



Brännskada och smärta

Adriana Miclescu, PhD, DEAA
Docent vid Kirurgiska Vetenskaper
Uppsala Universitet,
Överläkare Smärtcentrum
Akademiska Sjukhuset, Uppsala
Adriana.ana.miclescu@surgsci.uu.se

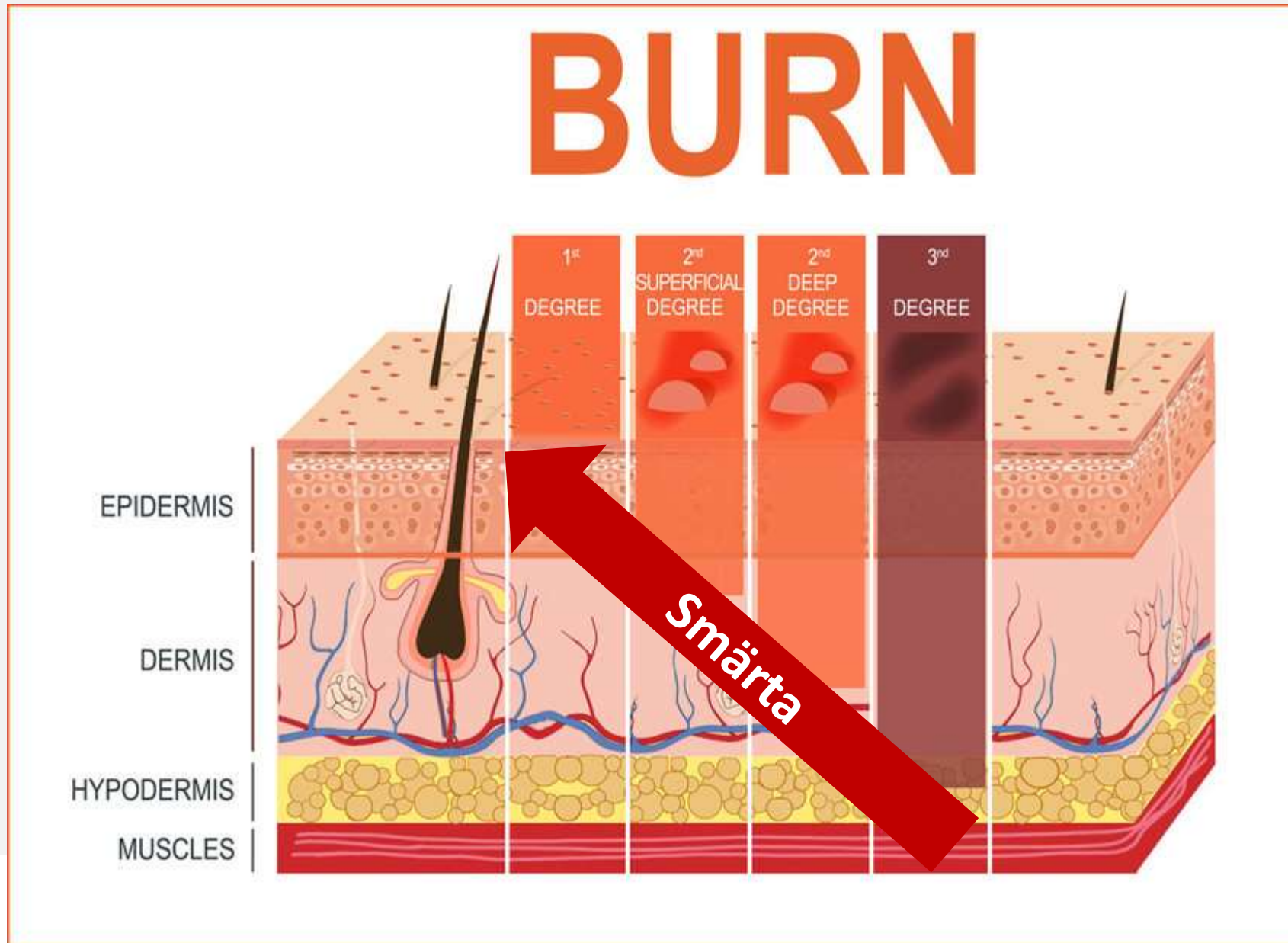
Vad är det verkliga problemet?

- **Komplexa patienter**
- **Förändrad fysiologi**
- **Instabila, genomgår olika procedurer**
- **Förändrad farmakodynamik**
- **Olika typer av smärtor (nociceptiv, neuropatisk, central sensitisering)**
- **Utmanande smärtbedömningar**
- **Miljö som kan påverka smärta**
- **Risk för långvarig smärta och PTSD**

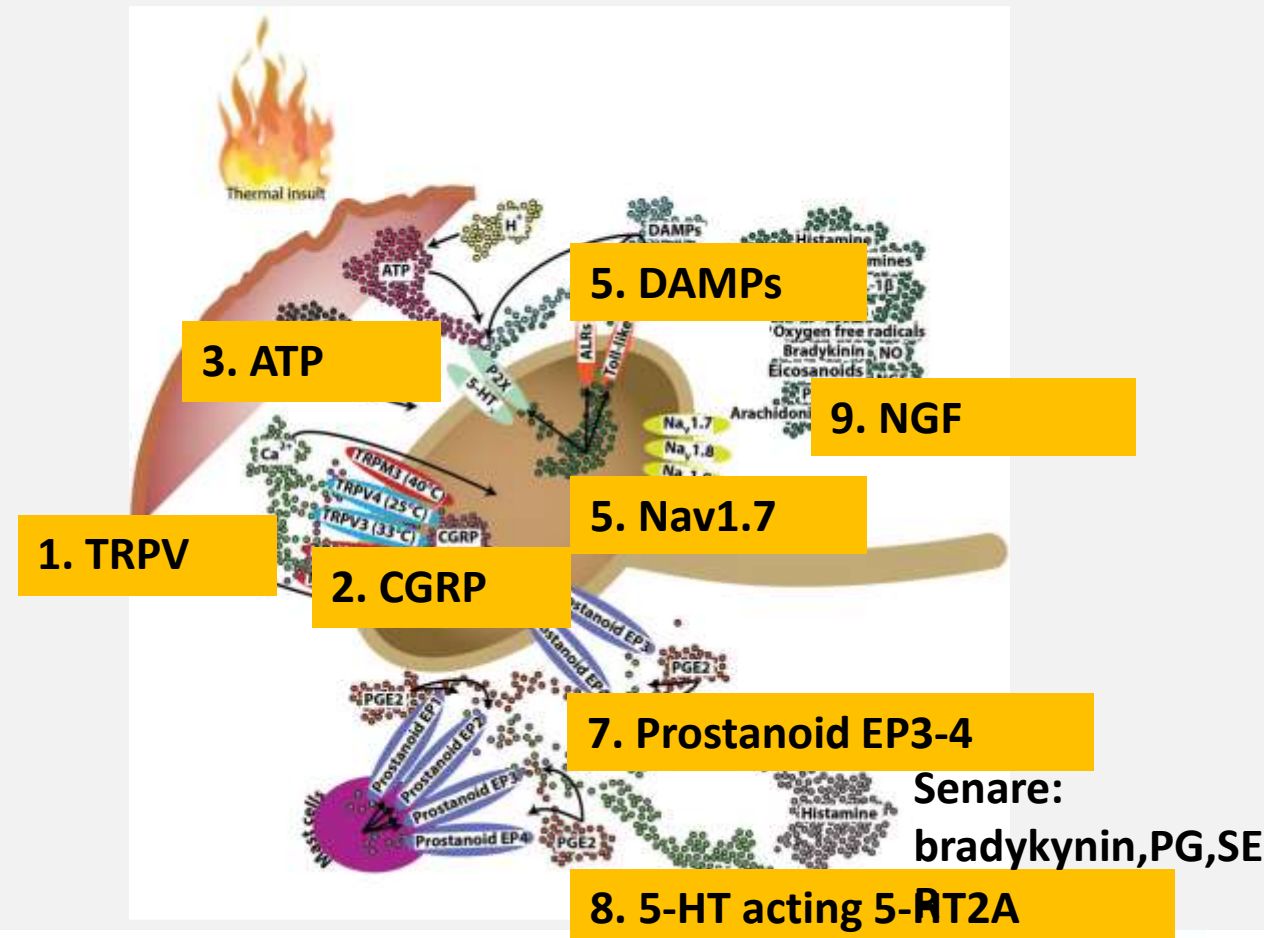
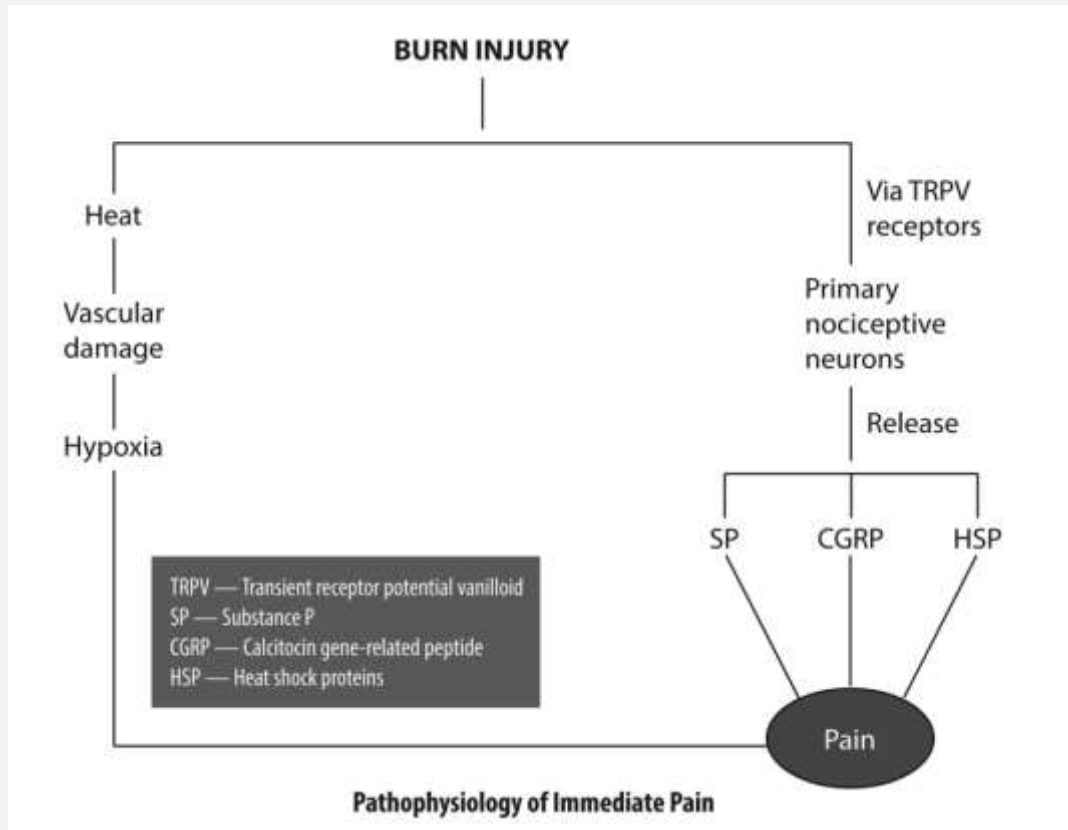
Varför är brännskadorna smärtsamma ?

