

Uventet lang virkningsvarighed af muskelrelaksantia kan forebygges

Matias Vested Madsen¹, Emilie Øberg², Jacob Rosenberg³ & Mona Ring Gätke¹

STATUSARTIKEL

1) Anæstesiologisk

Afdeling,

Herlev Hospital

2) Anæstesi og

Operationsklinikken,

HovedOrtoCentret,

Rigshospitalet

3) Gastroenheden,

Kirurgisk Sektion,

Herlev Hospital

Ugeskr Læger

2015;177:V04150300

Perifert virkende muskelrelaksantia ophæver muskeltonus, virker refleksdeprimerende og kan under generel anæstesi anvendes til at facilitere trakeal intubation samt forbedre de kirurgiske forhold. Muskelrelaksantias virkning skal være ophørt, inden patienten vækkes, da en postoperativ effekt, såkaldt restkurarisering, kan medføre alvorlige pulmonale komplikationer, subjektivt ubehag og nedsat muskelkraft [1]. Imidlertid kan der opstå forlænget virkningsvarighed af muskelrelaksantia pga. en række vigtige faktorer. Lang virkningsvarighed kan forlænge opvågningen på operationsstuen og kan dermed få indflydelse på afviklingen af et operationsprogram og resultere i aflysninger af operationer [2]. Det er derfor vigtigt, at både anæstesiologer og kirurger kender til de faktorer, der kan føre til forlænget virkningsvarighed.

Formålet med denne artikel er at gennemgå de vigtigste faktorer, der kan give forlænget virkningsvarighed af muskelrelaksantia og anføre forslag til, hvordan restkurarisering og forlænget opvågning kan undgås.

MUSKELRELAKSANTIAS FARMAKOKINETIK OG FARMAKODYNAMIK

Muskelrelaksantia bindes til acetylkolinreceptoren i den motoriske endeplade og fremkalder muskelrelaksation.

Suxamethon virker som en agonist og fremkalder depolarisering af muskelcellemembranen, hvilket fører til kontraktion af de tværstribede muskelfibre. Suxamethon nedbrydes af butyrylkolinesterase i blodet og

FAKTABOKS

Hvordan undgås forlænget virkningsvarighed?

- ▶ Anvend objektiv neuromuskulær monitorering og hav kendskab til mulige fejlkilder.
- ▶ Anvend korrekt dosis og tidspunkt for revertering vejledt af den neuromuskulære monitorering.
- ▶ Reducer hypotermi.
- ▶ Korrigér pH-niveau, elektrolytforstyrrelser og hypovolæmi inden vækning.
- ▶ Foretag dosisreduktion af muskelrelaksantia, hvis der er mistanke om medicinsk interaktion.
- ▶ Anvend cisatracurium til kritisk syge patienter.
- ▶ Undgå mivacurium og suxamethon til patienter, der er homozygote for butyrylkolinesterasevarianter.

har under normale forhold kort virkningsvarighed (Tabel 1).

Nondepolariserende muskelrelaksantia (mivacurium, rocuronium, og cisatracurium) virker som kompetitive antagonist til acetylkolin, og den neuromuskulære blokade er i dette tilfælde dynamisk og afhænger bl.a. af affiniteten over for acetylkolinreceptoren samt koncentrationsforskellene mellem acetylkolin og de nondepolariserende muskelrelaksantia.

Mivacurium nedbrydes ligesom suxamethon af butyrylkolinesterase og har kortest virkningsvarighed, ro-

TABEL 1

Oversigt over muskelrelaksantia og deres normale virkningsvarighed [3].

