

# Håndtering af hypermetabolisme ved svære forbrændinger

Kaveh Borhani-Khomani<sup>1</sup>, Martin Risom Vestergaard<sup>2</sup> & Rikke Holmgaard<sup>3</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Ortopædkirurgisk Afdeling, Bispebjerg Hospital  
2) Operations- og Anæsthesiklinikken, Hovedortocentret, Rigshospitalet  
3) Klinik for Plastik-kirurgi og Brandsårs-behandling, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2018;180:V10170802

Multitraumer, kritisk sygdom og svære brandskader afstedkommer et stressrespons med en forøget metabolisme til følge. Særligt for svære forbrændinger, herunder brandsår, som involverer mere end 20% af det totale kroppsfladeareal (TBSA) hos voksne eller mere end 10% af TBSA hos børn og ældre (jf. **Tabel 1**), afviger det hypermetabole stressrespons fra de øvrige tilstande ved dets sværere grad og længere varighed [1, 2].

Hypermetabolisme er et generelt udtryk for et øget totalt iltforbrug i kroppen og defineres mere specifikt som et hvileenergiforbrug (*resting energy expenditure* (REE)) på mindst 10% over normalen [3]. Som følge af det forøgede energiforbrug forekommer der en hurtigere substratomsætning og efterfølgende tab af perifert fedt og muskelmasse. Samtidig er responset karakteriseret ved hyperglykæmi og insulinresistens, som på længere sigt kan føre til metabolisk syndrom og stressinduceret diabetes (**Figur 1**) [3, 4]. Tidlig erkendelse og behandling er vigtig for at forbedre det kliniske resultat i såvel den akutte fase som i efterforløbet.

Denne artikel har til formål at redegøre for patofysiologien bag det hypermetabole respons hos svært forbrændte, idet disse patienter udvikler et særlig svært og protraheret stressrespons. Desuden vil behandlingsstrategier til reducere af udviklingen af hypermetabolisme blive belyst.

## PATOFYSIOLOGI

Man kan inddele de metaboliske ændringer efter en større forbrænding i to distinkte faser – hhv. *ebb*- og *flow*fasen. *Ebb*-fasen optræder inden for få minutter efter forbrændingen og varer 48-72 timer. Denne fase karakteriseres ved et fald i kroppens temperatur og iltforbrug formentlig for at reducere den posttraumatiske udtømmning af energidpoterne [5, 6]. Den kliniske relevans af denne fase er beskeden, idet varigheden er kort. *Flow*fasen opstår umiddelbart herefter og omfatter aktivering af patientens immunforsvar og frigørelse af akutfasereaktanter fra leveren med øget metabolisme, katabolisme og iltforbrug til følge [7].

De primære mediatorer af den hypermetabole tilstand i *flow*fasen er katekolaminer, kortikosteroider og inflammatoriske cytokiner, som mobiliserer substrater til den hepatiske glukoneogenese og syntese af akutfasereaktanter. Substraterne stammer fra både en nedbrydning af proteiner i skeletmuskulatur og glykogenolyse (**Figur 1**). Formålet er at understøtte kroppens immunrespons og fremme sårheling. Dette sker imidlertid på den ugunstige bekostning af tab af skeletmuskulatur [7, 8]. Ved større brandskader kan katekolamin- og kortikosteroidniveauer i plasma stige op til 10-20 fold og derved medføre en væsentlig forøgelse af stofskiftet, takykardi og belastning af hjertet samt tab af muskelmasse, insulinresistens og væksthæmning hos børn på længere sigt (**Figur 2**) [7]. Selvom den hypermetabole tilstand oftest er kortvarig ved bl.a. sepsis og traumer, kan den imidlertid persistere i op til to år ved brandskader med over 30% forbrænding af TBSA [3].

## BEHANDLINGSSTRATEGIER

Hjørnestenene i behandling af hypermetabole patienter er tidlig ernæring med et højt energi- og proteinindhold. Derudover har man forsøgt at modulere det hypermetabole respons med både nonfarmakologiske og farmakologiske tiltag. I det følgende redegøres der for mulige behandlingsstrategier.