Faktor	Relation till smärta
Storlek på brännskada	Förhållandet oklart
Brännskadans djup	Ytlig; från början akut smärta, avtar med läkning Dermal och djupare; kan utveckla ökande och komplex smärta
Lokalisation för brännskada	Värre i områden med hög rörlighet
Inflammation	Inflammatoriska mediatorer modulerar smärta
Ångest och depression	Direkt förhållande till smärta
Långsiktiga effekter (ärr och nerver)	Läkningsprocessen resulterar i ett brett spektrum av komplex smärta med neuropatisk karaktär
Tidig grafting	Minskar smärta och risken av kronisk smärta

Smärtans intensitet och brännskadans djup



Smärtfysiologi



Smärtbehandling

- **1. Akut smärtbehandling (immediate, early)**
- **Behandling av omedelbar smärta?**
- **Behandling av tidig smärta?**
- **Behandling av procedurrelaterad smärta**
- **Behandling av neuropatisk smärta**
- **2. Långvarig smärta**

Morfin och syntetiska opioider



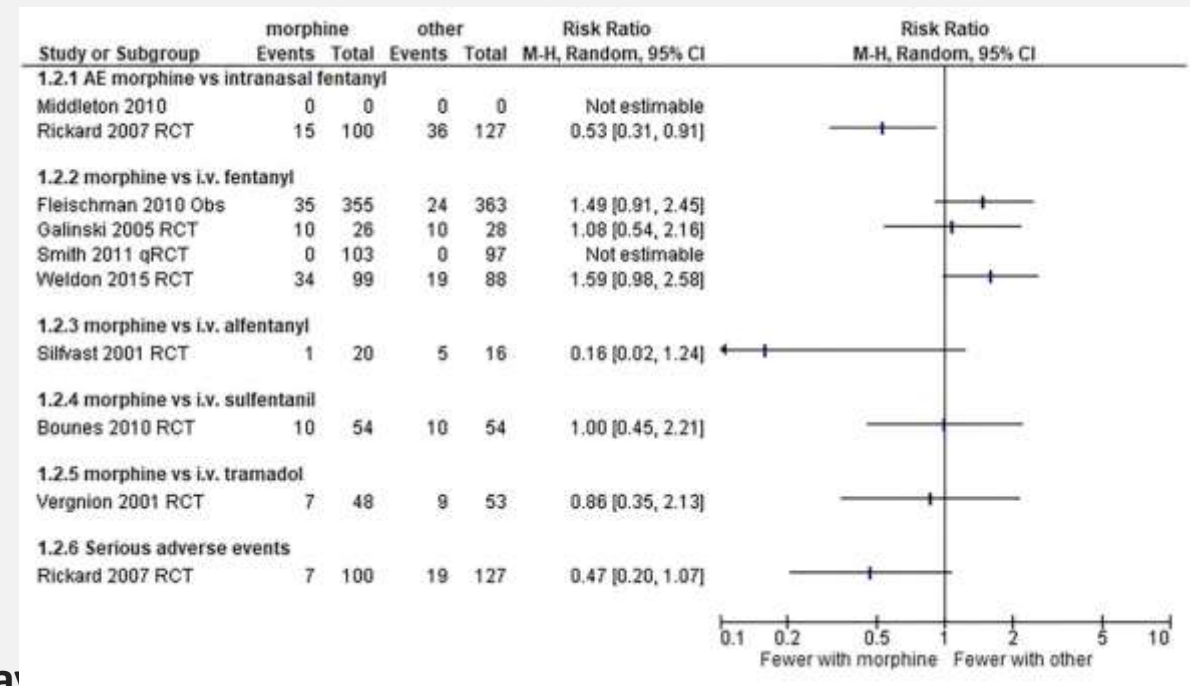
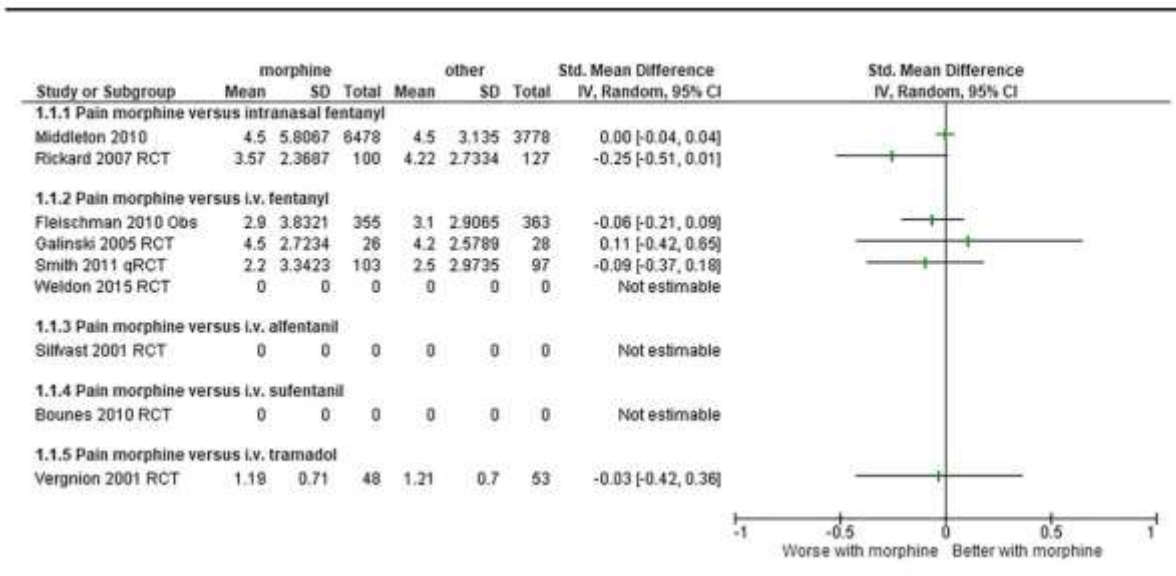
FIGURE 96.—Morphine syrette.



FIGURE 97.—Method of injecting morphine.



Vilken opioid?



Intravenous administration of synthetic, fast-acting opioids may be as effective and safe as intravenous administration of morphine.

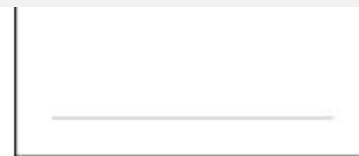
Friesgaard KD, et al. Opioids for Treatment of Pre-hospital Acute Pain: A Systematic Review. Pain Ther. 2022 Mar;11(1):17-36.

Similar reported numbers of adverse events, nausea, hypotension, respiratory depression, hypoxemia (SpO₂ 92%), and sedation (any decrease in GCS from baseline) in the two groups.

Vilken opioid?



journal homepage: www.elsevier.com/locate/burns



Review

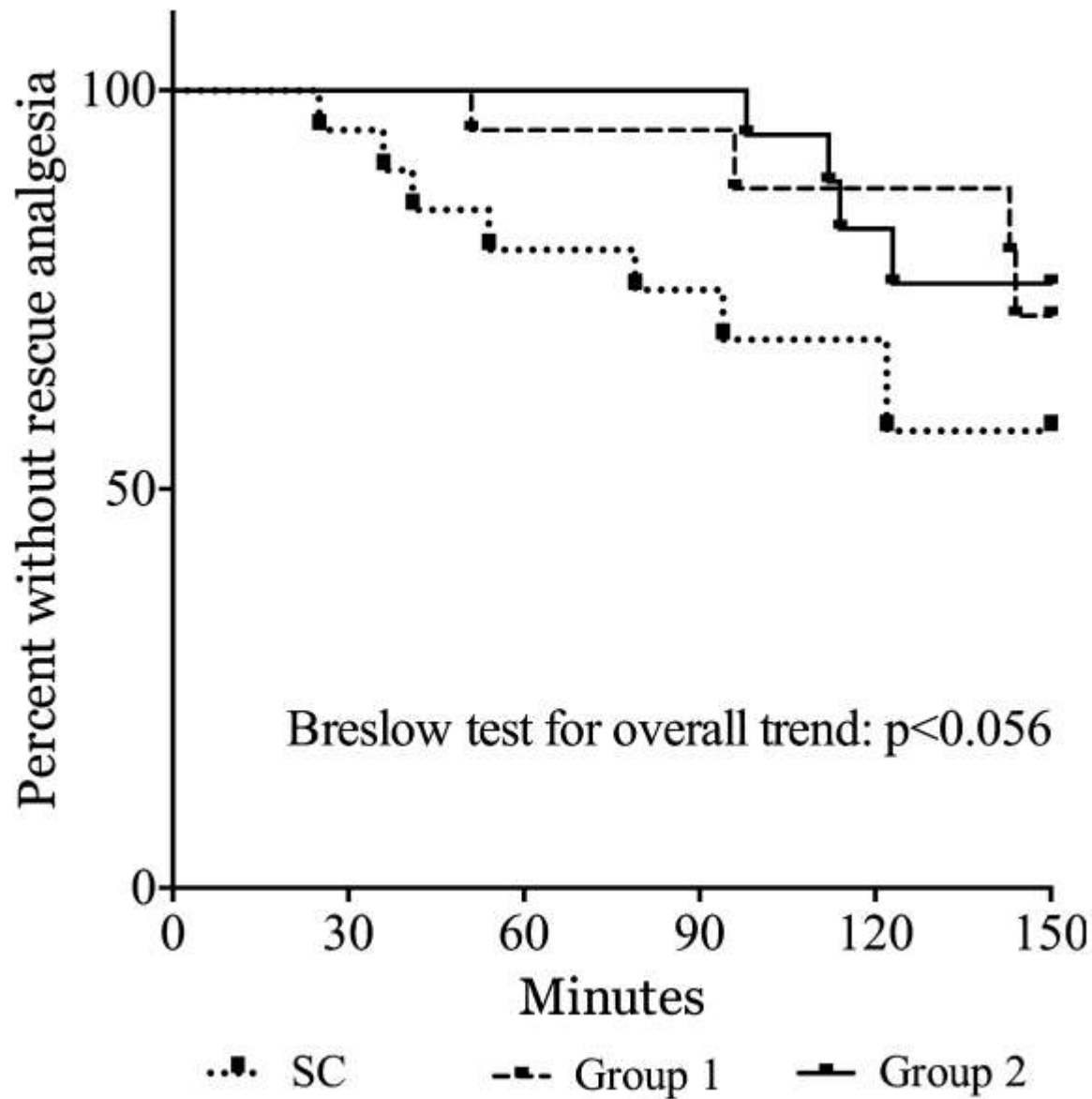
Efficacy and feasibility of opioids for burn analgesia: An evidence-based qualitative review of randomized controlled trials