Muskelrelaksantium	Type af relaksans	Normal intubationsdosis ^a , mg/kg	Normal virkningsvarighed ^b , min	Tid indtil mulig revertering ^c , min	Elimination/metabolisme
Suxamethon	Depolariserende	1	5-15	-	Hydrolyseres af butyrylkolinesterase
Mivacurium	Nondepolariserende	0,15-0,2	25-45	16	Hydrolyseres af butyrylkolinesterase
Rocuronium	Nondepolariserende	0,6	45-75	0 (sugammadex) 33 (neostigmin)	Udskilles via lever/nyre
Cisatracurium	Nondepolariserende	0,1-0,15	50-80	45	Hoffmanns elimination

ED 95 = dosis muskelrelaksantium, der fremkalder 95% blokade hos 50% af populationen; TOF = *train of four*.

a) 2-3 × ED 95.

b) Tid indtil fuld *recovery*.

c) Svarende til 25% *recovery*/TOF 2-3.

curonium udskilles via lever og nyrer og har en relativt lang virkningsvarighed, mens cisatracurium har længere virkningsvarighed end rocuronium og nedbrydes spontant i plasma ved fysiologisk pH og temperatur (Tabel 1).

REVERTERING AF DEN NEUROMUSKULÆRE BLOKADE

Rocuronium kan i løbet af kort tid (2-4 minutter) reverteres med den selektive antidot sugammadex, der indkapsler rocuronium og ophæver virkningen uafhængigt af blokadens dybde. Ligeledes kan rocuroniums virkning reverteres vha. acetylkolinesterasehæmmeren neostigmin. Herved øges mængden af acetylkolin i forhold til mængden af nondepolariserende muskelrelaksantia, og den neuromuskulære transmission genoprettes. Sugammadex har markant hurtigere effekt end neostigmin med forskelle på 20-60 minutter afhængig af graden af blokade [4].

Revertering med neostigmin bør først foretages, når effekten af den neuromuskulære blokade er aftagende [5]. Administration af neostigmin før dette tidspunkt forkorter ikke tiden til fuld muskelkraft er genvundet. Desuden har neostigmin en såkaldt *ceiling* eller begrænset effekt, hvilket betyder, at når et bestemt niveau af acetylkolin er opnået i den synaptiske kløft, vil øget dosering af neostigmin ikke give en øget mængde af acetylkolin. Inkomplet revertering ved brug af neostigmin kan desuden ses ved interaktioner med inhalationsanæstetika, aminoglykosider, calciumkanalblokere og magnesiumsulfat samt ved respiratorisk eller metabolisk acidose. Der kan altså opstå forlænget neuromuskulær blokade efter administration af neostigmin [6].

MONITORERING AF MUSKELRELAKSANTIAS EFFEKT

Effekten af muskelrelaksantia monitoreres med en perifer nervestimulering vha. *train of four* (TOF)-stimulation, typisk af n. ulnaris, der stimuleres fire gange hurtigt efter hinanden. Dette fremkalder fire kontraktioner af m. adduktor pollicis, og responset registreres af en accelerationstransducer, der er placeret på tommelfingeren ved den hyppigst anvendt metode, acceleromyografi. Responset fra fjerde stimulus (T4) i forhold til første stimulus (T1) udgør TOF-ratioen ($T4/T1 = \text{TOF-ratio}$). Ved TOF-ratio > 90% kan restkurarisering udelukkes.

Ved en nondepolariserende blokade bliver der frigt mindre og mindre acetylkolin under TOF-stimulationen, fordi muskelrelaksantia hæmmer en positiv feedbackmekanisme. Resultatet er TOF-fade, hvilket ses som faldende reaktion for hver stimulation. Graden af fade er udtryk for graden af muskelrelaksation.

Ved acceleromyografi kræves der fri bevægelighed af tommelfingeren, hvilket gør metoden følsom for udefrakommende tryk, som kan føre til fejltolkning af

signalet, og til at der gives mere muskelrelaksantia end nødvendigt. Hvis blokaden i så fald bliver for dyb til revertering, må vækning af patienten udskydes.

Muskelrelaksantias interaktioner med andre medikamina

Nondepolariserende muskelrelaksantia potenseres af inhalationsanæstetika, magnesiumsulfat, aminoglykosider, benzodiazepiner, ketamin, calciumantagonister, lokalanæstetika og akut administration af antiepileptika [7-16] (Tabel 2). Magnesiumsulfat givet efter ophør af rocuroniums virkning kan desuden inducere en ny neuromuskulær blokade [17].

Depolariserende muskelrelaksantia potenseres hos patienter, der er i fast behandling med antiepileptika. Hos patienter, der er i fast behandling med fenytoin eller carbamazepin, kan der ses op til 40% forlænget virkningsvarighed af suxamethon [7].

