea (0-10) at rest and after walking 100 feet At rest, mean (SD), (number of patients evaluated) I: 30 days: 0.9 (1.8) (62) 60 days: 1.3 (1.2) (49)	The patients in the control group had a minimum hospitalization of 3 days, while patients in the intervention group could be discharged within 16-24h. Multiple imputation of the missing data in QoL and dyspnea outcomes did not change the outcome of the study. The authors conclude that the difference in hospitalization was of uncertain clinical importance. The authors did not proceed with the cost-effectiveness analysis, as these costs vary worldwide, and also within the participating centers.

		<p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 99 Control: 45</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> <i>age ± SD:</i> I: 60.3 ±13.6 C:63.4±13.6</p> <p><i>Sex:</i> I: 42% M C:42% M</p> <p>Cancer diagnosis: I: lung: 39%, breast: 25% C:lung: 42%, breast: 31%</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes, although there were more right-sided effusions (61% vs 39%) in the intervention group and the initial size of the effusion was larger in the intervention group (p=0.031)</p>			See outcome measure	<p>90 days: 0.4 (2.1) (35)</p> <p>C: 30 days: 0.5 (2.1) (28) 60 days: 1.3 (1.4) (20) 90 days: 0.4 (1.9) (21) No significant differences between the groups were found.</p> <p>After exercise (mean (SD)) I: 30 days: 2.2 (2.4) (60) 60 days: 2.3 (2.5) (46) 90 days: 2.2 (2.3) (34)</p> <p>C: 30 days: 1.0 (2.4) (26) 60 days: 1.6 (2.3) (20) 90 days: 1.3 (2.3) (20) There was a significant greater improvement in the indwelling catheter group at 30 days (p=0.05). No significant differences were found between the groups on the other time points.</p> <p>3. <u>Length of hospital Admission, median, days</u> I: 1.0 C: 6.5 P<0.001</p> <p>4. <u>Costs</u></p>	
--	--	---	--	--	---------------------	--	--

						<p>Not reported</p> <p>5. <u>Adverse events</u> <i>During follow-up</i> Pleural infection, n (%) I: 1 (1) C: 0 (0)</p> <p>Cellulitis, n (%) I: 6 (7) C: 0 (0)</p> <p>Tumor seeding of catheter, tract, n(%) I: 3 (3) C: 0 (0)</p> <p>Pain, n I: 7 C: 1</p> <p><i>In-hospital morbidity</i> I: fever (n=3), pneumothorax (n=3), re-expansion pulmonary edema (n=1), misplacement of catheter (n=2), re-expansion pulmonary edema (n=1), hypercapnic respiratory failure secondary to over-sedation (n=1) C: fever (n=2), severe pain requiring PCA (n=2), hydropneumothorax (n=1), occluded chest</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>tube requiring replacement (n=1)</p> <p>6. <u>Re-interventions</u> Defined as the number of late failures: Recurrence of effusion after an initially successful pleurodesis /recurrence of effusion after initial successful control (intervention group), n (%) I: 12 (13%) C: 6 (21%) P=0.631</p>	
Thomas, 2017	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting: multicenter</p> <p>Country: Australia, New Zealand, Singapore, and Hong Kong</p> <p>Source of funding: likely non-commercial. "The funders had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis and interpretation of the data;</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - adults with malignant pleural effusions with histocytological confirmation of pleural malignancy or recurrent exudative pleural effusions with no alternative cause in the setting of histocytologically proven extrapleural cancer.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - age younger than 18 years - effusion less than 2 cm at maximum depth on imaging, - expected survival of less than 3 months - chylothorax</p>	<p>Indwelling pleural catheter insertion, same day or overnight-stay procedure unless there were other medical reasons necessitating continual hospitalization. Drainage were performed by caregivers or nurses, guided by symptoms of patients.</p>	<p>Tube thoracostomy and instillation of talc slurry as per routine practice.</p>	<p><u>12 months</u></p> <p>Two patients withdraw before receiving the allocated intervention, one in each group. Data of 144 patients were included in the intention-to-treat analyses.</p> <p>The hospital admission data was complete (no missings). 19% of the data was missing in QoL and breathlessness scores.</p>	<p>1. <u>Quality of life</u> Assessed using the EQ5D Baseline, estimated mean (95%CI) I: 31.2 (26.7;35.7) C: 32.3 (27.8;36.8)</p> <p>30d after intervention estimated mean (95%CI) I: 35.2 (30.6;39.8) C: 34.5 (29.8;39.2)</p> <p>"No significant differences were found in the magnitude of QoL improvement derived from indwelling pleural</p>	

