

Pleurodese met doxycycline; een casus

J.A. Korporaal-Heijman ^{a*} en T.H.E.P. Franssen ^b

^a Ziekenhuisapotheker, De Tjongerschans, Heerenveen.

^b Longarts, De Tjongerschans, Heerenveen.

* Correspondentie: jennifer.korporaal@tjongerschans.nl.

Kernpunten

- De gouden standaard voor chemische pleurodese in Nederland is talk, gevolgd door bleomycine.
- Bij een patiënt met forse luchtlekkage na lobectomiesegment-resectie is doxycycline met succes voor pleurodese toegepast.
- Behandeling met doxycycline geeft weinig bijwerkingen, de bereiding is eenvoudig en het middel is goedkoop.
- Pleurodese met doxycycline kan een goed alternatief zijn wanneer behandeling met talk en/of bleomycine gecontraïndiceerd is.

Pleura-effusie

Pleura-effusie is vochtophoping tussen de pleura parietalis en de pleura visceralis in de pleuraholte.

In de longen bevinden zich twee soorten membranen (pleura): de binnenste laag (viscerale pleura) en de buitenste laag (pariëtale pleura). Bij de longhilus zijn ze met elkaar verbonden. De viscerale pleura bekleedt de buitenkant van de long. Zij bestaat uit eenlagig epitheel, een vezellaag met collagene en elastische vezels en een 'subpleura' met lymfe- en bloedvaten. De pariëtale pleura bekleedt de binnenkant van de borstkas. De bouw van de vezellaag varieert. Bij gezonde mensen staan de viscerale en de pariëtale pleura met elkaar in contact, ze glijden bij de ademhalingsbeweging over elkaar heen. De zeer smalle ruimte tussen de pleura's is de pleuraholte. Deze ruimte is net voldoende om de vloeistof te bevatten die de twee lagen soepel over elkaar laat glijden. Normaliter passeert per dag 5-10 liter vocht de pleuraholte – waarvan 90% gereabsorbeerd wordt – en bevinden zich slechts enkele milliliters vocht in deze ruimte.

Meestal is pleura-effusie een gevolg van een maligniteit. Indien niet sprake is van een maligniteit spreekt men van benigne pleura-effusie [1, 2]. Vochtophoping in de pleuraholte kan door diverse mechanismen zijn veroorzaakt, waaronder toegenomen permeabiliteit van de pleurale membraan (bijvoorbeeld infectieuze pleuritis), toegenomen pulmonale capillaire druk (bijvoorbeeld longoedeem), meer negatieve intrapleurale druk (bijvoorbeeld atelectase). Pleura-effusie kan gepaard gaan met symptomen als koorts, nachtzweet, kortademigheid, pleurale pijn, algemene malaise en gewichtsverlies, maar soms is het een ziektebeeld met geen of nauwelijks klachten [3].

Abstract

Pleurodesis with doxycycline; a case report

Pleurodesis in the Netherlands is usually done with the sclerosing agent talc. In this particular case, pleurodesis with talc was contra-indicated due to air leakage. Bleomycin was not an alternative because of the potential toxic effects. Therefore we chose to treat the patient with doxycycline, another sclerosing agent. Doxycycline is not commonly used in the Netherlands but internationally it is one of the treatment regimens. Doxycycline was given through a thorax drain. Because of the air leakage and the necessity to maintain contact between doxycycline and the pleura, the end of the drain was put above shoulder height. By doing so we were able to maintain a continuous contact with the pleura, while air could leak through the drain. The pharmacist calculated the necessary volume of doxycycline and prepared the solution in the pharmacy. After two days the air leakage had stopped and the patient was released from the hospital. Doxycycline was effective in this case with no side effects. It may be a cheap, simple and effective alternative in cases where talc and/or bleomycin are contra-indicated for pleurodesis.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(2):39-40

