

# The quest for the origin and prevention of postoperative myalgia following succinylcholine : new insights in an old problem

Citation for published version (APA):

Schreiber, J-U. (2010). *The quest for the origin and prevention of postoperative myalgia following succinylcholine : new insights in an old problem*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20100702js>

## Document status and date:

Published: 01/01/2010

## DOI:

[10.26481/dis.20100702js](https://doi.org/10.26481/dis.20100702js)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 29 Mar. 2023

# Chapter 9

## Summary

The depolarizing neuromuscular blocking agent succinylcholine was introduced in 1952 into clinical practice. Despite its high rate of possible adverse effects the agent has become very popular in clinical anaesthesia due to its unique pharmacological properties such as rapid onset and offset. Like every drug, succinylcholine has side effects. Some of the known side effects of the agent might be life threatening such as malignant hyperthermia or bradycardia. Others are relatively minor but may cause discomfort to the patient such as postoperative myalgia (POM) which is associated with the use of succinylcholine and may last for several days.

Many efforts were undertaken in the prevention of POM since the introduction of succinylcholine and several techniques were tested regarding their efficacy. Most of these were pharmacological pretreatments with different agents such as non-depolarizing neuromuscular blockers. However, none of the tested techniques seems to be completely reliable in the prevention of POM. One of the difficulties in finding an optimal prevention might be that there is still a lack of knowledge about the aetiology of POM.

Therefore, one of the aims of this thesis was to find some new insights in the aetiology of POM investigating the hypothesis of an inflammatory reaction that possibly contributes to myalgia. Further, the efficacy and side effects of different pretreatment regimens were analysed and the effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on POM was tested.

**Chapter 1** introduces the problem of postoperative myalgia following succinylcholine. It briefly describes the history of succinylcholine in clinical anaesthesia. Further, several hypotheses over the aetiology of succinylcholine-associated myalgia and different strategies in its prevention are reflected.

**Chapter 2** gives a general overview about the physiology and pharmacology of the neuromuscular junction. All neuromuscular blocking agents that are currently in use are discussed with their pharmacological properties and possible side effects. In a second part the various techniques of neuromuscular monitoring are described in detail. The chapter offers information about devices, stimulation patterns, and recent recommendations about the use of neuromuscular monitoring.

The basic incidence of POM in outpatients at the institution where all of the clinical trials in this thesis took place (University Hospital of the Saarland, Homburg, Germany) was estimated in a study that is presented in **chapter 3**. 120 patients were tested with three different regimens for neuromuscular blockade in a randomized controlled trial. The three regimens of neuromuscular block for

intubation included either the non-depolarizing agent rocuronium or the depolarizing agent succinylcholine. The third group of patients received succinylcholine after a precurarization dose of rocuronium ( $0.1 * ED_{95}$ ). All other anaesthetic conditions were standardized. Myalgia was assessed in all patients over 24 hours. There was no significant difference in the incidence of myalgia between the three groups. Moreover, the precurarization regimen led to an increased count of side effects such as heavy eyelids, diplopia, and difficulty in swallowing. Thus, routine precurarization in outpatients might be questionable.

In **chapter 4** the hypothesis if an underlying inflammation may contribute to succinylcholine-associated myalgia was tested. Therefore, 64 patients scheduled for ENT-surgery were included in a randomized controlled trial. The patients were randomized into two groups; group one received an anaesthetic pretreatment with dexamethasone 8 mg and group two a pretreatment with saline in a double blinded manner. The saline group underwent an additional subgroup randomization. Interleukin-6 which is a pro-inflammatory cytokine was estimated in the ten patients of this subgroup at different times of the perioperative period. Anaesthetic regimen included succinylcholine and was standardized in all patients. The incidence of POM was estimated in all patients over 72 hours postoperatively. Dexamethasone-pretreatment did not influence the incidence of POM significantly. In the subgroup no correlation between POM and an increase of plasma interleukin-6 concentrations was found. This led to the conclusion that there is no evidence for an inflammatory origin of succinylcholine-associated myalgia.