Chao Yang^{a,1}, Xiao-min Xu^{b,c,1}, Guang-zhao He^{a,*}

Bevisnivån verkar dock fortfarande ganska osäker pga den begränsade urvalsstorleken.

071110



Morfin och ketamin

Kaplan-Meier curves comparing time to rescue analgesia among the treatment group. Standard care = morphine + placebo; group 1 = morphine + 0.15 mg/kg ketamine; group 2 = morphine + 0.3 mg/kg ketamine.

Beaudoin FL, et al. Acad Emerg Med. 2014 Nov;21(11):1193-202

Sobieraj Diana M. et al Prehospital Emergency Care, 2020; 24:2, 163-174

Tidig smärtbehandling

Förändrat farmakokinetiskt tillstånd

Första 48-72
timmarna efter
brännet

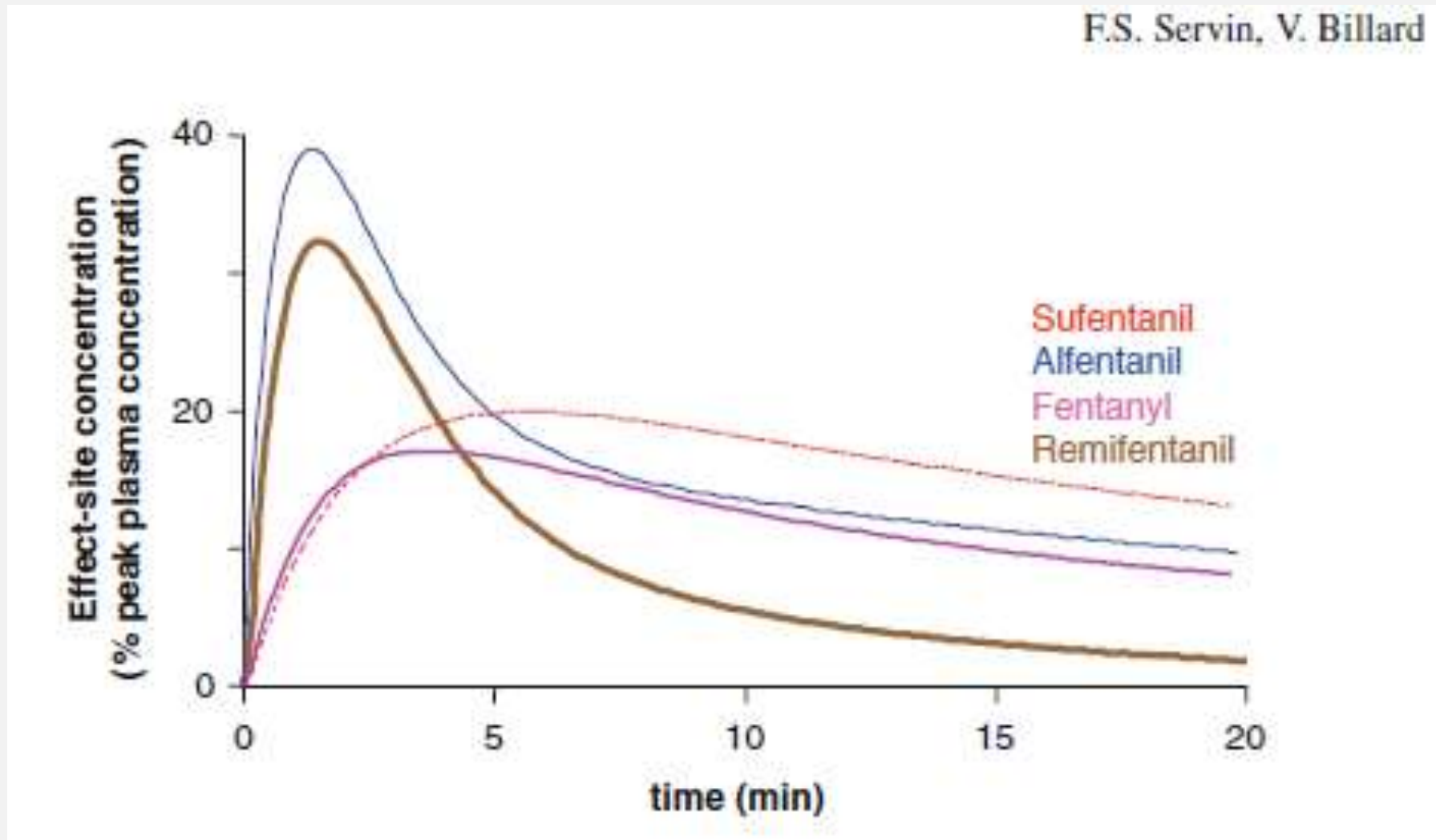
- Minskad organblodflöde
- Minskad blodflöde

Användning av regelbunden, upprepad smärtbedömning
Doser varierar mycket mellan individer och med tiden med samma individ

Önskan efter
färdigskada

- Clearance av läkemedel
variationer i plasmaproteiner
- Distributionsvolymen för ett läkemedel
kan påverkas ytterligare av
förändringar i det totala kroppsvattnet.

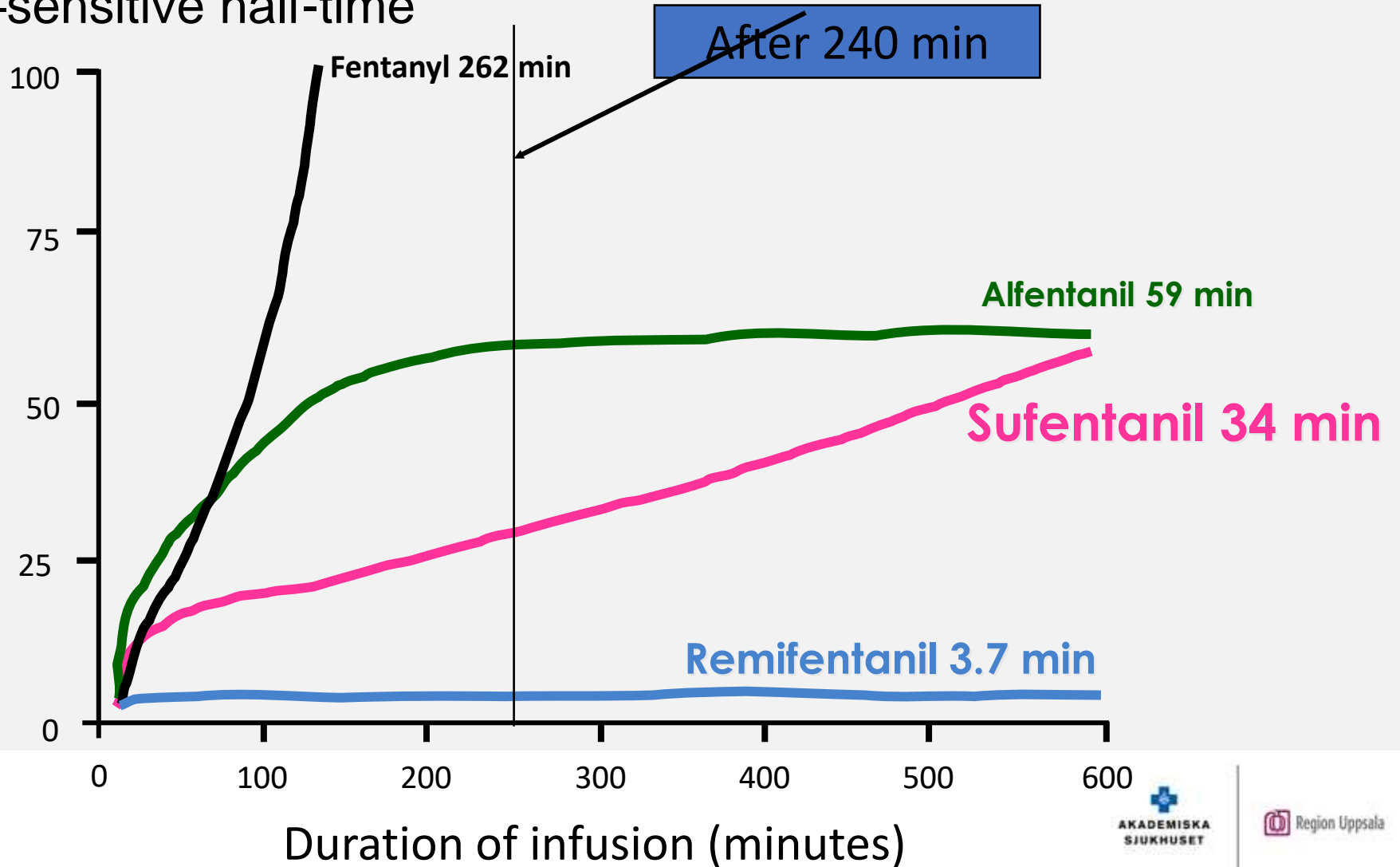
Effect-site concentration time course after a bolus dose