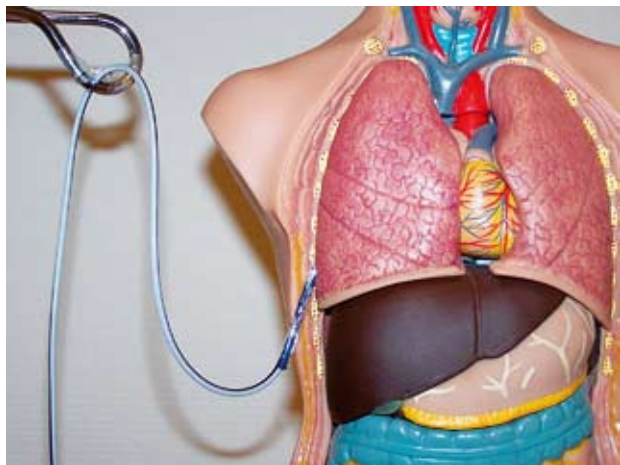
Pleurodese

Bij pleurodese worden de pleurabladen met behulp van een scleroserend agens aan elkaar verkleefd, waarbij geen vochtophoping meer plaatsvindt en de kortademigheid afneemt [1, 4]. Tot in de jaren negentig werd in Nederland tetracycline gebruikt als middel van eerste keus bij pleurodese, vanwege de effectiviteit, de lage kosten en het milde bijwerkingenprofiel. Inmiddels is het product niet meer commercieel verkrijgbaar en is talksuspensie of talkpoeder de gouden standaard [1, 3, 4]. Ook bleomycine wordt toegepast. Internationaal zijn echter nog steeds verschillende middelen in gebruik, zoals talk, bleomycine, tetracycline en afgeleiden daarvan, waaronder doxycycline. Over chemische pleurodese in het algemeen bestaat geen internationale consensus en er zijn weinig vergelijkende studies tussen de scleroserende middelen.

In een klein aantal studies is doxycyclinehydraat beschreven als een effectief scleroserend agens na thoracocentese of thoraxdrain. Hierbij is in sommige gevallen noodzakelijk gebleken doxycyclinehydraat meerdere keren toe te dienen (500 mg per keer) met een gemiddelde dosis van 1500 mg in totaal. Doxycyclinehydraat heeft een mild bijwerkingenprofiel, voornamelijk bestaande uit milde pijn in de borst en lichte temperatuurverhoging [2, 5, 6].

Figuur 1

De thoraxdrain met doxycycline via een lange lus tot op schouder niveau



Casus

Een 52-jarige vrouw presenteerde zich met toenemende benauwdheidsklachten, waarvoor röntgenologisch onderzoek werd verricht. Mevrouw was bekend als astmapatiënt met kenmerken van bronchiale hyperreactiviteit en sinds 1996 had ze diverse perioden van recidiefinfectie met *Mycobacterium kansasii* doorgemaakt, waarvoor ze in 1997 behandeld is met isoniazide, rifampicine en pyrazinamide. Die behandeling leidde uiteindelijk tot goed herstel. In 2001 kreeg mevrouw toenemende longafwijkingen die berustten op een infectie met *Mycobacterium avium*. Hiervoor is ze behandeld met protionamide, clofazimine en rifabutine, in overleg met de arts-microbioloog. Onderliggende immunologische stoornissen zijn niet gevonden.

In verband met hernieuwde röntgenologische afwijkingen vond analyse plaats en werd, naast de bekende PET-negatieve restafwijking in de rechterbovenkwab, een PET-positieve afwijking in de apex van de rechteronderkwab gevonden. Ook werden PET-positieve afwijkingen links geconstateerd. Tijdens de *video-assisted* thoracoscopie werden veel verklevingen ontdekt. Een tumor in de rechteronderkwab werd verwijderd.

Helaas trad direct fikse lucht lekkage op die ondanks overhechten, plaatsen van pleurastrips en toedienen van Tissucol bleef bestaan. De lucht lekkage bleef vier weken postoperatief bestaan. Pleurodese is overwogen, maar gezien de grootte van het luchtlek en het onvermogen tot afklemmen was talk geen optie. Bleomycine is niet gegeven vanwege grote kans op systemische ongewenste effecten. Tetracycline is overwogen maar de middelen en de grondstof waren niet voorhanden [7].