**Chapter 5** describes a trial that investigates a side effect of rocuronium. Even in a small precurarization dose of  $0.1 * ED_{95}$  rocuronium may cause injection pain. The hypothesis was tested whether gender may influence the pain perception on a subparalyzing dose of rocuronium. 120 patients (60 women and 60 men) were included in the study. 80 (40 women and 40 men) of them received a subparalyzing dose of rocuronium following a randomization scheme. All others received saline for control. The main endpoints were pain on injection, thrombophlebitis, and other signs of local irritation. Women reported significantly more pain on injection even of a subparalyzing dose of rocuronium which might be taken as additional evidence in a gender-related difference in pain perception.

Since the introduction of succinylcholine a great variety of pretreatment strategies were tested on the efficacy. **Chapter 6** contains a meta-analysis that was done in accordance to current standards in evidence based medicine (QUORUM statement). The efficacy of different pretreatments in the prevention of

succinylcholine-associated myalgia and fasciculations was calculated based on the results of 52 randomized controlled trials with 5318 patients. Non-depolarizing neuromuscular blockers, lidocaine, and magnesium were efficient in preventing fasciculations with a calculated number-needed-to-treat of 1.2-2.5. Myalgia after 24 hours postoperatively was best prevented by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), lidocaine, and rocuronium with a number-needed-to-treat of 2.5-3. There was a dose-dependent risk of side effects such as blurred vision, diplopia, heavy eyelids, and difficulty in swallowing if neuromuscular blocking agents were used for pretreatment. Furthermore, there was evidence that myalgia was less if a dose of 1.5 mg kg<sup>-1</sup> succinylcholine was used (instead of 1 mg kg<sup>-1</sup>). Thus, myalgia may best be prevented with muscle relaxants, lidocaine, or non-steroidal antiinflammatory drugs. The risk of potentially serious adverse events with muscle relaxants is not negligible. Data that allow for a risk-benefit assessment were lacking for other drugs.

Due to the fact that NSAID were found efficient in the previous meta-analysis a follow-up trial was established to test the effect of a selective cyclooxygenase 2-inhibitor on POM. The results of this randomized controlled trial that included 67 patients are described in **chapter 7**. Non-selective NSAID may increase the risk of blood loss in the perioperative period; a side effect that should not be observed following a selective cyclooxygenase 2-inhibitor. Parecoxib was chosen as the testing drug. In contrast to the results of the previous meta-analysis parecoxib was not clinically efficient in the prevention of POM with a calculated number-needed-to-treat of 9. Further, no significant decrease in the impairment of activity due to POM was found in patients who were pretreated with parecoxib. Moreover, the use of cyclooxygenase 2-inhibitors in the prevention of a comparably minor problem such as POM remains questionable in the light of possible cardiovascular side effects which were associated with this class of agents.

**Chapter 8** is the final one which highlights the main results of this thesis. The impact of recent developments in clinical anaesthesia such as the introduction of new agents and its relevance on the future use of succinylcholine are discussed. However, a successor of succinylcholine with a comparable pharmacological profile has not been found yet. Moreover, the exact pathogenesis remains unclear and is not fully understood. Therefore, no optimal pretreatment or treatments of succinylcholine-associated myalgia are available. This emphasizes the necessity for future research on succinylcholine-associated myalgia.

## Samenvatting

De depolariserende spierverslapper succinylcholine werd geïntroduceerd in 1952 in de klinische praktijk. Ondanks de hoge waarschijnlijkheid van mogelijke negatieve effecten van deze substantie is hij zeer populair geworden in de klinische anesthesie, vanwege zijn unieke farmacologische eigenschappen zoals snelle onset en offset. Succinylcholine heeft bijwerkingen zoals elk ander geneesmiddel. Enkele van de bekende bijwerkingen van de agent zijn mogelijk levensbedreigend zoals bijvoorbeeld maligne hyperthermie of bradycardie. Andere geassocieerde bijwerkingen zijn relatief ongevaarlijk, maar leiden tot ongemak voor de patiënt, zoals postoperatieve spierpijn (POM). POM kan een week duren.

Sinds de invoering van succinylcholine werden een groot aantal onderzoeken verricht over de preventie van POM en verschillende technieken werden getest met betrekking tot hun effectiviteit. De meeste van deze waren farmacologische voorbehandelingen met verschillende middelen, zoals niet-depolariserende spierverslappers. Echter, geen van de beproefde technieken lijkt volledig betrouwbaar in de preventie van POM. Een van de moeilijkheden bij het vinden van een optimale preventie zou kunnen zijn dat er nog steeds een gebrek aan kennis is over de etiologie van POM.