### Ernæringsterapi

Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin og Dansk Selskab for Intensiv Terapi har i samarbejde udarbejdet nationale retningslinjer for ernæring af kritisk syge på intensivafdelinger [9]. Da disse patienter er i

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Svære brandskader medfører ændringer i stofskiftet (hypermetabolisme) medieret af katekolaminer, kortikosteroider og inflammatoriske cytokiner. Ved større brandskader er hypermetabolismen protraheret og af særlig svær grad.
- ▶ Konsekvenserne af hypermetabolisme er øget mortalitet og morbiditet pga. tab af muskelmasse og på længere sigt diabetes og metabolisk syndrom.
- ▶ Behandlingen består af tidlig enteral ernæring med fokus på et højt energi- og proteinindhold. Farmakologiske tiltag med nonselektiv betablokade giver en signifikant reduktion af det hypermetabole respons, men der mangler fortsat evidens for forbedrede klinisk relevante *outcomes*, herunder morbiditet og mortalitet. Anabolsk behandling har vist lovende resultater, men bør ikke anvendes, før der er større klarhed over sikkerhed og effekt

TABEL 1

Gradering af brandtraumer i henhold til American Burn Association [2].

	Mindre grad	Moderat grad	Svær grad
Kriterier	< 10% TBSA hos voksne < 5% TBSA hos yngre: < 10 år samt ældre: > 50 år < 2% 3.-gradsforbrænding	10-20% TBSA hos voksne 5-10% TBSA hos børn og ældre 2-5% 3.-gradsforbrænding Højspændingsskade Mistænkt inhalationsskade Cirkulær forbrænding Komorbiditet, som disponerer til infektion, f.eks. diabetes mellitus	> 20% TBSA hos voksne > 10% TBSA hos børn og ældre > 5% 3.-gradsforbrænding Højspændingsforbrænding Kendt inhalationsskade Signifikant forbrænding af ansigt, øjne, ører, genitalier, hænder, fødder eller større led Signifikante associerede traumer, f.eks. multitraume
Behandlingsniveau	Ambulant	Hospital	Brandsårsafdeling

TBSA = det totale kropsfladeareal.

ernæringsmæssig risiko anbefales tidlig enteral ernæring for at undgå tab af fedtfri legemsmasse. For brandsårpatienter er energibehovet væsentlig forøget med  $REE \times 1,8-2,5$ , og proteinbehovet er 2-3 gange større end ved andre former for kritisk sygdom [9]. Da man i 1970'erne introducerede aggressiv ernæringsterapi for svært forbrændte patienter, forbedredes overlevelsen markant. En oversigtsartikel fra 1990 viser, at ernæringsterapi for patienter med forbrændinger svarende til mindst 50% af TBSA foranledigede et fald på 80% i dødeligheden som følge af sepsis. Studieresultater tyder på, at ernæringsterapi kan reducere graden af det hypermetabole respons, give kortere hospitalsindlæggelser, nedsætte infektionsraten og give bedre sårhelning [10]. Imidlertid kan uhensigtsmæssig ernæringsterapi afstedkomme komplikationer i form af fedtlever, tab af fedtfri legemsmasse, øget fedtaflejring på kroppen, kardiopulmonale komplikationer og infektioner. Det er således essentielt med optimal ernæringsterapi, men der mangler fortsat evidens for den optimale sammensætning af makronæringsstoffer [10].

### Nonfarmakologisk behandling

Ved store, dybe brandskader har tidlig excision inden for tre dage og transplantation af sårfladerne en gunstig effekt på kroppens stressrespons, ligesom incidensen af sepsis reduceres [11]. Mobilisering i form af træningsterapi har vist sig sikkert og effektivt at forebygge kakeksi ved at øge den fedtfri legemsmasse, bedre konditionen og øge muskelstyrken [3]. Derudover er der også behov for en termoregulering af omgivelserne, når hudens isolerende effekt ikke længere er til stede. En stigning i omgivelsernes temperatur til 33 °C medfører, at energien til fordampning kommer fra miljøet og ikke patienten, hvilket reducerer patientens REE og proteinkatabolisme med et bedre klinisk resultat til følge [12].

### Farmakologisk behandling

#### Antikatabole lægemidler

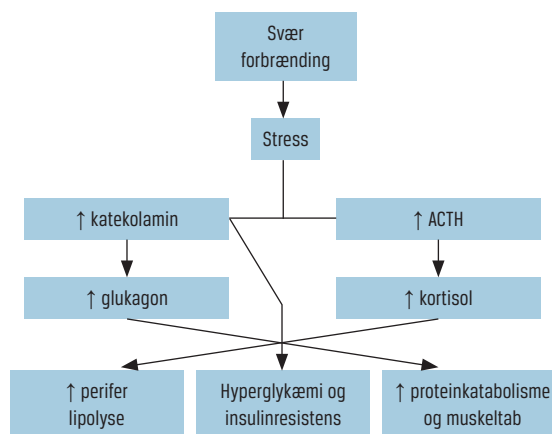
Et af de mest undersøgte lægemidler til modulering af det hypermetabole stressrespons er den nonselektive betareceptorantagonist propranolol, som administreres på de fleste brandsårcentre i USA [13].