De ziekenhuisapotheker werd gevraagd mee te denken. Na een literatuursearch en overleg met de longarts en de patiënt, is besloten met doxycycline te behandelen. De thoraxdrain werd via een lange lus tot op schouder niveau van de patiënt zodanig gevuld met doxycycline, dat er wel lucht langs kon lekken maar er toch continu een kolom doxycycline in verbinding stond met de pleura. De drain is aan

een infuuspaaal opgehangen zodat de patiënt mobiel bleef (figuur 1, zonder aluminiumfolie in de opstelling). De ziekenhuisapotheker berekende aan de hand van de lengte en de diameter van de drain hoeveel milliliter moest worden toegediend om dit vloeistofniveau te krijgen.

De apotheek bereidde een infuus met doxycyclinehydraat (Vibramycine) 500 mg in 200 ml natriumchloride 0,9% (2,5 mg/ml). Omdat het vloeistofniveau kon dalen door 'weglekken' in de pleuraholte, maakte de apotheek ook een aparte spuit met dezelfde concentratie, die kon worden aangesloten op de driewegkraan in de drain. Hiermee kon worden bijgevuld. De bereiding vond plaats in de downflowkast. Omdat doxycycline lichtgevoelig is en langer dan normaal zal aanhangen, werden het infuus en de spuit in aluminiumfolie verpakt. De houdbaarheid was 24 uur conform de SPC-tekst. Ook de drain van de patiënt werd in aluminiumfolie verpakt. Voorafgaand aan de behandeling kreeg de patiënt geen preventieve pijnmedicatie. Ze gebruikte pregabaline (Lyrica) in verband met neuropathische pijn. In het begin van de behandeling is circa 30 ml van de vloeistof weggelekt en dus toegediend. Na 24 uur is de toediening gestaakt. Het borrelen van lucht in de drainopstelling was gestopt. De controlefoto is geslaagd en er waren geen progressieve restafwijkingen te zien. Mevrouw heeft weinig last gehad van de behandeling en is ontslagen uit het ziekenhuis.

Beschouwing

Talk is de gouden standaard bij pleurodese. In Nederland wordt ook bleomycine toegepast. In deze casus waren deze beide middelen gecontraïndiceerd en heeft pleurodese plaatsgevonden met doxycycline. Voorafgaand aan de behandeling is geen extra preventieve pijnstilling toegepast. Pregabaline was al in gebruik wegens neuralgiforme pijn. Eenmalige toediening van doxycycline 500 mg via de thoraxdrain was effectief en ging niet gepaard met bijwerkingen.

Deze casus illustreert het belang van goede samenwerking tussen specialist, ziekenhuisapotheker en patiënt.

Doxycycline lijkt een effectief middel met een mild bijwerkingenprofiel. Bovendien is doxycycline gemakkelijk voor toediening gereed te maken en is het goedkoop. Pleurodese met doxycycline is mogelijk een goed alternatief wanneer behandeling met talk en/of bleomycine gecontraïndiceerd is.

LITERATUUR

- 1 Brouwers JRB, Offringa M, Sanwikarja S, et al. Talk bij pleura-effusie, een wedergeboorte. Pharm Weekbl 1999;134 (24):821-7.
- 2 Doxycycline therapy of pleural effusion. Micromedex Healthcare Series; Drugdex consults. Thomson Healthcare1974-2008. www.thomsonhealthcare.com. Geraadpleegd 14 april 2008.
- 3 Richtlijn Niet maligne pleuravocht. 's-Hertogenbosch: Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose; 2006.
- 4 Richtlijn Diagnostiek en behandeling van maligne pleuravocht. 's-Hertogenbosch: Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose; 2003.
- 5 Tan C, Sedrakyan A, Browne J, et al. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion; a systematic review. Eur J Cardio-thorac Surg 2006;29:829-38.
- 6 Lee YC, Baumann MH, Maskell NA, et al. Pleurodesis practice for malignant pleural effusions in five English-speaking countries. Chest 2003;124(6):2229-38.
- 7 Fabius AM, Lange R. 'Zure tetracycline'. Bereidingsvoorschrift uit de oude doos. Pharm Weekbl 2004;139(47):1565-7.