	<p>preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication”</p> <p>Some of the authors served on advisory boards of pharmaceutical companies or medical technology companies</p>	<ul style="list-style-type: none"> - previous lobectomy or pneumonectomy on the side of effusion - previous attempted pleurodesis - pleurodesis - pleural infection - hypercapnic ventilatory failure - blood leukocyte count less than 1000/μL - pregnant or lactating women - irreversible bleeding diathesis - visual impairment <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 74 Control: 72</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>age (range):</i> I: 71.0 (38-92) C: 70.5 (43-90)</p> <p><i>Sex:</i> I: 53% M C: 60% M</p> <p>Cancer diagnosis: I: lung: 26%, breast: 19%, mesothelioma: 27% C: lung: 40%, breast: 6%, mesothelioma: 25%</p>				<p>catheter treatment or pleurodesis”.</p> <p><u>Assessed using a 100mm VAS</u> Baseline, estimated mean (95%CI) I: <u>52.4 (43.4;61.4)</u> C: <u>56.7 (47.5;65.9)</u></p> <p>30d after intervention, estimated mean (95%CI) I: <u>61.5 (52.2;70.8)</u> C: <u>67.3 (57.6;77.0)</u></p> <p>2. <u>Dyspnea (breathlessness)</u> <u>Assessed using a VAS scale</u> Baseline, estimated mean (95%CI) I: 50.0 (37.2;62.7) C: 52.2 (39.3;63.1)</p> <p>30 days after procedure, estimated mean (95%CI) I: 69.7 (56.7;82.6) C: 72.2 (59.0;85.5)</p> <p>“No significant differences were found in the magnitude of symptom benefits derived from indwelling pleural</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

		Groups comparable at baseline? Some difference in % lung and breast cancer, but overall fairly similar.				<p>catheter treatment or pleurodesis”</p> <p>3. <u>Length of hospital Admission</u></p> <p>Defined as the total number of days spent in hospital from trial intervention to death or up to the 12-month follow-up visit, median (IRQ)</p> <p>I: 10 (3-17) C: 12 (7-21) Estimated difference: 2.92, 95%CI=0.43;5.84)</p> <p>“The difference in total hospitalization days remained consistent after adjustment for minimization variables and days in trial and fitting center as a random effect during intention-to-treat and per-protocol analyses (Table 2).”</p> <p>Defined as the total number of days and episodes of hospitalization from pleural effusion-related causes, median (IQR)</p> <p>I: 1 (1-3) C: 4 (3-6)</p>
--	--	---	--	--	--	---

						<p>Estimated difference: 2.06, 95%CI=1.53;2.58)</p> <p>This remained significant when adjusted for minimization variables and days in trial (p<0.001).</p> <p>The median (IQR) days in hospital for the initial admission (for indwelling pleural catheter insertion or pleurodesis) was shorter for the indwelling pleural catheter group than the pleurodesis group. I:1 (1-2) C: 3 (3-4) Estimated difference: 2.09, 95%CI=1.78;2.39)</p> <p>“There was no subsequent number of effusion-related hospital days in the indwelling pleural catheter group until death (or 12 months follow-up) (median, 0 days (IQR, 0-1) vs 0 days (IQR, 0-5) for talc group; P=.08; HL estimate, -0.18 days; 95%CI, -0.41 to 0.01).”</p> <p>4. <u>Costs</u></p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