Muskelrelaksantias indbyrdes interaktioner kan skabe forlænget virkningsvarighed. Administration af rocuronium efterfulgt af cisatracurium fremkalder en synergistisk virkning [16], og nondepolariserende muskelrelaksantia potenseres, hvis de gives efter ophævet virkning af suxamethon.

Muskelrelaksantias variabilitet

Farmakodynamiske studier af muskelrelaksantia, hvor patienter med komorbiditet og akutte tilstande ekskluderes, viser, at der efter en normal intubationsdosis kan

TABEL 2

Vigtige medicinske interaktioner med muskelrelaksantia og muskelrelaksantias indbyrdes interaktioner, der fremkalder forlænget virkningsvarighed.

Medicin	Type af relaksans	Forlænget virkningsvarighed
<i>Medicinske interaktioner</i>		
Inhalationsanæstetika	Nondepolariserende	Op til 66% ved brug af sevofluran [8]
Magnesiumsulfat	Nondepolariserende	Op til 50% [9]
Antibiotika	Nondepolariserende	Op til 50% ved samtidig administration af aminoglykosider [10]
Antiepileptika	Depolariserende	Op til 40% forlænget virkningsvarighed af suxamethon ved fast brug af fenytoin eller carbamazepin [7]
	Nondepolariserende	Akut administration af fenytoin potenserer effekten af rocuronium med en faktor 7 [11]
Benzodiazepiner	Nondepolariserende	Op til 25% ved brug af midazolam [12]
Ketamin	Nondepolariserende	Op til 20% [13]
Calciumantagonister	Nondepolariserende	Op til 20% ved fast brug af nifedipin [14]
Lokalanæstetika	Nondepolariserende	Op til 15% ved brug af bupivacain ifm. epidural-anæstesi [15]
<i>Indbyrdes interaktioner</i>		
Muskelrelaksantia	Depolariserende	Administration af rocuronium efterfulgt af cisatracurium fremkalder synergistisk virkning [16]
	Nondepolariserende	Nondepolariserende muskelrelaksantia potenseres, hvis de administreres efter ophævet virkning af suxamethon

Train of four-monitore-
ring med håndadapter.



ses stor variabilitet og betydelig forlænget virkning (Tabel 1) [18]. I den kliniske hverdag er det derfor sandsynligt, at forlænget virkningsvarighed blot kan skyldes variabiliteten blandt patienter.

Operationspatienter, komorbiditet og muskelrelaksantias effekt

Kritisk syge patienters farmakokinetik medfører forlænget virkning af muskelrelaksantia, idet både fordelingsvolumen, distribution og elimination er påvirket [19-24] (Tabel 3). Hypovolæmi reducerer fordelings-

volumen, der medfører en højere koncentration af muskelrelaksantia [19], ligesom nedsat *cardiac output* vil reducere eliminationen i form af nedsat blodgennemstrømning til nyrer og lever.

Hos svært nyresyge patienter (*creatinin-clearance* < 80 ml/min) ses mere end en halvering af den renale udskillelse af rocuronium [20] og ved levercirrose ses forlænget virkningsvarighed af nondepolariserende muskelrelaksantia på op til 25% [21].

Hvis kernetemperaturen falder 2-3 °C, kan der ses fordoblet virkningsvarighed [22, 23] af nondepolariserende muskelrelaksantia.

Elektrolytforstyrrelser som hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypokalcæmi potenserer virkningen af nondepolariserende muskelrelaksantia, ligesom respiratorisk acidose og metabolisk alkalose medfører forlænget virkningsvarighed af nondepolariserende muskelrelaksantia [19].

Varigheden af infusion af muskelrelaksantia kan give forlænget virkningsvarighed. For rocuronium skyldes dette sandsynligvis en ophobning i plasma efter længere tids infusion, idet lever og nyres udskillelseevne med tiden overstiges [23]. Hos intensivpatienter kan effekten være udtalt med op til syv døgn virkningsvarighed af nondepolariserende muskelrelaksantia, der er blevet administreret i mindst to døgn.