Plasmakoncentration efter infusion

Context –sensitive half-time

Time to 50% drop in concentration at effect site (minutes)



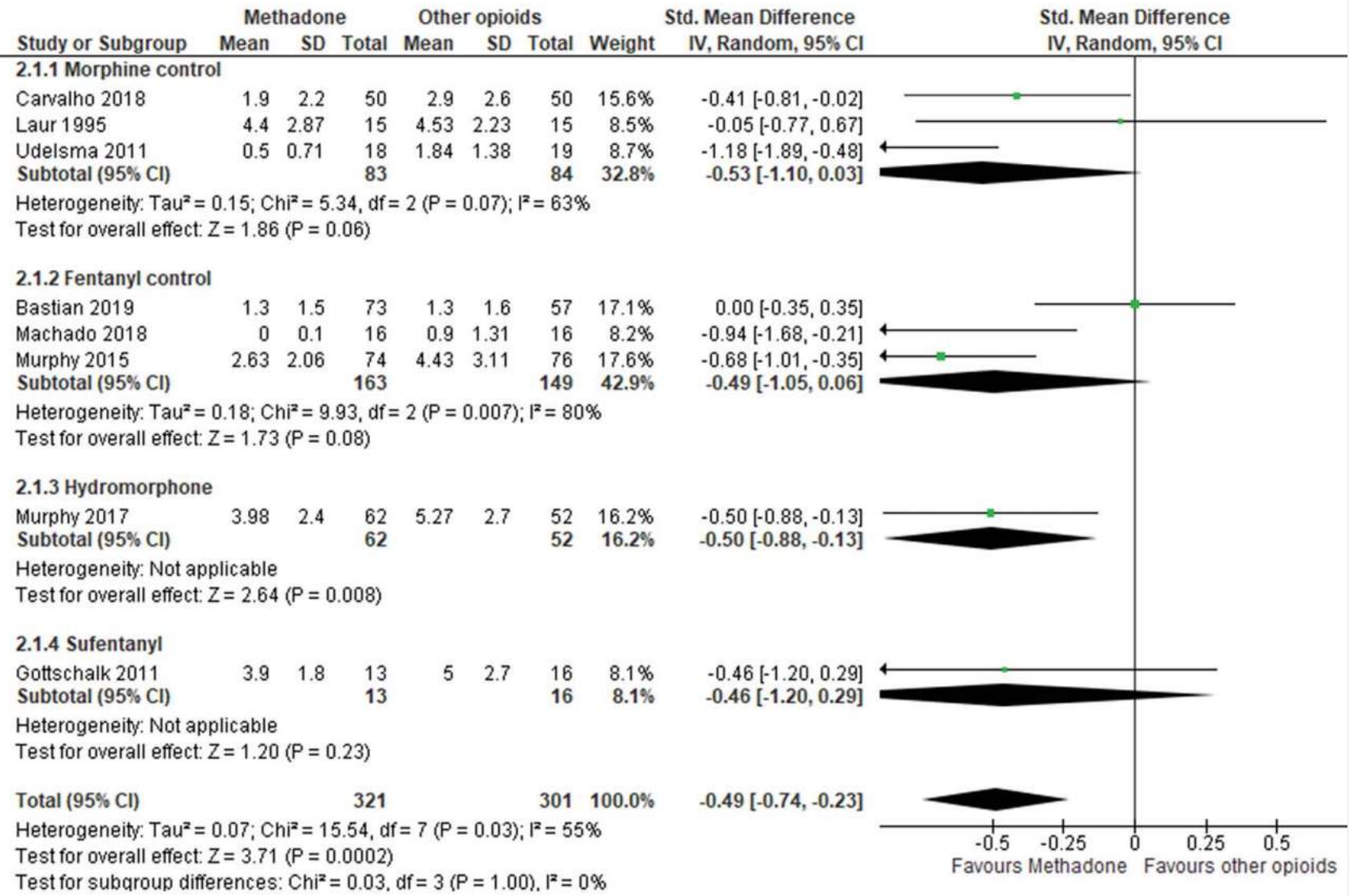
TIVA vs sevofluran för anestesi vid brännskada

	ASA score	RBC units	Plasma units	Platelet 6-packs	Pressors
TIVA	3.87±0.49	2.0±2.9	0.3±1.0	0.1±0.6	17 (22.7%)
Inhal. Anes.	3.11±0.92	1.0±1.5	0.0±0.0	0.0±0.0	27 (23.9%)
<i>p</i> value	.0000*	.002	.004	.043	.846
Death	8 (17.8%)	3 (4.8%)	.0496*		

Regimen	n	Ketamine mg/kg/h	Methadone mg/kg	Fentanyl mcg/kg/h
KMF	16	8.6 (0.2-28)	0.54 (0.1-0.81)	8.6 (0.2-23)
KM	34	8.3 (0.15-15.5)	0.26 (0.26-1.6)	0
KF	26	5.4 (0.5-1.7)	0	10.3 (1.3-40)
K	8	4.5 (1.8-11)	0	0

Doses given are medians with ranges.

Cancio LC, et al Total intravenous anesthesia for major burn surgery. Int J Burns Trauma. 2013 Apr 18;3(2):108-14.



Forest plot showing the effect of methadone on pain scores at 24 hours

Methadone intraoperative

Pain scores within 24 hours were significantly lower in the methadone group when compared with other opioids

Intraoperative methadone administration and postoperative pain control: a systematic review and meta-analysis

Ryan S. D'Souza, Carmelina Gurrieri, Rebecca L. Johnson, Nafisseh Warner, Erica Wittwer*

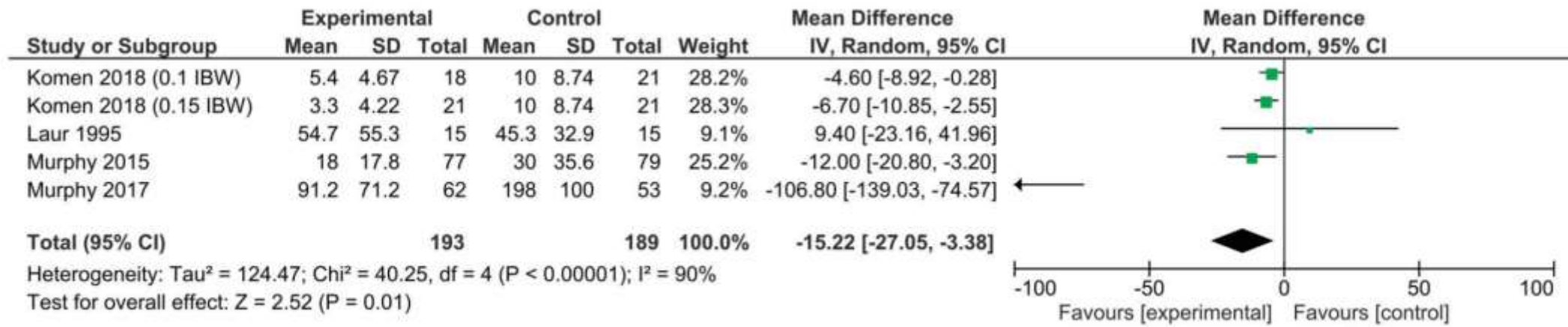


Figure 3. Forest plot diagram showing the postoperative opioid consumption (OME) in surgical patients who received intraoperative methadone vs another short-duration opioid. OME, oral morphine equivalent.



Ketamin på IVA

Indication	Included Doses	Relative Safety
Subdissociative pain (18–24)	<p>“Weight-based”: 0.1–0.5 mg/kg IV over 3–5 min</p> <p>“Fixed dose”: 15 mg IV followed by 20 mg infusion over 60 min</p>	More adverse effects were reported in ketamine group (fatigue, dizziness, nausea, feelings of unreality)
Adjunctive analgosedation in mechanical ventilation (29–31)	0.06 to 0.94 mg/kg/hr continuous infusion	<p>Well tolerated (8% experienced adverse effects requiring discontinuation of ketamine)</p> <p>Significant increase in median heart rate for ketamine group</p>
Status asthmaticus (32)	0.1 mg/kg IV bolus over 5 min, followed by 0.5 mg/kg/hr continuous infusion	Numerically higher rate of adverse effects (17.4% vs 4.8%, respectively; $p = 0.1880$) and hospital admissions (87% vs 66.7%, respectively; $p = 0.1088$) with ketamine compared with standard therapy alone, although not statistically significant findings
Alcohol withdrawal (34–36)	<p>0.15 to 3 mg/kg/hr continuous infusion</p> <p>± 0.3 mg/kg initial IV bolus</p>	Well tolerated (no patients experienced adverse effects requiring discontinuation of ketamine or major medical intervention)
Status epilepticus (39)	<p>0.05 to 10 mg/kg/hr continuous infusion</p> <p>± 1.5 mg/kg initial IV bolus</p>	7% experienced adverse effects requiring discontinuation (arrhythmias and infusion-related reactions)
Agitation/excited delirium (44–49)	<p>3–5 mg/kg intramuscular</p> <p>2 mg/kg IV bolus</p> <p>0.25–0.5 mg/kg IV bolus, followed by 1–2 mg/kg/hr IV continuous infusion</p>	<p>High rate of intubation in some studies (7–63%)</p> <p>Other complications included hypersalivation (18–38%), emergence reaction (4–10%), laryngospasm (4–5%), and vomiting (0–6%)</p>

Hurth P , et al. The Reemergence of Ketamine for Treatment in Critically Ill Adults Kimberly Crit Care Med 2020; 48:899–911

Behandling av neuropatisk smärta

Perspective

PAIN[®]

Acute neuropathic pain: equivalent or different to chronic neuropathic pain? A call for gathering of scientifically based information on acute neuropathic pain

Per Hansson^{a,b,*}, Ralf Baron^c, Audun Stubhaug^d

Descenderande facilitering-antidepressiva,
opioider

Smärta vid brännskadade patienter som ligger på BRIVA

- **50-70% patienter upplever måttlig till svår smärta**
- **Mer än halva tiden på IVA i vila**

(Changues 2007, Payen 2007, Griffiths 2013, Schelling 1998, 2003, Galinas 2007, Robeida 2016)