							<p>Not reported</p> <p>5. <u>Adverse events</u> number of patients experiencing a serious adverse event, n(%) I: 1 (1) C: 3 (4)</p> <p>Number of patients that experienced at least one adverse event, n(%) I: 22 (30) C: 13 (18)</p> <p>6. <u>Re-interventions</u> Defined as the number of patients that required further pleural interventions for ipsilateral fluid, n(%) I: 3 (4.1) C: 16 (22.5) P=0.001, difference in proportions: 0.18, 95%CI=0.08;0.29.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference	Describe method of randomisation	Bias due to inadequate concealment of allocation?	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation?	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation?	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation?	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results?	Bias due to loss to follow-up?	Bias due to violation of intention to treat analysis?
(first author, publication year)		(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)

Boshuizen , 2017	Randomization software, 1:1 ratio, stratified for tumor type and WHO performance status.	unlikely	Likely	Likely	Likely	Unclear/likely, results for quality of life not published (were mentioned in trial register). Furthermore, no standard deviations provided, which hampers pooling of the results.	Unclear, loss of follow-up is high, reasons for loss-to-follow up for the per protocol analyses provided.	unlikely
Demmy, 2012	Permuted block randomization, stratified for inpatient status, disease type and current systematic chemotherapy treatment.	Unlikely	Likely	likely	Likely	Likely, the results of the QOL questionnaires are not reported.	Unclear, the reasons for loss-to-follow-up are not reported per groups. Furthermore, only information about survival provided.	Unclear, not stated
Davies, 2012	Minimization, criteria were the tissue type (mesothelioma vs nonmesothelioma) and WHO performance status. Randomisation was carried out by a central telephone randomisation service	unlikely	Likely	Likely	Likely for PRO's. Unlikely for SAE's and costs (blinded independent reviewer)	Unlikely	Likely, loss to follow-up is quite high. Mortality rate was high, reasons for loss-to-follow up not further provided.	Unlikely: "data were analysed on an intention-to-treat basis and all randomized patients in whom an outcome was available were included in the analysis."
Putnam, 1999	Consecutively numbered envelops. Distribution indwelling catheter: doxycycline pleurodese = 2:1	Unclear, not clear whether the envelopes were sealed and opaque.	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Likely. Loss to follow-up was quite high, probably due to a high mortality rate, but the reasons have not been provided. Furthermore, loss to	Unclear. "...Only patients who received the appropriate treatment without protocol violation were included"

							follow-up is higher in the intervention group (65% vs 53%)	
Thomas, 2017	Computer randomization (1:1; in real time). A balance between key prognostic factors (mesothelioma vs nonmesothelioma, known trapped lung vs not) and Australia/New Zealand vs Asian.	Unlikely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely	unlikely

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) Engels 1997-feb. 2017	<p>9 "Pleural Effusion, Malignant"/ (3255)</p> <p>10 ((malignan* or cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinom*) adj10 ("pleural effusion" or "pleural fluid*")).ti,ab,kf. or MPE.ti,ab. or (malignan* adj10 pleur*).ti,ab,kf. (9375)</p> <p>11 9 or 10 (10887)</p> <p>12 "Catheters, Indwelling"/ (17204)</p> <p>13 (((Indwelling or pleura or permanent!) adj3 catheter*) or IPC* or ("tunnel* pleural" adj3 cathete*) or TPC* or Rocket* or PleurX or "permanent chest drai*" or (permanent adj6 drain*)).ti,ab,kf. (18991)</p> <p>14 12 or 13 (33990)</p> <p>15 11 and 14 (247)</p> <p>16 limit 15 to (english language and yr="1997 -Current") (223)</p> <p>17 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (307515)</p> <p>18 16 and 17 (7)</p> <p>19 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1659986)</p> <p>20 16 and 19 (64)</p> <p>21 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw,kw. or (cohort adj (study or studies)).tw,kw. or Cohort analy\$.tw,kw. or (Follow up adj (study or studies)).tw,kw. or (observational adj (study or studies)).tw,kw. or Longitudinal.tw,kw. or Retrospective.tw,kw. or Prospective.tw,kw. or Cross sectional.tw,kw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (2485704)</p> <p>22 comparative study.pt. (1766639)</p> <p>23 21 or 22 (3888250)</p> <p>24 16 and 23 (81)</p> <p>25 18 or 20 (67)</p> <p>26 24 not 25 (54)</p> <p>27 remove duplicates from 25 (64)</p> <p>28 remove duplicates from 26 (52)</p>	213
Embase (Elsevier)	<p>'malignant pleura effusion'/exp OR ('pleura effusion'/exp AND 'malignant neoplastic disease'/exp AND (1997-2013)/py) OR (malignan* NEAR/10 'pleural effusion'):ti,ab OR mpe:ti,ab OR (malignan* NEAR/10 pleur*):ti,ab</p> <p>AND ('indwelling catheter'/exp OR (((indwelling OR pleural) NEAR/3 catheter*):ti,ab OR ipc*:ti,ab OR ('tunnel* pleural' NEAR/3 cathete*):ti,ab OR tpc*:ti,ab OR rocket*:ti,ab OR pleurx:ti,ab OR 'permanent chest drai*':ti,ab OR (permanent NEAR/6 drain*):ti,ab)</p> <p>AND (english)/lim AND (embase)/lim AND (1997-2017)/py</p> <p>'meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp)</p> <p>OR 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it) NOT 'conference abstract':it (70) – 33 uniek</p> <p>AND 'clinical study'/exp (112) – 64 uniek</p>	