Myasthenia gravis forårsager uforudsigelig effekt af muskelrelaksantia, idet antistoffer blokerer og destruerer acetylkolinreceptorerne, hvorved der opstår en neuromuskulær transmissionsdefekt.

Nedsat butyrylkolinesteraseaktivitet kan medføre betydelig forlænget virkningsvarighed af suxamethon og mivacurium, og især genetisk betinget nedsat aktivitet medfører hhv. tre og otte timers virkningsvarighed [25], hvilket er forlængelse med mere end en faktor 10. Ved overdosering af suxamethon f.eks. ved gentagne boli eller nedsat hydrolyse kan der imidlertid udvikles såkaldt fase 2-blokade, hvor der ses *fade* ligesom ved en nondepolariserende blokade. Neuromuskulær monitorering af en depolariserende blokade kan derved være medvirkende til, at der diagnosticeres forlænget virkning eller overdosering. Medikamina, der hæmmer butyrylkolinesteraseaktiviteten, kan forlænge virkningsvarigheden af mivacurium og suxamethon; f.eks. fremkalder bambuterol, der er en bronkodilaterende beta 2-agonist, 3-4 gange forlænget virkningsvarighed af suxamethon. Lav butyrylkolinesteraseaktivitet ses også fysiologisk, under graviditet og ved bl.a. cancer sygdomme, leversygdomme og nyresygdomme [25]. Således kan der selv efter korte kirurgiske indgreb med anvendelse af enten mivacurium eller suxamethon forekomme betydelig restkurarisering. Samlet set opstår uventet lang virkningsvarighed hyppigst, når flere faktorer er til stede, hvilket både kan være forhold vedrørende patienten og iatrogene elementer.

TABEL 3

Vigtigste årsager til forlænget virkningsvarighed af muskelrelaksantia hos kritisk syge patienter.

Udløsende årsag	Mekanisme	Forlænget virkning af
Nedsat <i>cardiac output</i>	Reduceret blodgennemstrømning til lever og nyrer og deraf nedsat <i>clearance</i>	Nondepolariserende
Hypovolæmi	Reduceret fordelingsvolumen medfører en højere koncentration af muskelrelaksantia [19]	Nondepolariserende, depolariserende
Elektrolytforstyrrelser	Hypokaliæmi, hyponatriæmi og hypokalcæmi potenserer virkningen af nondepolariserende muskelrelaksantia [19]	Nondepolariserende
Syre-base-forstyrrelser	Respiratorisk acidose og metabolisk alkalose medfører forlænget virkningsvarighed af nondepolariserende muskelrelaksantia [19]	Nondepolariserende
Diabetes mellitus	Degenerering og dysfunktion af motoriske endeplader medfører op til 50% forlænget virkningsvarighed hos patienter med type 2-diabetes mellitus [24]	Nondepolariserende
Lever/nyresygdom	Ved svær nyresygdom (<i>creatinin-clearance</i> < 80 ml/min) mere end halveres den renale udskillelse af rocuronium [20] Ved levercirrose ses forlænget virkningsvarighed på op til 25% [21]	Nondepolariserende
Hypotermi	Hvis kernetemperaturen falder 2-3 °C, kan der ses op til fordoblet virkningsvarighed [22, 23] Under hypotermisk (25-28 °C) bypasskirurgi kan rocuroniums virkningsvarighed 4-dobles	Nondepolariserende

RESTKURARISERING OG FORLÆNGET OPVÅGNING KAN UNDGÅS

Flere metoder kan forhindre restkurarisering og forlænget opvågning [5].

For det første reducerer objektiv neuromuskulær monitorering (TOF-monitorering) forekomsten af restkurarisering, hvis anæstesiologen sikrer sig en stabil TOF-ratio > 0,9. I et dansk studie har man påvist, at ved brug af TOF-monitorering kan forekomsten af restkurarisering reduceres fra 16% til 3% [26]. Kliniske test som normal tidalvolumen, bidekraft, håndtryk og patientens evne til at løfte hovedet kan ikke bruges til udelukkelse af restkurarisering. Monitoreringen kan optimeres ved brug af en håndadaptor eller tapning af de fire ulnare fingre til armbrættet, ligesom systematisk oplæring af anæstesipersonalet i korrekt brug af neuromuskulær monitorering kan reducere forekomsten af forlænget virkning og restkurarisering [27].