- **86% brännskadade patienter upplever svåra smärtor vid olika procedurer**

(Hoffman 2011)

Smärta vid brännskada

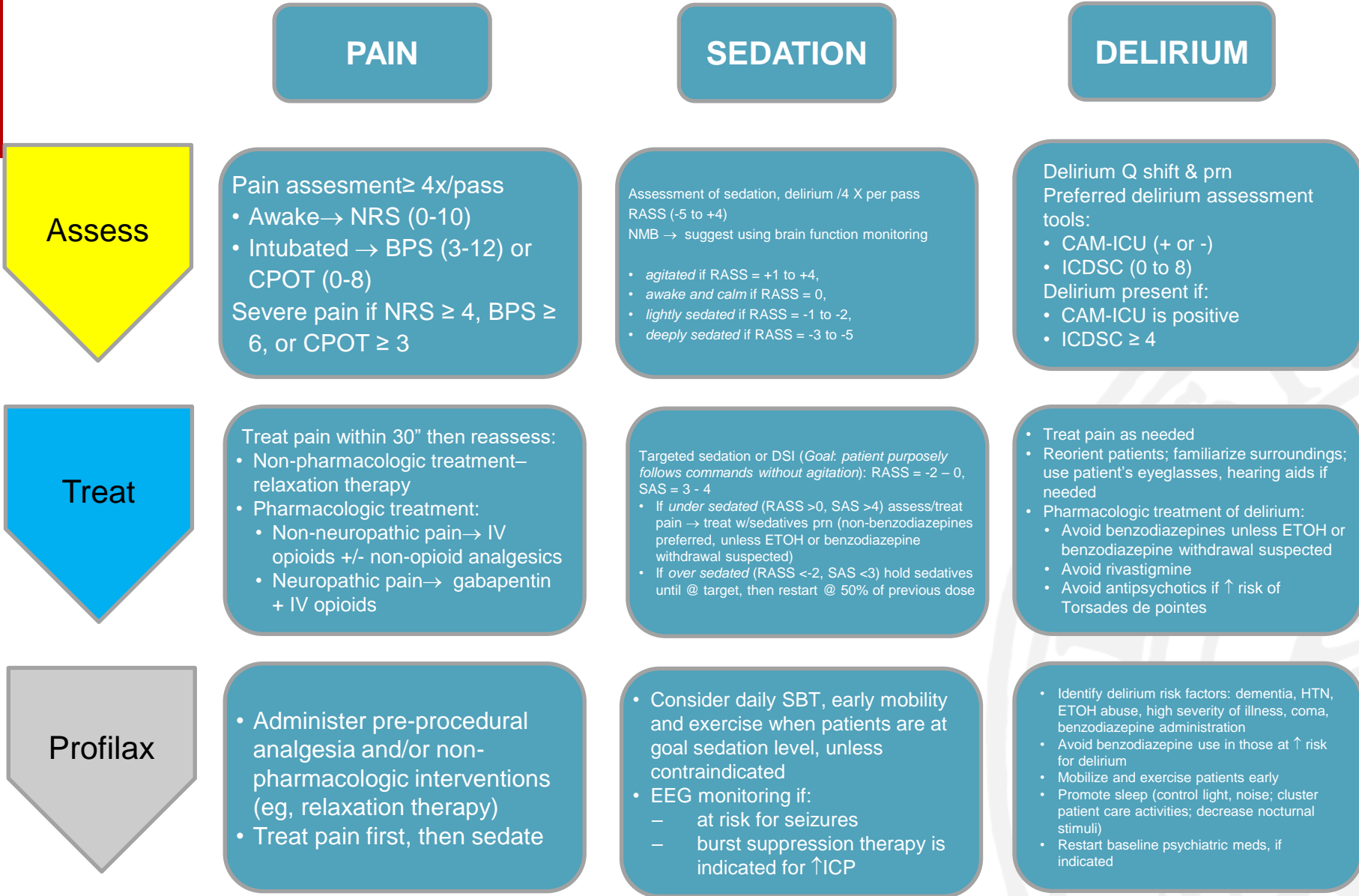
- 1. Nociceptiv inflammatorisk
- 2. Neuropatisk smärta
- 3. Central sensitisering

Blandad etiologi

1. Akut patologiskt trauma
2. Komorbiditet-artrit, MSK
3. Imobilitet
4. Medicinsk utrustning (iv, A-nål etc)
5. Procedurell smärta (sugning, omläggning)

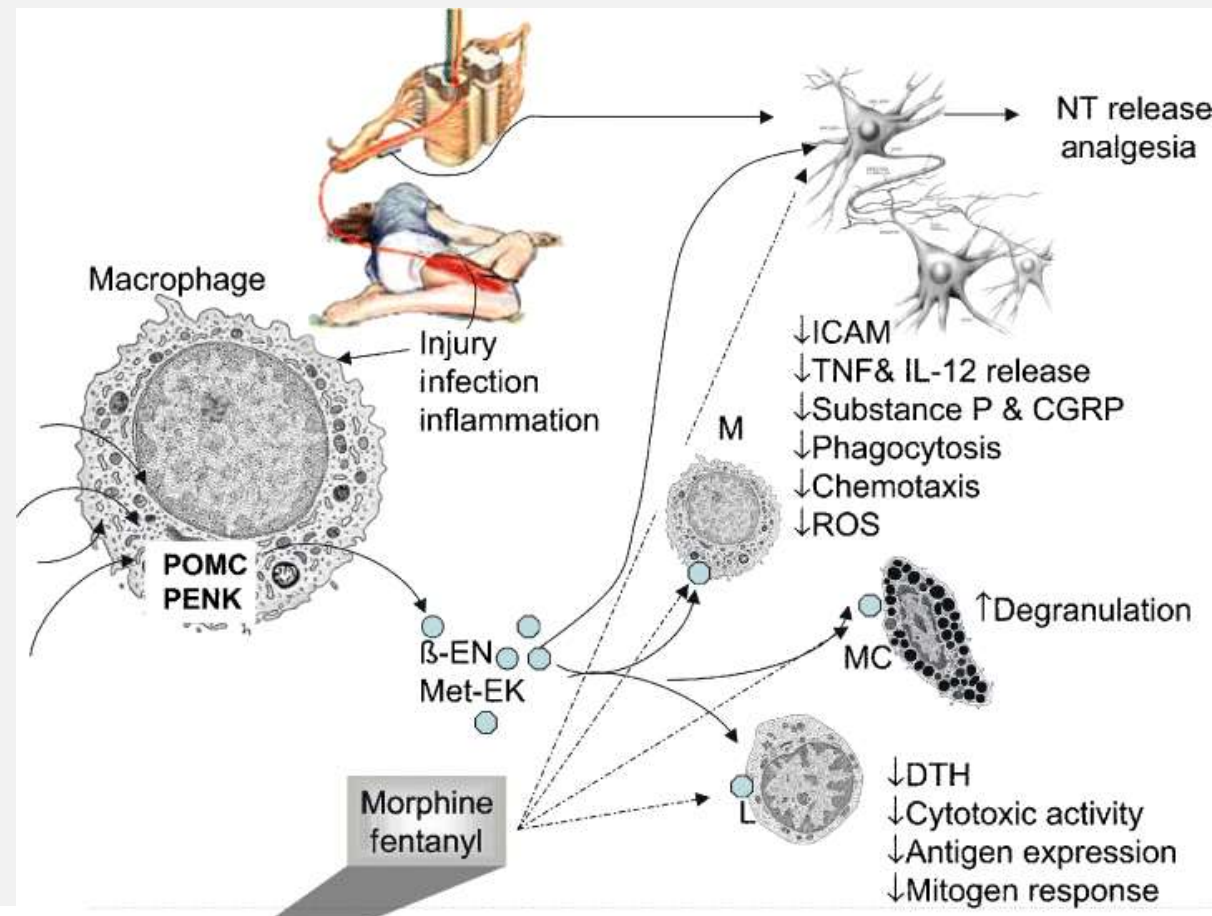
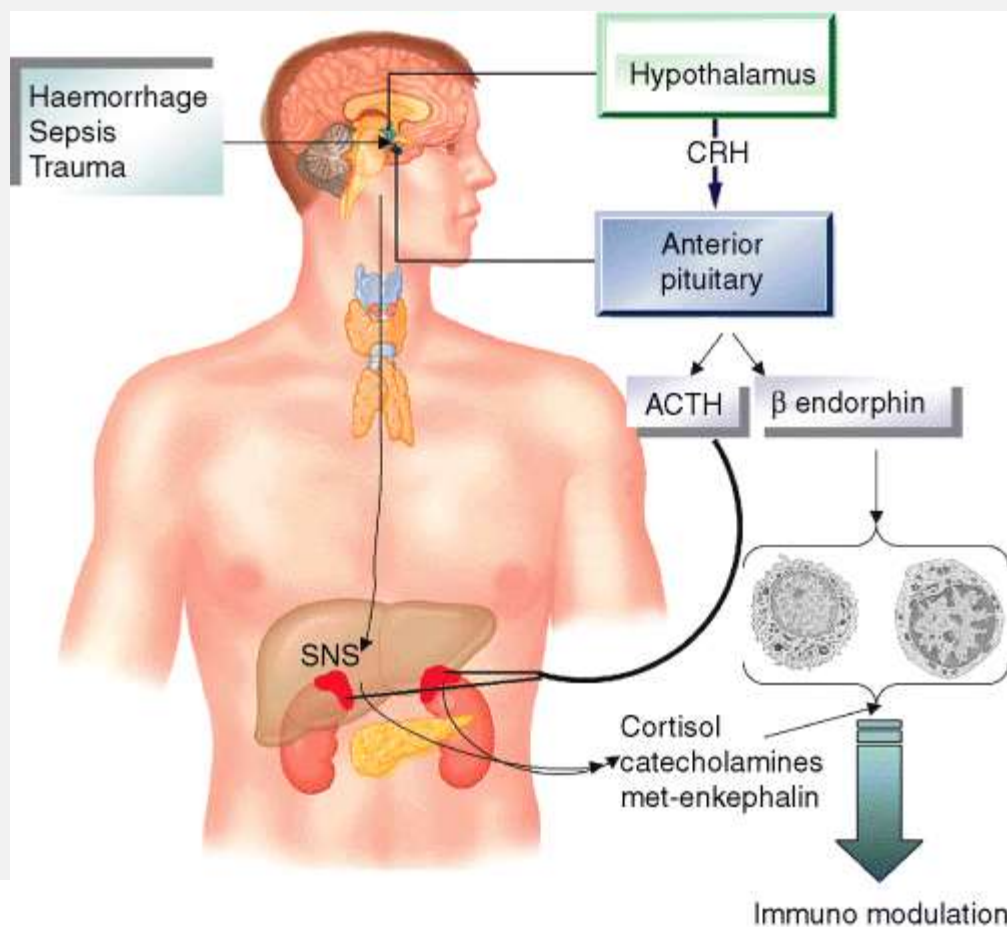