Betablokkere anvendes for at minimere effekterne af det forhøjede niveau af katekolaminer i plasma, hvilket afstedkommer et uhensigtsmæssigt højt hvilestofskifte. De validerede fordele ved brug af betablokkere er suppression af lipolyse, reduceret hvileenergiforbrug, bevarelse af fedtfri legemsmasse og kortere hospitalsindlæggelser [14].

Der foreligger to nye systematiske oversigtsartikler med metaanalyse af propranolols effekter på hypermetabolisme ved alvorlige brandskader [15, 16]. Begge artikler omfatter ti kliniske studier. I den ene artikel ses en positiv effekt af propranolol i form af signifikant

FIGUR 1

Konsekvenser af stigning i stresshormoner som følge af (brand) traume eller kritisk sygdom. Illustrationen er modificeret fra [4].



ACTH = adrenokortikotrop hormon



FIGUR 2

Svære brandtraumer medfører øget risiko for tab af muskelmasse, perifert fedt, nedsat knoglemineralisering og nedsat langtidslængde af kroppen.



nedsat REE, central fedtaflejring og forbedret fedtfri legemsmasse og insulinresistens [15]. I den anden artikel fandt man en lavere hjerterefrekvens, et mindre behov for blodtransfusioner og kortere hospitalsindlæggelser hos voksne patienter, der blev behandlet med propranolol, end hos voksne, der ikke blev behandlet med propranolol. Forfatterne fandt ingen forskel i mortalitet, hvilket imidlertid var stærkt begrænset af, at man kun i ét af de inkluderede studier havde mortalitet som primært *outcome* [16]. I begge studier konkluderede man dog, at der fortsat forelå begrænset evidens for anvendelsen af propranolol i forhold til klinisk relevante *outcomes*. Propranolol er generelt velålt, men kan – om end sjældent – foranledige bradykardi, arytmier, respirationssvigt og død som følge af sepsis [17].

Der er således begrænset evidens for en gunstig effekt af propranolol i forhold til at nedsætte det hypermetabole respons hos voksne og børn, ligesom dyrestudier og et mindre klinisk studie har vist, at man ved at blokere beta2-adrenerge receptorer forbedrer sårheling

efter excision [18, 19].

#### Anabolske lægemidler

Rekombinant humant væksthormon og insulinlignende væksthormon-1  
Større brandskader medfører ændringer i væksthormon (GH) og insulinlignende væksthormon (IGF)-1-aksen. Hos børn er konsekvensen af de lave IGF-1-niveauer en hæmning af væksten [20]. Der findes adskillige præliminære kliniske studier med børn, og disse studier har vist, at rekombinant GH (rhGH) kan reducere hjertets minutvolumen, hypermetabolisme og på længere sigt medføre øget kropsvægt, fedtfri legemsmasse, knoglemineralindhold og stigning i højdepercentiler 1-2 år efter brandskaden [3]. Blandt kritisk syge voksne, som var indlagt på intensivafsnit, har man i to ældre, randomiserede, placebokontrollerede multicenterstudier imidlertid fundet en negativ effekt af væksthormon med bl.a. øget mortalitet, længere indlæggelsesvarighed på både hospital og intensivafsnit samt prolongeret varighed af mekanisk ventilation [21]. Nyere studier med voksne brandsårpatienter har dog vist gunstig effekt af vedvarende rhGH-behandling i rehabiliteringsfasen [22]. Den kliniske anvendelse af rhGH hos kritisk syge er fortsat kontroversiel.

#### Insulin og antidiabetika

Det er velkendt, at traumer, kritisk sygdom og alvorlige brandskader kan medføre stressinduceret hyperglykæmi og insulinresistens, som er associeret med øget incidens af infektioner, sepsis, multiorgansvigt og mortalitet [18]. Peptidhormonet insulin virker anabolt ved at stimulere proteinsyntese, ligesom det virker antiinflammatorisk og immunregulerende [19]. Flere studier har vist, at tidlig glykæmisk kontrol af stressinduceret hyperglykæmi (2-3 dage efter (brand)traumer) kan reducere sepsis og mortalitet hos kritisk syge [ ]. Pga. risikoen for hypoglykæmi er brugen af insulin dog fortsat begrænset.