Een van de doelstellingen van dit proefschrift was een aantal nieuwe inzichten in de etiologie van POM te vinden, met name het onderzoek naar de hypothese van een ontstekingsreactie die mogelijk bijdraagt aan de spierpijn. Verder werden de werkzaamheid en bijwerkingen van verschillende preventieve behandelingsschema's geanalyseerd en het effect van cyclooxygenase-2-remmers op POM werd getest.

**Hoofdstuk 1** introduceert het probleem van postoperatieve spierpijn na succinylcholine. Het beschrijft de geschiedenis van succinylcholine in de klinische anesthesie. Verder werden er een aantal hypothesen over de etiologie van succinylcholine-geassocieerde spierpijn en verschillende strategieën in de preventie van POM behandeld.

**Hoofdstuk 2** geeft een algemeen overzicht over de fysiologie en farmacologie van de neuromusculaire junctie. Alle spierverslappers die momenteel klinisch in gebruik zijn worden besproken met hun farmacologische eigenschappen en mogelijke bijwerkingen. In een tweede deel werden verschillende technieken van de neuromusculaire bewaking gedetailleerd beschreven. Het hoofdstuk biedt informatie over apparaten, stimulatie technieken, en de recente aanbevelingen over het gebruik van de neuromusculaire bewaking.

De incidentie van POM bij poliklinische patiënten in de instelling waar alle klinische studies in dit proefschrift hebben plaatsgevonden (Universitair Ziekenhuis Saarland, Homburg, Duitsland) werd bepaald door een studie die wordt gepresenteerd in **hoofdstuk 3**. 120 patiënten werden getest met drie verschillende regimes voor spierverslapping in een gerandomiseerde en gecontroleerde trial. De drie regimes van de neuromusculaire blokkade voor intubatie bevatte de niet-depolariserende agent rocuronium of de depolariserende agent succinylcholine. De derde groep patiënten kreeg succinylcholine na een precurarisatie dosis rocuronium ( $0,1 * ED_{95}$ ). Alle andere voorwaarden waren gestandaardiseerd. Myalgie werd onderzocht bij alle patiënten gedurende 24 uur. Er was geen significant verschil in de incidentie van spierpijn tussen de drie groepen. Bovendien leidde de precurarisatie regime tot een verhoogd incidentie van bijwerkingen zoals zware oogleden, diplopie, en moeite met slikken. Concluderend lijkt routine precurarisatie bij poliklinische patiënten twijfelachtig.

In **hoofdstuk 4** werd de hypothese getest of een onderliggende ontsteking kan bijdragen tot succinylcholine-geassocieerde spierpijn. Daarom werden 64 elective KNO-patiënten opgenomen in een gerandomiseerde gecontroleerde trial. De patiënten werden gerandomiseerd in twee groepen. Een groep kreeg een preoperatief voorbehandeling met dexamethason 8 mg en groep twee een voorbehandeling met zout (controle) op een dubbel blinde manier. De controle groep onderging een extra subgroep randomisatie. De pro-inflammatoire cytokine interleukine-6 werd bepaald in de tien patiënten van deze subgroep op verschillende tijdstippen van de postoperative periode. Het anesthesie regime was gestandaardiseerd bij alle patiënten. De postoperatieve incidentie van de POM werd geëvalueerd voor 72 uur. Dexamethason-voorbehandeling had geen

significante invloed op de incidentie van POM. In de subgroep werd er geen correlatie tussen POM en een toename van de plasma concentraties van interleukine-6 gevonden. Dit leidde tot de conclusie dat er geen aanwijzingen voor een ontstekingsreactie als oorsprong van succinylcholine-geassocieerde spierpijn zijn.