Protocol IPAD



Aktivering av opioidsystem med stress

Opioider och immunitet



P Molina JIM 2006; 259: 138-154

Opioider och immunitet

- **Immundepression pga höga opioiddoserna**
- Opioider främjar potentiellt tumörtillväxt och metastaser inklusive även tumörcellers aggressivitet och angiogenes.
- Opioidmissbruk är korrelerat med hög risk för bakteriella infektioner (mjukvävnad, andningsvägar, endovaskulära, muskuloskeletala infektioner)

(Sabita Roy J Neuroimmune Pharmacol 2011 ; 6(4): 442–465)

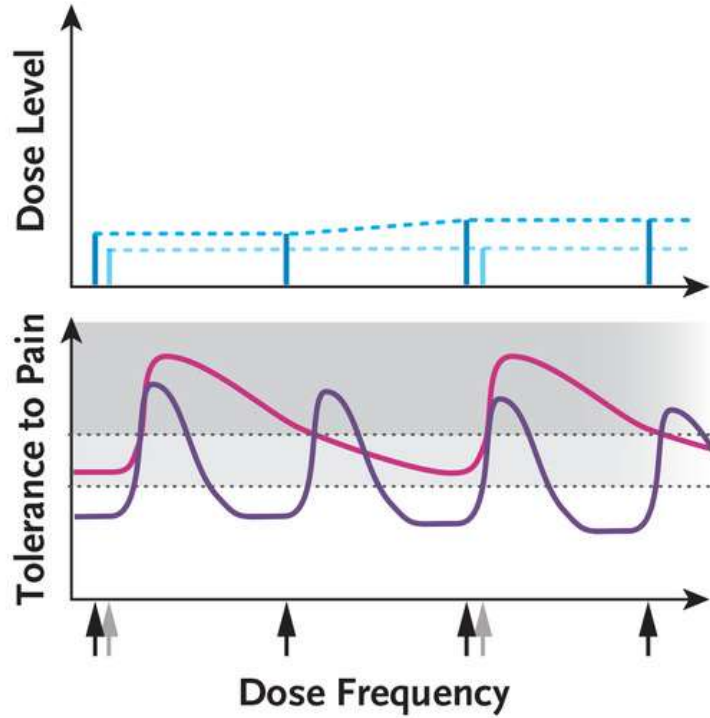
- **Opioidexacerbation av sepsis**

(Opioid Exacerbation of Grampositive sepsis, induced by Gut Microbial Modulation, is Rescued by IL-17A Neutralization Men J Nature Scientific Reports 2015 5:10918)

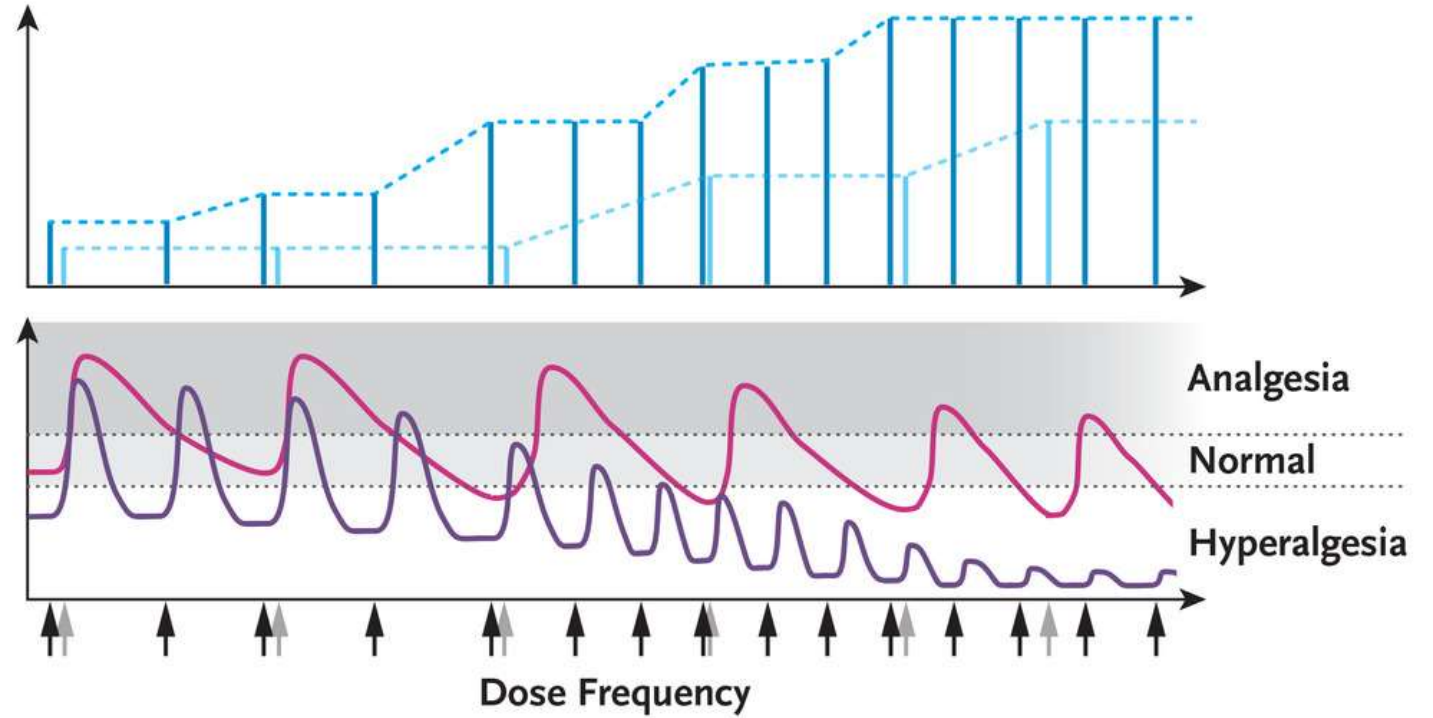
- **Opioidabstinens orsakar immunosuppression**

Opioider och neuroinflammation

A Short-Term Treatment



B Long-Term Treatment



↑ Typical dose level and frequency
↑ Dose level and frequency in cases of injury or inflammation

— Typical dose
— Dose in cases of injury or inflammation

— Typical tolerance to pain
— Pain tolerance in cases of injury or inflammation

Strategier för att förebygga opioid tolerans och opioidinducerad hyperalgesia

- **Lämplig användning av opioider**
- **Använd giltiga bedömningskalor före, under och efter användning av opioider**
- **Användning av intermittent infusionsterapi (po. Eller i.v.) när det är möjligt**
- **Användning av kortvarig remifentanil (förutom skallskada, CNS trauma)**
- **Minimal användning av bensodiazepiner (pga delirium och potentiell opioidinducerad hyperalgesi)**
- **Undvik dosökning (använd icke opioid smärtstillande läkemedel-adjuvans)**
- **Använd Metadon för att undvika tolerans**