Der foreligger små studier om effekten af antidiabetika, herunder glukagonlignende peptid (GLP)-1 og metformin. GLP-1 er et peptid, der secerneret fra L-celler i tyndtarmsepitet efter måltider og virker stimulerende på de insulinproducerende  $\beta$ -celler i pancreas. Hos brandsårpatienter har GLP-1 vist sig at kunne reducere stressinduceret hyperglykæmi i kombinationsterapi med insulin. Fordelen ved GLP-1 er, at risikoen for hypoglykæmi, selv ved overdosering, er beskeden [11]. Ligeledes har man forsøgt at reducere den stressinducerede hyperglykæmi med metformin, der virker ved at reducere glukoneogenese i leveren, ligesom det øger insulinsensitivitet. Om end metformin har to gunstige virkninger, er brugen begrænset af risikoen for laktacidose, særligt hos patienter med septisk shock, hypovolæmi og hjertervigt, som er tilstande, der ofte ses hos brandsårpatienter [11].

## Anabolske steroider

Der findes adskillige androgene steroider på markedet. Almindeligvis anvendes oxandrolon, som er et syntetisk 17 $\alpha$ -metylderivat af testosteron, idet dette præparat kan administreres peroralt, har en bedre sikkerhedsprofil og ca. 10 gange større anabol effekt end testosteron [21]. Oxandrolon virker ved at stimulere proteinsyntesen og har dermed anabol effekt. Denne forstærkes yderligere ved, at oxandrolon samtidig virker kompetitivt hæmmende på glukokortikoidreceptoren og således modvirker kortisols katabole egenskaber [21].

Små studier med brandskadede børn har vist positiv effekt af oxandrolon på en øget fedtfri legemsmasse, knoglemineralindhold og højde og viser dermed, at oxandrolon kan modvirke muskeltab og promovere vækst [3]. Endvidere har kombinationen af propranolol og oxandrolon i et nyere studie med børn vist en synergistisk effekt, hvor tidsperioden med væksthæmning forkortes, og væksthastigheden øges mere end ved behandlingen med monoterapi [22]. Resultaterne fra anabolsk steroidbehandling er således lovende, men yderligere studier er påkrævede for tilstrækkeligt at validere effekten og sikkerheden.

## KONKLUSION

Hypermetabolisme forekommer ved adskillige kritiske tilstande. Særligt brandskader kan inducere et protraheret hypermetabolt respons med muskeltab, insulinresistens og væksthæmning blandt børn til følge. Den primære behandling består af tidlig enteral ernæring med et højt proteinniveau for at tilføre kroppen relevante substrater. Yderligere nonfarmakologiske tiltag er tidlige operative indgreb, mobilisering og termoregulering af omgivelserne. Dertil findes flere farmakologiske behandlingsstrategier, herunder nonselektiv betablokade, som er påvist at reducere parametre, som er forbundet med hypermetabolisme, om end der fortsat mangler evidens for sikkerhed og forbedrede klinisk relevante *outcomes*, herunder reduceret mortalitet. Behandling med anabolske lægemidler er heller ikke tilstrækkelig valideret til, at den kan implementeres i en klinisk sammenhæng, selv om resultaterne fra præliminære studier er lovende. Der efterspørges således større multicenter, randomiserede, placebokontrollerede stu-

## SUMMARY

Kaveh Borhani-Khomani, Martin Risom Vestergaard & Rikke Holmgaard:

Handling of hypermetabolism in major burn injuries  
Ugeskr Læger 2018;180:V10170802

Multitrauma, critical illness and major burn injuries give rise to a stress response with a consequential increase in resting energy expenditure. Especially for burn trauma

patients, this stress response is severe and prolonged and may cause a reduced lean muscle mass, loss of peripheral fatty tissue, hyperglycaemia and stress-induced diabetes. This review provides an overview of current strategies to attenuate the hypermetabolic stress response in order to improve the clinical outcome for these patients.

dier af høj kvalitet.