**Hoofdstuk 5** beschrijft een studie die een neveneffect van rocuronium onderzoekt. Zelfs in een klein dosis voor precurarisatie van  $0,1 * ED_{95}$  kan rocuronium injectie pijn veroorzaken. De hypothese werd getest of het geslacht van invloed kunnen zijn op der pijn perceptie na een subparalyserende dosis rocuronium. 120 patiënten (60 vrouwen en 60 mannen) werden opgenomen in de studie. Gerandomiseerd kregen 80 (40 vrouwen en 40 mannen) van hen een subparalyserend dosis rocuronium. Als controle kregen de anderen een zoutoplossing. De voornaamste eindpunten waren pijn bij injectie, tromboflebitis, en andere tekenen van lokale irritatie. Vrouwen meldde significant meer pijn bij injectie zelfs van een subparalyserend dosis rocuronium. Dit resultaat zou als aanvullend bewijs voor geslachtsgerelateerde verschil in pijn perceptie kunnen worden gezien.

Sinds de invoering van succinylcholine werd er een grote verscheidenheid van preventie strategieën getest op de werkzaamheid om succinylcholine-geassocieerde spierpijn te voorkomen. **Hoofdstuk 6** bevat een meta-analyse die werd gedaan in overeenstemming met de huidige normen in de evidence based medicine (QUORUM verklaring). De werkzaamheid van de verschillende voorbehandelingen in de preventie van succinylcholine-geassocieerde spierpijn en fasciculaties werd berekend op basis van de resultaten van 52 gerandomiseerde gecontroleerde studies met in totaal 5318 patiënten. Niet-depolariserende neuromusculaire blokkers, lidocaïne, en magnesium zijn efficiënt in het voorkomen van fasciculaties met een berekende number-needed-to-treat van 1.2-2.5. Spierpijn na 24 uur postoperatief werd het beste voorkomen door niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID), lidocaïne, en rocuronium met een number-needed-to-treat van 2.5-3. Er was een dosis-afhankelijke risico op bijwerkingen zoals wazig zien, diplopie, zware oogleden, en moeite met slikken als neuromusculair blokkerende stoffen werden gebruikt voor de voorbehandeling. Bovendien waren er aanwijzingen dat spierpijn minder was als een dosis van  $1,5 \text{ mg kg}^{-1}$  succinylcholine werd gebruikt (in plaats van  $1 \text{ mg kg}^{-1}$ ). Zo kan spierpijn met spierverslappers, lidocaïne, of niet-steroïde anti-inflammatoire drugs best worden voorkomen. Het risico van potentieel ernstige ongewenste voorvallen met spierverslappers is niet te onderschatten. De ge-



vens die het mogelijk maken om een risico-benefit analyse te maken ontbraken voor andere voorbehandelingen.

Vanwege het feit dat NSAID efficiënt werden gevonden in de vorige meta-analyse, werd een follow-up studie opgezet om het effect van een selectieve cyclooxygenase 2-remmer op POM te onderzoeken. De resultaten van deze gerandomiseerde gecontroleerde studie met 67 geanalyseerde patiënten worden beschreven in hoofdstuk 7. Niet-selectieve NSAID's kunnen het risico van bloedverlies verhogen tijdens de perioperative periode, een bijwerking die na toediening van een selectieve cyclooxygenase 2-remmer niet zou gebeuren. Voor dit onderzoek werd parecoxib gekozen. In tegenstelling tot de resultaten van de vorige meta-analyse was parecoxib klinisch niet efficiënt in de preventie van POM met een berekende number-needed-to-treat van 9. Verder werd geen significante afname van een activiteitsbeperking als gevolg van POM gevonden bij patiënten die een voorbehandeling met parecoxib ontvingen. Bovendien blijft het gebruik van cyclooxygenase-2-remmers in de preventie van een relatief klein probleem, zoals POM bedenkelijk in het licht van mogelijke cardiovasculaire bijwerkingen die werden geassocieerd met deze klasse van agenten.

In de afsluitend **Hoofdstuk 8** worden de belangrijkste resultaten van dit proefschrift samengevat. De impact van de recente ontwikkelingen in de klinische anesthesie, zoals de invoering van nieuwe medicijnen en de relevantie daarvan voor het toekomstige gebruik van succinylcholine worden besproken. Er is echter nog geen opvolger van succinylcholine met een vergelijkbaar farmacologisch profiel gevonden. Bovendien blijft de exacte pathogenese nog niet volledig begrepen. Daarom is er geen optimale voorbehandeling of behandeling van succinylcholine-geassocieerde spierpijn beschikbaar. Dit benadrukt de noodzaak voor toekomstig onderzoek op succinylcholine-geassocieerde spierpijn.