Exclusietabel

Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Wahidi, 2016	Maakt een vergelijking tussen agressieve, dagelijkse drainage via IPC en standaard (om de dag) drainage. Geen pleurodese
Patil, 2016	Abstract
Kheir, 2016	Systematische review, voldoet op zich aan de inclusiecriteria, maar kijkt alleen naar de uitkomstmaten success rate, reïnterventies en complicaties. De geïncludeerde artikelen zijn afzonderlijk geïncludeerd in deze literatuursamenvatting
Clive, 2016	Netwerkanalyse, ook veel vergelijkingen geïncludeerd die niet interessant voor de PICO. De twee RCT's die de PICO beantwoorden zijn afzonderlijk geïncludeerd in deze literatuursamenvatting.
Puri, 2012	Kijkt naar de kosteneffectiviteit, maar gaat uit van de resultaten van prospectieve en retrospectieve, waarschijnlijk geen vergelijkende studies. Amerikaanse kostprijzen
Fysh, 2014	Geen RCT: "Patients were not randomized but were allowed to choose, in consultation with the attending physician, between IPC and pleurodesis"
Beyea, 2012	Lijkt narratieve review, wel search uitgevoerd
Michaud, 2011	Abstract
Olden, 2010	Kijkt naar de kosteneffectiviteit, maar gebaseerd op voornamelijk retrospectieve studies. Amerikaanse kostprijzen
Walker, 2016	Geen RCT "the major limitation of this study is the lack of randomisation"
Freeman, 2013	Geen RCT
Putnam, 2000	Geen RCT
Thomas, 2017	Abstract

Module 6 Organisatie van Zorg: Randvoorwaarden voor het verrichten van een medische thoracoscopie

5 **Uitgangsvraag**

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

10 **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; Viskum, 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; Viskum, 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.

45

Samenvatting van de 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.

10 *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

25 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).

30

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.

35

Scholing en onderhoud van vaardigheden

40 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 verwijzingsmogelijkheden te zorgen.

45 Binnen het curriculum voor longartsen in opleiding is voorzien in een competentiegericht beoordelingssysteem 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 belang 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 thorascopieën verricht worden.

5 Aanbevelingen

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

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

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

10 Literatuur

- 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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 thorascopie. Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, 's-Hertogenbosch. 2002.
- 30 Rahman NM, Ali NJ, Brown G et al. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65(Suppl 2):ii54eii60.
- Sasaki M, Kawabe M, Hirai S, et al. Preoperative detection of pleural adhesions by chest ultrasonography. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:439–42.
- 35 Vansteenkiste J, Verbeke 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;60:101–4.
- 40

Bijlage 1 Indicator

Inleiding

5 In de gezondheidszorg zijn kwaliteit en transparantie belangrijke onderwerpen. Dit is terug te zien in de ontwikkeling van richtlijnen voor medisch handelen en indicatoren om dit handelen te kunnen meten. Deze indicatoren zijn opgesteld bij de richtlijn 'Aandoeningen van de pleura'. Het is aan de NVALT, conform de hieromtrent geldende afspraken, te bepalen of, en welke indicatoren een plaats moeten krijgen in de te registreren indicatoren.