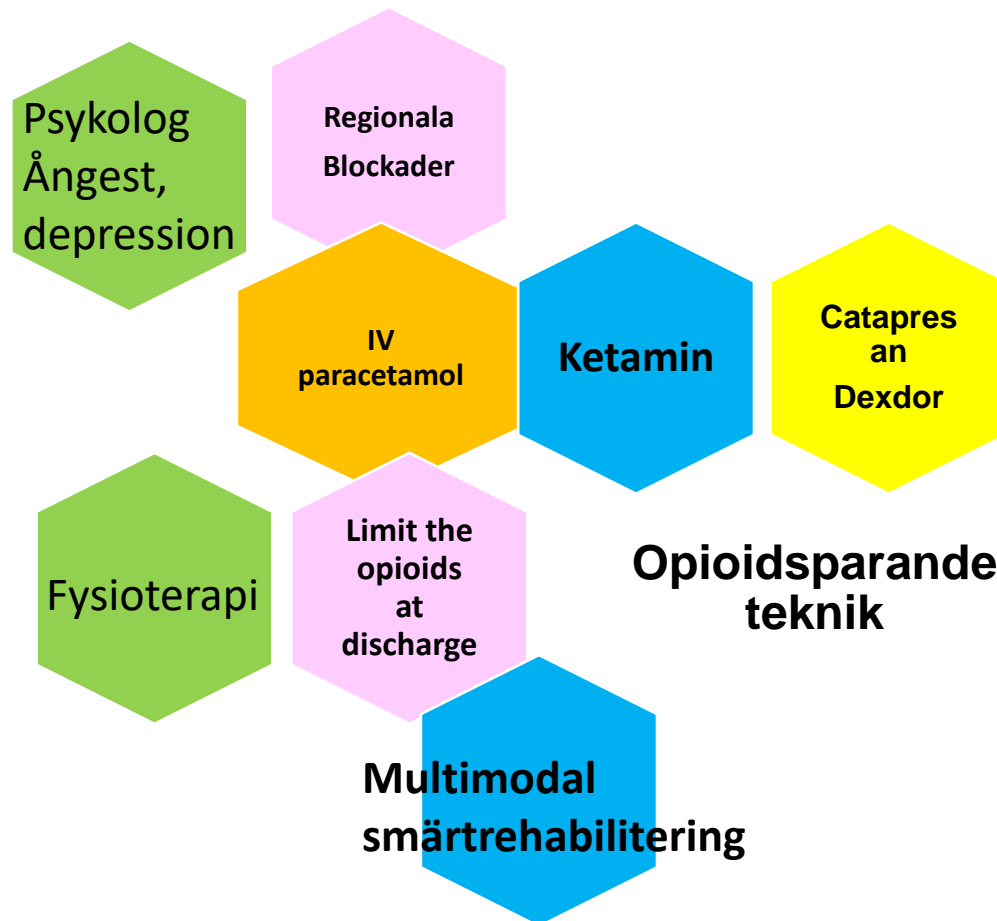
N Engl J Med 2019; 380:365-378



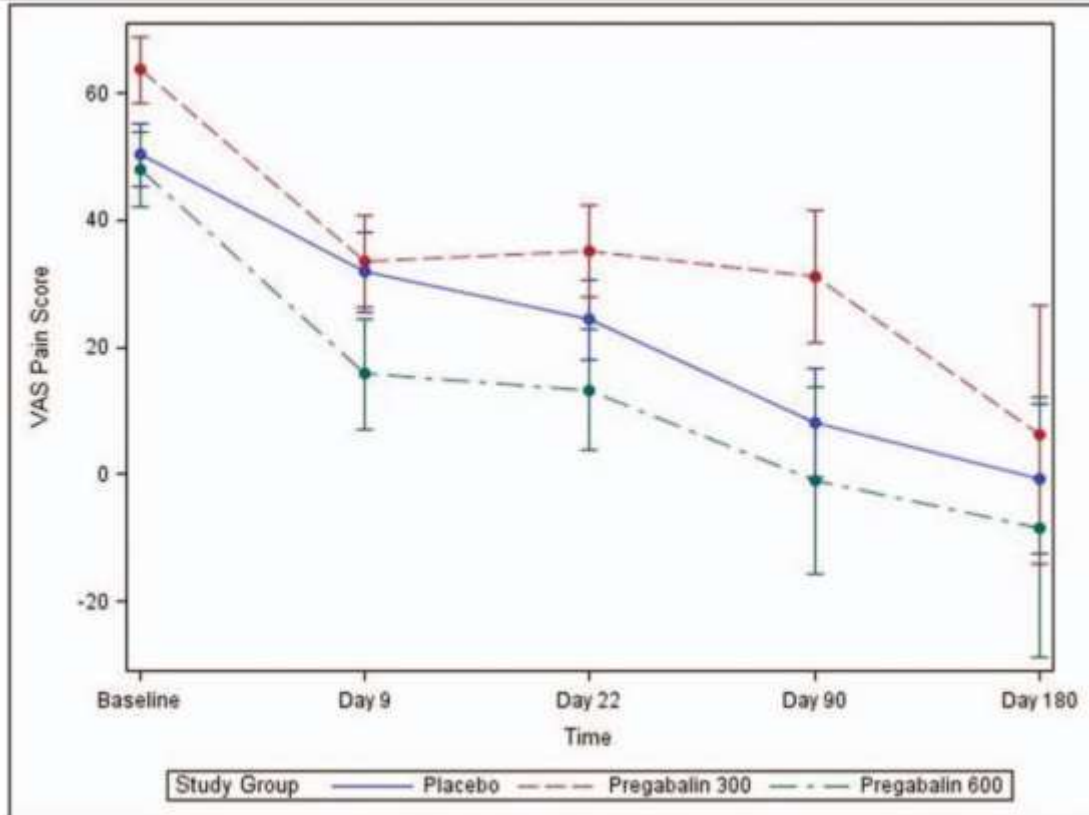
Varje patient med brännskada är en
kandidat för multimodal analgesi

Strategier för multimodal analgesi

Opioider ska sättas ut vid utskrivning



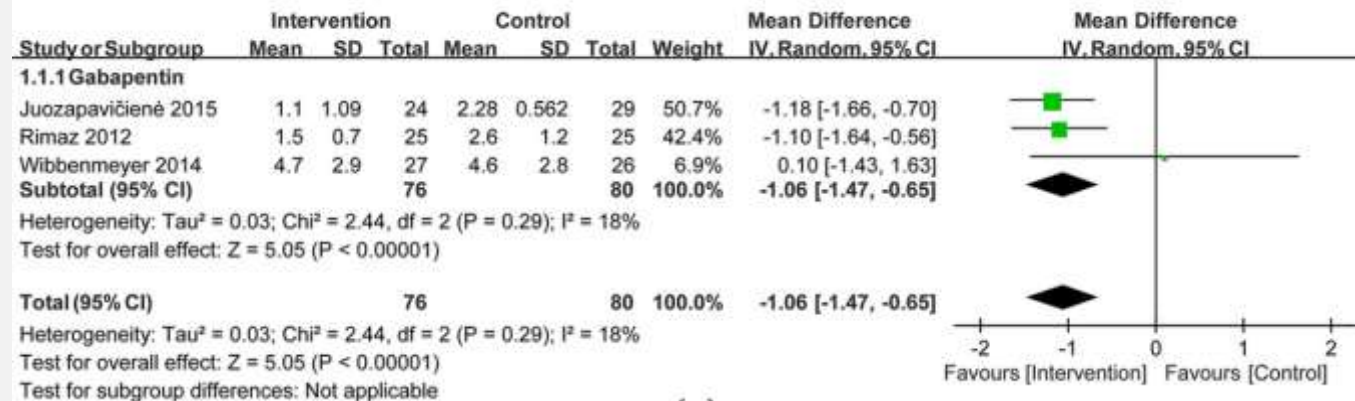
Gabapentinoider vid smärtbehandling av BRIVA patienter



ANESTHESIOLOGY

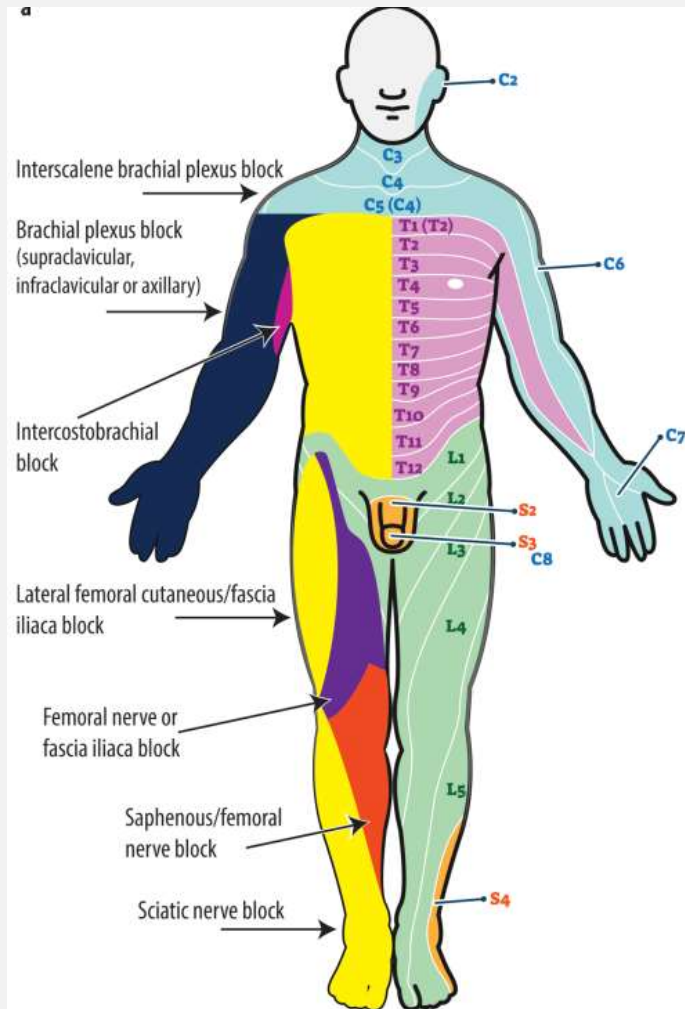
Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain

Chiang LJ, et al. Effectiveness and Adverse Events of Gabapentinoids as Analgesics for Patients with Burn Injuries: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. J Clin Med. 2023 Jul 31;12(15):5042.

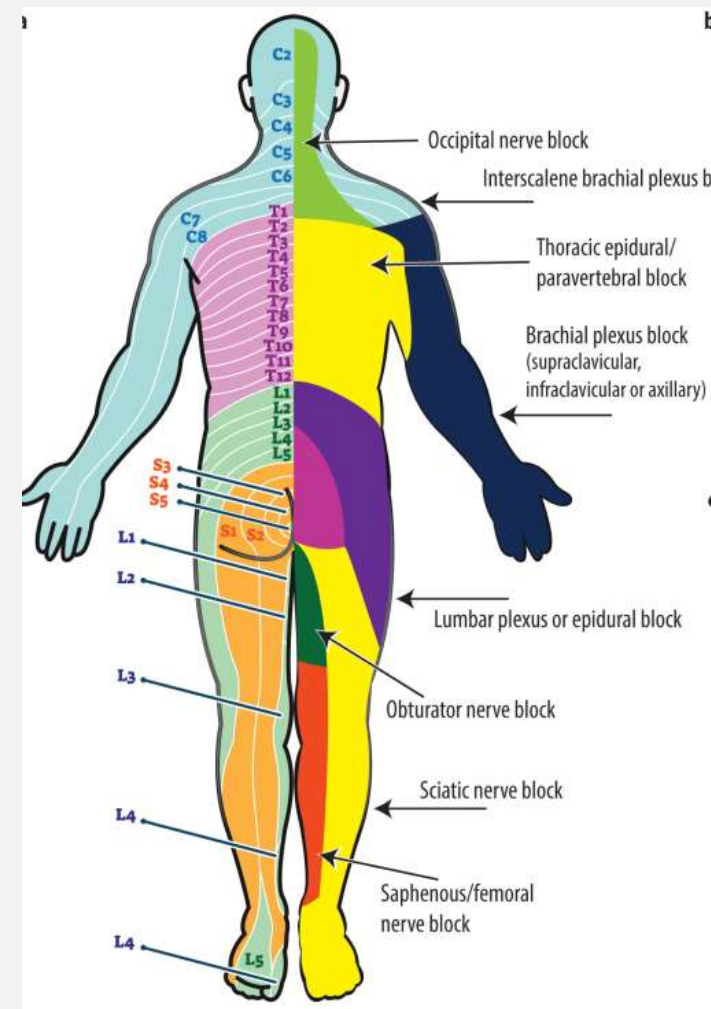


Jones LM, et al: Pregabalin in the reduction of pain and opioid consumption after burn injuries: A preliminary, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Medicine (Baltimore). 2019 May;98(18):e15343