**KORRESPONDANCE:** Kaveh Borhani-Khomani.

E-mail: kavehbo@hotmail.com

**ANTAGET:** 19. december 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 23. april 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

- Jeschke MG, Barrow RE, Mlcak RP et al. Endogenous anabolic hormones and hypermetabolism: effect of trauma and gender differences. *Ann Surg* 2005;241:759-68.
- The American Burn Association. Hospital and prehospital resources for optimal care of patients with burn injury: guidelines for development and operation of burn centers. *J Burn Care Rehabil* 1990;11:98-104.
- Porter C, Tompkins RG, Finnerty CC et al. The metabolic stress response to burn trauma: current understanding and therapies. *Lancet* 2016;388:1417-26.
- Pereira CT, Herndon DN. The pharmacologic modulation of the hypermetabolic response to burns. *Adv Surg* 2005;39:245-61.
- Stahel PF, Flierl MA, Moore EE. "Metabolic staging" after major trauma – a guide for clinical decision making? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2010;18:34.
- Pereira CT, Murphy KD, Herndon DN. Altering metabolism. *J Burn Care Rehabil* 2005;26:194-9.
- Williams FN, Jeschke MG, Chinkes DL et al. Modulation of the hypermetabolic response to trauma: temperature, nutrition, and drugs. *J Am Coll Surg* 2009;208:489-502.
- Hasenboehler E, Williams A, Leinase I et al. Metabolic changes after polytrauma: an imperative for early nutritional support. *World J Emerg Surg* 2006;4:1:29.
- Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin. National guideline – ernæring til kritisk syge patienter på intensivafdeling. [www.dasaim.dk/wp-content/uploads/2014/02/National\\_guideline\\_ern%C3%A6ring\\_FINAL.pdf](http://www.dasaim.dk/wp-content/uploads/2014/02/National_guideline_ern%C3%A6ring_FINAL.pdf) (14. jul 2017).
- Masters B, Aarabi S, Sidhwa F et al. High-carbohydrate, high-protein, low-fat versus low-carbohydrate, high-protein, high-fat enteral feeds for burns. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD006122.
- Williams FN, Herndon DN, Jeschke MG. The hypermetabolic response to burn injury and interventions to modify this response. *Clin Plast Surg* 2009;36:583-96.
- Williams FN, Herndon DN. Metabolic and endocrine considerations after burn injury. *Clin Plast Surg* 2017;44:541-53.
- LeCompte MT, Rae L, Kahn SA. A survey of the use of propranolol in burn centers: who, what, when, why. *Burns* 2017;43:121-6.
- American Burn Association. <http://burnrehab.washington.edu/sites/burnrehab/files/files/ABA%20Consensus%20paper%202013.pdf> (15. jul 2017).
- Flores O, Stockton K, Roberts JA et al. The efficacy and safety of adrenergic blockade after burn injury: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2016;80:146-55.
- Manzano-Nunez R, Garcia-Perdomo HA, Ferrada P et al. Safety and effectiveness of propranolol in severely burned patients: systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg* 2017;12:11.
- Herndon DN, Rodriguez NA, Diaz EC et al. Long-term propranolol use in severely burned pediatric patients: a randomized controlled study. *Ann Surg* 2012;256:402-11.
- Ali A, Herndon DN, Mamachen A et al. Propranolol attenuates hemorrhage and accelerates wound healing in severely burned adults. *Crit Care* 2015;19:217.
- Pullar CE, Le Provost GS, O'Leary AP et al.  $\beta$ 2AR antagonists and  $\beta$ 2AR gene deletion both promote skin wound repair processes. *J Invest Dermatol* 2012;132:2076-84.
- Diaz EC, Herndon DN, Porter C et al. Effects of pharmacological interventions on muscle protein synthesis and breakdown in recovery from burns. *Burns* 2015;41:649-57.
- Takala J, Ruokonen E, Webster NR et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999;341:785-92.
- Kim JB, Cho YS, Jang KU et al. Effects of sustained release growth hormone treatment during the rehabilitation of adult severe burn survivors. *Growth Horm IGF Res* 2016;27:1-6.
- Xiu F, Stanojcic M, Diaio L et al. Stress hyperglycemia, insulin treatment, and innate immune cells. *Int J Endocrinol* 2014;2014:486403.
- Porter C, Herndon DN, Sidossis LS et al. The impact of severe burns on skeletal muscle mitochondrial function. *Burns* 2013;39:1039-47.

25. Jeschke MG. Clinical review: glucose control in severely burned patients – current best practice. *Crit Care* 2013;17:232.
26. Miller JT, Btaiche IF. Oxandrolone treatment in adults with severe thermal injury. *Pharmacotherapy* 2009;29:213-26.
27. Herndon DN, Voigt CD, Capek KD et al. Reversal of growth arrest with the combined administration of oxandrolone and propranolol in severely burned children. *Ann Surg* 2016;264:421-8.