10

Doel van de indicator

Het doel van deze indicator is het stimuleren van het gebruik van echografie van de thorax voorafgaand of tijdens het uitvoeren van ingrepen zoals drainage van pleuravocht, plaatsing van een thoraxdrain en thoracoscopie.

15

Indicator Type

Indicator	Type
Verrichten van echografie van de thorax voorafgaand aan ingrepen.	Procesindicator

Verrichten van echografie van de thorax voorafgaand aan ingrepen.	
Operationalisatie	Bij welk percentage patiënten, die een pleurale ingreep ondergaan (pleuradrainage, thoraxdrain of thoracoscopie), wordt voorafgaand aan of tijdens de ingreep echografie van de thorax verricht?
Type indicator	Procesindicator
Teller	Het aantal patiënten bij wie voorafgaand aan of tijdens een ingreep (drainage van pleuravocht, plaatsing thoraxdrain, thoracoscopie) echografie van de thorax wordt verricht.
Noemer	Het totale aantal patiënten dat een pleurale ingreep (drainage van pleuravocht, plaatsing thoraxdrain, thoracoscopie) ondergaat.
In- en exclusiecriteria	<u>Inclusiecriteria</u> Patiënten met pleuravocht die een ingreep (drainage van pleuravocht, plaatsing thoraxdrain, thoracoscopie) uitgevoerd door longartsen ondergaan. <u>Exclusiecriteria:</u> Geen
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit en veiligheid
Meetfrequentie	Continue verzameling
Verslagjaar	Nader te bepalen
Rapportagefrequentie	Jaarlijks
Setting	Alle ziekenhuizen waar patiënten met pleuravocht worden behandeld

20

Toelichting

In de afgelopen decennia heeft echografie van de thorax zijn intrede gedaan in de dagelijkse praktijk. In het algemeen wordt aangenomen dat echografisch lokaliseren van vocht nauwkeuriger is en de voorkeur geniet boven percussie van de thorax, en het wordt daarom, ook met het oog op de veiligheid, aangeraden om voorafgaand aan een ingreep gebruik te maken van echografie. Deze indicator is bedoeld om inzage te krijgen in de

25

implementatie van de richtlijn, waarin het gebruik van echografie voorafgaand aan een ingreep van betekenis is om de kwaliteit van zorg te verbeteren.

Registreerbaarheid

- 5 De registratielast is aanvaardbaar gezien de waarde van de indicator.

Mogelijke versturende factoren

Er is geen sprake van mogelijke versturende factoren.

- 10 *Mogelijke ongewenste effecten*

Geen ongewenste effecten verwacht.

Bijlage 2 Overzicht ontvangen reacties knelpuntanalyste

Richtlijnontwikkeling Pleuravocht

5 Tabel 1. Overzicht van aangeschreven organisaties en reacties

Aangeschreven organisaties	Reactie ontvangen
IGZ	Nee
DBC onderhoud	Nee
VIG	Nee
NFU	Nee
NHG	Ja, geen inhoudelijke reactie vanuit de NHG
NIV	Ja, geen inhoudelijke reactie vanuit de NIV
NVALT	Ja, zie tabel 2
NVMM	Nee
NVNG	Nee
NVT	Ja, zie tabel 2
NVVC	Ja, zie tabel 2
NVVH	Nee
NVVP (pathologie)	Ja, geen verdere inhoudelijke reactie
NVVR	Ja, zie tabel 2
NVZ	Ja, geen inhoudelijke reactie vanuit NVZ
STZ ziekenhuizen	Nee
V&VN	Ja, geen verdere inhoudelijke reactie
ZINL	Ja, zie tabel 2
ZN	Ja, geen inhoudelijke reactie vanuit ZN