Regional analgesia

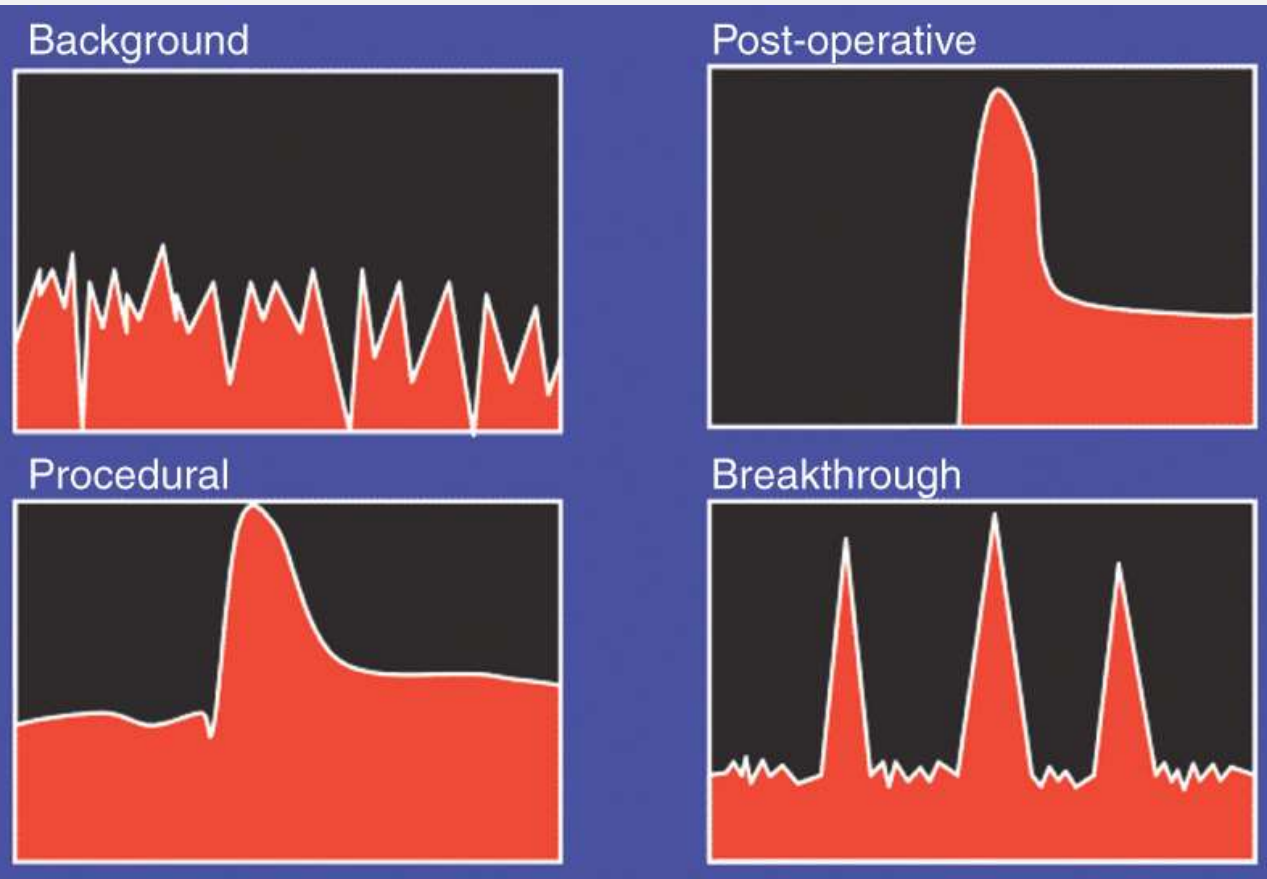


Anterior dermatomes, peripheral nerve supply and relevant nerve blocks



Posterior dermatomes, peripheral nerve supply and relevant nerve blocks

Analgesia vid omläggning/andra procedurer



© 2007 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Övervakning av vitala tecken
Kontrollera svår akut smärta på grund av nociception (inflammatoriskt svar) under omläggning genom att titrera analgesi efter patientens individuella behov
Undvik översedering under omläggning
Undvik långvarig fasta när det är möjligt eftersom adekvat näring och hydrering är avgörande för läkningsprocessen.

Virtual reality



© 2007 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

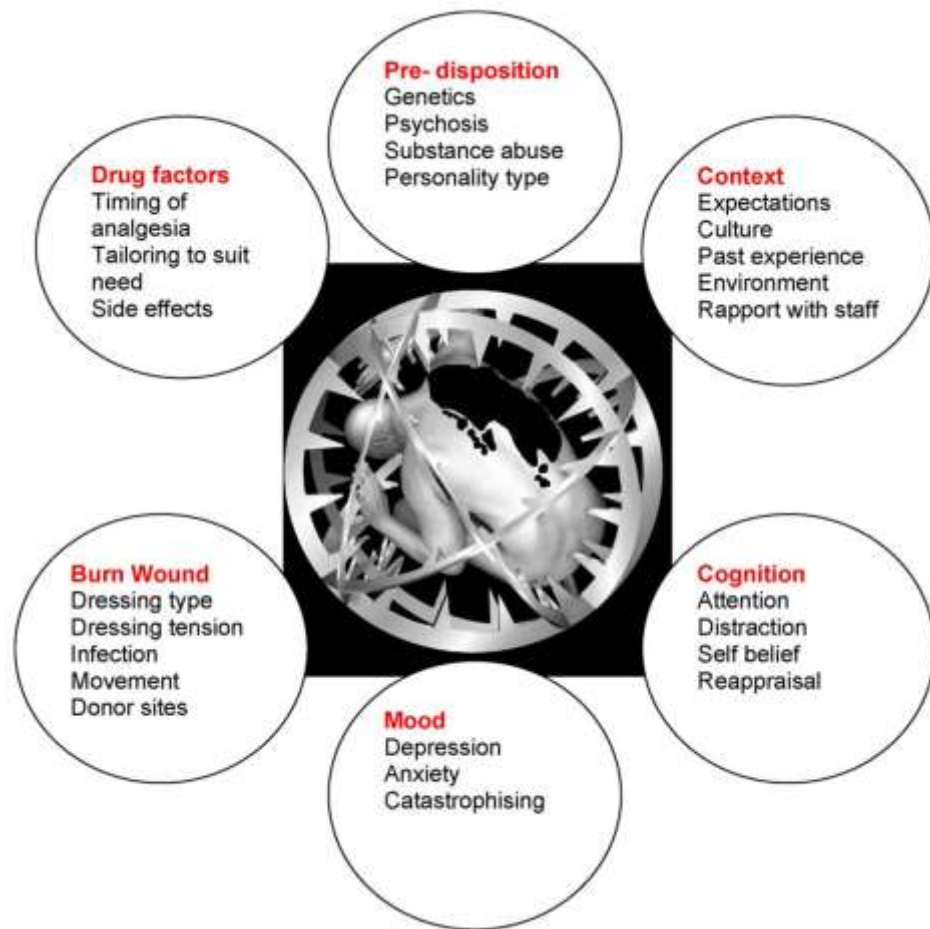


© 2007 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Screenshot from SnowWorld VR software used during burn wound dressing.

(Image by Ari Hollander and Howard Rose, copyright Hunter Hoffman, University of Washington, www.vrpain.com).

Faktorer som påverkar smärta hos patienter med brännskador



- Akut till kronisk?
- Långtid på sjukhuset
- Opioid användning innan brännskada är prediktor för kronisk opioid användning efter utskrivning
- Den intialla opioiddosen är inte prediktor för opioid vid utskrivning
- Komorbiditet
- PTSD, Ångest, Depression
- Kognitiv påverkan

Jaffe 2017

Hayhurst 2018

Critical Care Survivorship

Post Intensive Care Syndrome PICS

- Kronisk smärta, fördröjd sårhäkning
- Fysiska konsekvenser-lungkomplikationer, neuromuskulära, ADL
- Kognitiva konsekvenser-koncentrationsförmåga, minne, perception
- Psykologiska konsekvenser-depression, ångest, PTSD

Table 3 – Adjusted relative rates in mental illness and healthcare utilization among burn cases versus matched controls in the 2 years before and after index date (burn).^a


Outcomes	2-year prior to burn relative rate (95% CI)	Pre-post period × group interaction (p-value)	2-year after burn relative rate (95% CI)
<i>Mental illness</i>			
Depression	2.15 (1.43–3.26)	0.32	1.69 (1.08–2.64)
Anxiety	1.51 (0.97–2.34)	0.36	1.18 (0.78–1.78)
Substance use disorder	2.59 (1.33–5.04)	0.09	4.61 (2.46–8.63)
Any mental illness	1.47 (1.07–2.03)	0.85	1.52 (1.16–1.99)
<i>Healthcare utilization</i>			
Physician visit for mental illness	1.48 (1.08–2.04)	0.88	1.52 (1.16–1.99)
Psychiatrist visit for mental illness	3.32 (1.78–6.18)	0.28	4.85 (2.81–8.36)
Physician visit for physical illness	1.09 (0.82–1.46)	0.15	1.31 (1.05–1.62)
Physician visit for any reason	1.11 (1.07–1.15)	0.89	1.11 (1.07–1.16)
Hospitalization for mental illness	3.78 (1.20–11.97)	0.19	10.60 (3.25–34.33)
Hospitalization for physical illness	2.62 (1.51–4.55)	0.53	3.10 (1.79–5.36)
Hospitalization for any reason	2.22 (1.68–2.92)	0.13	2.92 (2.18–3.90)

^a Adjusted for age, gender, income, area of residence and TBSA of burn.

PAIN[®]

A new way of thinking about pains

John D. Loeser



“The proper management of pain remains, after all, the most important obligation, the main objective, and the crowning achievement of every physician.”

J.J. Bonica





That`s all Folks!

Långvarig smärta

Nociceptiv smärta

- Axlar 22%-50% (6 månader efter IVA)
- Nedre extremiteten (9%), övre (6%)
- Ryggsmärta 5%
- Abdomen 4% Pelvis 3%

(Choiniere 2014, Gustafson 2018)

Neuropatisk smärta

- Critical Illness Neuropathy
- QST 47% tunnfiber neuropati (6-12 månader)

Skorna 2015, Baumbach 2017