For det andet skal der foretages sufficient revertering med enten neostigmin eller sugammadex, når patienten er klar til vækning, men TOF < 0,9. Både tidspunktet for revertering og valg af dosis skal ske i henhold til responset fra nervestimulatoren.

For det tredje anbefales det at titrere dosis af muskelrelaksantia ud fra det objektive respons fra nervestimulatoren og at reducere bolusdosis ved risiko for en medicinsk interaktion.

Peroperativt bør anæstesiologen korrigere elektrolytforstyrrelser, pH-værdi, hypovolæmi og mindske hypotermi, inden patienten vækkes. Hos patienter med påvirket lever- og nyrefunktion anbefales brug af cisatracurium, da dette nedbrydes organuafhængigt i plasma ved fysiologisk pH-værdi og temperatur, alternativt at reducere dosis af rocuronium allerede ved anæstesiindledningen. Hos patienter, der har homozygot butyrylkolinesterasevarianter, anbefales det at undlade at benytte mivacurium og suxamethon og i stedet bruge enten cistatracurium eller rocuronium. Hos patienter med myasthenia gravis kan der ved behov for muskelrelaksantia anvendes rocuronium og revertering med sugammadex [28].

Forekomsten af restkurarisering i Danmark er på op til 16% [26]. Restkurarisering er en alvorlig tilstand, der medfører risiko for aspiration, hypoksi, luftvejskolaps og forlænget ophold på opvågningsafsnittet [29]. Rationel brug af muskelrelaksantia kræver, at kirurgen og anæstesiologen løbende orienterer hinanden om operationens tidshorisont, graden af neuromuskulær blokade og vurderingen af kirurgiske forhold – også når de er optimale [30]. Herved kan risikoen for restkurarisering reduceres, ligesom forsinkelser i afviklingen af operationsprogrammet kan undgås.

KONKLUSION

Forlænget virkningsvarighed af muskelrelaksantia har stor klinisk betydning for både patienten og organisationen af operationsprogrammet. Objektiv neuromuskulær monitorering, titrering af muskelrelaksantia ud fra graden af blokaden og korrekt revertering kan oftest forebygge begge problemstillinger.

SUMMARY

Matias Vested Madsen, Emilie Øberg, Jacob Rosenberg & Mona Ring Gätke:

When muscle relaxants have unexpected prolonged duration during anaesthesia

Ugeskr Læger 2015;177:V04150300

Muscle relaxation facilitates tracheal intubation and improves surgical conditions during anaesthesia. However, unexpected prolonged muscle relaxation may occur. This article describes important causes of prolonged muscle relaxation and gives suggestions for its prevention. Drug interactions, incomplete reversal, co-morbidity, inaccurate neuromuscular monitoring and critical illness may prolong the effect of muscle relaxants. The anaesthetist must titrate the muscle relaxants using objective neuromuscular monitoring and proper reversal of the blockade when needed.

KORRESPONDANCE: Matias Vested Madsen.

E-mail: matias.vested.madsen@regionh.dk

ANTAGET: 12. august 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 16. november 2015