Tabel 2. Inhoudelijke opmerkingen bij raamwerk

Organisatie	Reactie ontvangen	Reactie
NVVC	Het lijkt ons verstandig als de hartfalengroep NVVC ook bij het uitwerken van de nieuwe richtlijnen pleuravocht betrokken is; mits het niet alleen maar om unilateraal (maligne) pleuravocht gaat (volgende punt).	De werkgroep heeft besloten zich te focussen op unilateraal pleuravocht, voor longartsen is pleuravocht met cardiale oorzaak minder interessant. In de inleiding worden de verschillende vormen van pleuravocht beschreven, maar voor de behandeling van pleuravocht met cardiale oorzaak wordt verwezen naar de richtlijnen van de cardiologie.
	Omdat het de bedoeling is de oude richtlijnen maligne én niet-maligne pleuravocht in een document samen te vatten en op de nieuwste stand van zaken te brengen, lijkt het ons niet verstandig om allen naar unilateraal pleuravocht te kijken; mede gezien het feit dat aandoeningen welke typisch tot bilateraal pleuravocht leiden (zoals hartfalen) ook alleen unilateraal pleuravocht kunnen veroorzaken.	Zie bovenstaand antwoord.
	Wij vinden de gestelde uitgangsvragen te beperkt als basis van richtlijnen. Tenminste moet de algemene diagnostiek en therapie op de actuele stand van zaken worden gebracht.	Zie bovenstaand antwoord.
NVT	De NVT is van mening dat ook de NVVC (vanwege het recidiverend optreden van pleuravocht als symptoom van ernstig hartfalen) en de NVT deel moeten uitmaken van de werkgroep als betrokken wetenschappelijke verenigingen.	De richtlijn gaat niet over de behandeling van pleuravocht als symptoom van ernstig hartfalen, en daarom was de deelname van de NVVC minder vanzelfsprekend. Vanuit de NVVH heeft een longchirurg deelgenomen aan de werkgroep.
	Verder is de NVT van mening dat er nog 2 varianten van het recidiverend optreden van pleuravocht specifiek bekeken dienen te worden: 1) pleuravocht in de postoperatieve fase na hartchirurgie en 2) pleuravocht ten gevolge van een pleuritis bijvoorbeeld na radiotherapie en de rol van een pleurectomie in dat geval.	Dit zijn twee heel specifieke punten. Wegens de specificiteit en de beperkte klinische relevantie zijn beide punten niet opgenomen in de richtlijn.
	Voorts is de NVT van mening dat niet alleen de eisen aan het centrum en de individuele medisch specialist voor het verrichten van een thoracoscopie, maar ook voor het inbrengen van thoraxdrains omschreven moeten worden. Dit laatste is met name van belang daar waar het gaat om patiënten die eerder invasieve behandelingen (operaties, pleurodes en/of meerdere drainages) in die thoraxhelft hebben ondergaan. Ten gevolge van de adhesies die ter plaatse aanwezig zijn is het inbrengen van een thoraxdrain in die gevallen namelijk zeker niet zonder risico.	Hiervoor verwijzen wij naar de richtlijn Thoraxdrainage van de NVALT uit 2011.
ZINL	Naast de 4 genoemde punten wordt er in de richtlijn, naar we aannemen, ook aandacht besteed aan de meer basale diagnostiek, zoals biochemische bepalingen in pleuravocht.	De werkgroep heeft uiteindelijk besloten om zich niet te richten op de basale diagnostiek, of specifiek de biochemische bepalingen in het pleuravocht.

<p>Is het zinvol om een onderscheid te maken tussen diagnostiek aan het pleuravocht (kweek, cytologie en biochemie) en diagnostiek aan pleuraweefsel (histologie en kweek)?</p>	<p>Dit onderscheid is meegenomen in deze richtlijn.</p>
<p>Wat is de diagnostische waarde van Abram's bipten bij verdenking pleuravocht op basis van tuberculose?</p>	<p>In deze richtlijn is de Abrams bipt buiten beschouwing gelaten. Bij deze bipt wordt er een specifieke grote naald gebruikt. De ingreep is pijnlijk (moeilijk te verdoven) en wordt niet meer gedaan.</p> <p>NB: naar aanleiding van de commentaarfase hebben we in de laatste versie van de richtlijn de Abrams bipt in de overwegingen van module 2b benoemd.</p>
<p>Is het zinvol om bij punt 4, "Wat is de diagnostische waarde van herhaald cytologisch onderzoek van pleuravocht ten opzichte van histologie van materiaal verkregen via CT-geleide punctie?" ook de diagnostische waarde van Abram's bipten (bij verdenking pleuravocht op basis van tuberculose) te betrekken? Wat is het kostenaspect indien deze 3 methoden naast elkaar worden gezet?</p>	<p>Zie het antwoord hierboven.</p> <p>NB: naar aanleiding van de commentaarfase hebben we in de laatste versie van de richtlijn de Abrams bipt in de overwegingen van module 2b benoemd.</p>
<p>Is er stappenplan maakbaar waarin de diverse diagnostische mogelijkheden van minder invasief (eenmalige diagnostische punctie) naar meer invasief (thoracoscopie) (en van goedkoop naar kostbaar (PET scan)) worden benoemd?</p>	<p>Het idee voor een stappenplan is goed ontvangen door de werkgroep. Er is een flowchart opgenomen in de richtlijn.</p>
<p>We hopen dat er onder dit hoofdstuk ook wordt ingegaan op de diverse mogelijkheden van pleurodese.</p>	<p>Dit punt is meegenomen in de richtlijn.</p>
<p>Verder ziet het Zorginstituut Nederland graag dat de richtlijn wordt aangeboden voor opname in het register van kwaliteitsstandaarden en meetinstrumenten. Op het moment van aanbidding toetsen wij, om de kwaliteit in het Register te borgen, de kwaliteitsstandaarden en meetinstrumenten aan het Toetsingskader.</p> <p>Voor die kwaliteit is het belangrijk dat de ontwikkelde richtlijn voldoet aan het toetsingskader:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Wordt de richtlijn tripartiet ontwikkeld? Zijn ZN, de Patientenfederatie NL, de NFU en de NVZ betrokken? * Is er aandacht voor doelmatigheid, een scherpe indicatiestelling, informatie voor de patiënt, aandacht voor zelfmanagement, de koppeling aan meetinstrumenten, de koppeling aan een informatiestandaard, aandacht voor de organisatie van zorg? 	<p>De richtlijn zal worden gepubliceerd op de richtlijndatabase en op de website van de NVALT.</p>

	<p>* Zijn er meetinstrumenten met betrekking tot dit onderwerp ontwikkeld en of worden deze aan de nieuwe richtlijn gekoppeld of worden er nieuwe meetinstrumenten ontwikkeld en oude meetinstrumenten verwijderd?</p> <p>Meer informatie over het Toetsingskader en het Register vindt u op www.zorginzicht.nl op de website van Zorginstituut Nederland (http://www.zorginstituutnederland.nl/kwaliteit/toetsingskader+en+register/aanbieden+voor+register).</p>	
NVVR	<p>Aanvullende vragen:</p> <p>1. Het is niet duidelijk wat er bedoeld wordt met CT-geleide punctie: verkrijgen van pleuravocht voor cytologie/microbiologie of CT-geleid biopt? Laatst alleen zinvol bij duidelijke pleuraverdikking.</p> <p>2. Wat is de waarde van CT met contrast (portoveneuze fase of nog iets latere fase) in de diagnostiek van 1-zijdig pleuravocht? Hiermee kun je verdikking en (nodulaire) aankleuring van pleura beoordelen, evt meerwaarde voor verdere gerichte diagnostiek/biopten.</p>	<p>Er is besloten om in de richtlijn het gehele diagnostische proces te beschrijven, ook als er sprake is van pleuraverdikking, en ons niet te beperken tot alleen pleuravocht.</p> <p>Zie bovenstaand antwoord.</p>
NVALT	<p>Vanuit de sectie infectieziekten van de NVALT ontving ik het bericht dat zij graag een bijdrage willen leveren aan het hoofdstuk empyeem.</p>	<p>De werkgroep is tijdens de ontwikkelfase uitgebreid met een werkgroep lid uit de sectie infectieziekten van de NVALT</p>

Bijlage 3 Kennislacunes

Inleiding

5 Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn Aandoeningen van de pleura is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig konden zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Een deel (of een onderdeel) van de uitgangsvragen is met het resultaat van deze zoekacties te beantwoorden, een groot deel echter niet. Door gebruik te maken van de evidence-based methodiek (EBRO) is duidelijk geworden dat er nog kennislacunes
10 bestaan. De werkgroep is van mening dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk. Om deze reden heeft de werkgroep per module aangegeven op welke vlakken nader onderzoek gewenst is.