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

LITTERATUR

- Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg* 2010;111:120-8.
- Mazzei WJ. Operating room start times and turnover times in a university hospital. *J Clin Anesth* 1994;6:405-8.
- Sparr HJ, Beaufort TM, Fuchs-Buder T. Newer neuromuscular blocking agents: how do they compare with established agents? *Drugs* 2001;61:919-42.
- Paton F, Paulden M, Chambers D et al. Sugammadex compared with neostigmine/glycopyrrolate for routine reversal of neuromuscular block: a systematic review and economic evaluation. *Br J Anaesth* 2010;105:558-67.
- Plaud B, Debaene B, Donati F et al. Residual paralysis after emergence from anaesthesia. *Anesthesiology* 2010;112:1013-22.
- Caldwell JE. Clinical limitations of acetylcholinesterase antagonists. *J Crit Care* 2009;24:21-8.
- Melton AT, Antognini JF, Gronert GA. Prolonged duration of succinylcholine in patients receiving anticonvulsants: evidence for mild up-regulation of acetylcholine receptors? *Can J Anaesth* 1993;40:939-42.
- Lowry DW, Mirakhor RK, McCarthy GJ et al. Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane, and intravenous anaesthesia. *Anesth Analg* 1998;87:936-40.
- Czarnetzki C, Tassonyi E, Lysakowski C et al. Efficacy of sugammadex for the reversal of moderate and deep rocuronium-induced neuromuscular block in patients pretreated with intravenous magnesium: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2014;121:59-67.
- Dotan ZA, Hana R, Simon D et al. The effect of vecuronium is enhanced by a large rather than a modest dose of gentamicin as compared with no preoperative gentamicin. *Anesth Analg* 2003;96:750-4.
- Spacek A, Nickl S, Neiger FX et al. Augmentation of the rocuronium-induced neuromuscular block by the acutely administered phenytoin. *Anesthesiology* 1999;90:1551-5.
- Driessen JJ, Crul JF, Vree TB et al. Benzodiazepines and neuromuscular blocking drugs in patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986;30:642-6.
- Toft P, Helbo-Hansen S. Interaction of ketamine with atracurium. *Br J Anaesth* 1989;62:319-20.

14. Jelen-Esselborn S, Blobner M, Hölzl J et al. Nifedipine prolongs a neuromuscular blockade caused by atracurium. *Anaesthesiol Reanim* 1992;17:195-205.
15. Toft P, Kirkegaard Nielsen H, Severinsen I et al. Effect of epidurally administered bupivacaine on atracurium-induced neuromuscular blockade. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:649-52.
16. Kim KS, Chun YS, Chon SU et al. Neuromuscular interaction between cisatracurium and mivacurium, atracurium, vecuronium or rocuronium administered in combination. *Anaesthesia* 1998;53:872-8.
17. Hans GA, Bosenge B, Bonhomme VL et al. Intravenous magnesium re-establishes neuromuscular block after spontaneous recovery from an intubating dose of rocuronium: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:95-9.
18. Debaene B, Plaud B, Dilly MP et al. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003;98:1042-8.
19. Tripathi SS, Hunter JM. Neuromuscular blocking drugs in the critically ill. *Cont Educ Anaesth Crit Care Pain* 2006;6:119-123.
20. Staals LM, Snoeck MMJ, Driessen JJ et al. Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: a pharmacokinetic study. *Br J Anaesth* 2010;104:31-9.
21. van Miert MM, Eastwood NB, Boyd AH et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:139-44.
22. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI et al. Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1991;74:815-9.
23. Fassbender P, Geldner G, Blobner M et al. Clinical predictors of duration of action of cisatracurium and rocuronium administered long-term. *Am J Crit Care* 2009;18:439-45.
24. Nitahara K, Sugi Y, Shigematsu K et al. Recovery of train-of-four ratio to 0.70 and 0.90 is delayed in type 2 diabetes with vecuronium-induced neuromuscular block. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:80-4.
25. Soliday FK, Conley YP, Henker R. Pseudocholinesterase deficiency: a comprehensive review of genetic, acquired, and drug influences. *AANA J* 2010;78:313-20.
26. Gätke MR, Viby-Mogensen J, Rosenstock C et al. Postoperative muscle paralysis after rocuronium: less residual block when acceleromyography is used. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:207-13.
27. Baillard C, Clec'h C, Catineau J et al. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth* 2005;95:622-6.
28. Kristensen ML, Gätke MR. Håndtering af det perioperative forløb for patienter med myasthenia gravis. *Ugeskr Læger* 2014;176:V05130290.
29. Fortier LP, McKeen D, Turner K et al. The RECITE Study: a Canadian prospective, multicenter study of the incidence and severity of residual neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 2015;121:366-72.
30. Julin SI, Øberg E, Gätke MR et al. Udfordringer ved brug af muskelrelaksantia til forbedring af kirurgiske forhold. *Ugeskr Læger* 2015;177:V01150010.