15 *Module 2a Diagnostische waarde punctiecytologie*

Het is onvoldoende onderzocht of herhaalde cytologische punctie bij patiënten met pleuravocht vaker tot een diagnose leidt.

Onderzoeksvraag:

20 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;
25 I: cytologie;
C: histologie middels VATS, medische thoracoscopie, CT-geleid biopt;
O: diagnostische accuratesse, complicaties, patiëntvoorkeuren, ligduur.

Module 2b Plaats histologie middels VATS in diagnostiek

30 Het verschil tussen VATS/medische thoracoscopie en CT-geleid biopt (histologie) met betrekking tot de sensitiviteit, complicaties, kosten, ligduur en patiëntvoorkeur is niet (voldoende) onderzocht bij pleuravocht met pleurale verdikking. Slecht 1 studie heeft gekeken naar de sensitiviteit van histologie middels medische thoracoscopie en histologie middels CT-geleid biopt.

35

Onderzoeksvraag:

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?

40

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

45

Module 3 moleculaire technieken versus conventionele kweek

Er zou een plaats kunnen zijn voor een pneumokokken antigeen test in de diagnostiek naar de verwekker. Echter, deze test is nog niet geregistreerd voor gebruik op pleuravocht.

Onderzoeksvraag:

Is de pneumokokken antigeen test (op pleuravocht/bloed/urine) een goede test voor het aantonen van een pneumokok als veroorzaker van een empyeem?

5

Module 4.1 Niet-medicamenteuze behandeling van empyeem

Het is onvoldoende onderzocht of VATS bij patiënten met empyeem/gecompliceerde parapneumonische effusie tot een vermindering in de opnameduur leidt.

10 Onderzoeksvraag:

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?

- 15 P: patiënten met empyeem/gecompliceerde parapneumonische effusie;
I: VATS;
C: drain met of zonder fibrinolytica;
O: opnameduur, mortaliteit, complicaties (sepsis, bloeding), kosten.

- 20 Mogelijk zou ook uitkomstmaten als pijn en succespercentage van de behandeling meegenomen kunnen worden.

Module 4.2 Medicamenteuze behandeling van empyeem

Het is onvoldoende onderzocht of er een verschil is in klinische uitkomst tussen het gebruik van verschillende cefalosporines voor het behandelen van een pleuraempyeem.

25

Daarnaast is het onvoldoende onderzocht wat de minimale antibiotische therapieduur moet zijn bij pleuraempyeem en van welke factoren dit afhangt.

- 30 Het is niet onderzocht of het doen van vervolgweken na start therapie voor het monitoren van de therapie nuttig is.

Onderzoeksvraag:

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

- 40 P: patiënten met empyeem;
I: antibiotische behandeling A;
C: antibiotische behandeling B;
O: opnameduur, mortaliteit, complicaties, behandelingsfalen, c-reactief proteïne, kosten, koorts, leukocytengetal, totale duur van de behandeling.

- 45 Daarnaast is het onvoldoende onderzocht wat de minimale antibiotische therapieduur moet zijn bij pleuraempyeem en van welke factoren dit afhangt.

Het is ook onvoldoende onderzocht of het doen van vervolgweken na start therapie voor het monitoren van de therapie nuttig is.

Module 4.3 Waarde van alteplase/dornase

Onderzoeksvraag:

- 5 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 urokinase bij patiënten met empyeem/gecompliceerde parapneumonische effusie?

- 10 P: patiënten met empyeem/gecompliceerde parapneumonische effusie;
I: thoraxdrain met alteplase en/of dornase (DNase);
C: thoraxdrain met of zonder urokinase;
O: opnameduur, mortaliteit, complicaties en kosten.