

Anesthésie Intra Veineuse à Objectif de Concentration chez l'obèse

Target Controlled Infusion in Obese Patients

Mise au point.

Auteurs : Bouroche Gaëlle^a (MD), Billard Valérie^b (MD)

a Centre Léon Bérard, Lyon

b Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif.

Auteur correspondant : Dr Gaëlle Bouroche.

Service d'Anesthésie Centre Léon Bérard, 28 Rue Laennec - 69373 Lyon cedex 08

Mail : Gaelle.bouroche@lyon.unicancer.fr,

Tel professionnel : 04 78 78 27 53

fax 04 78 78 59 74,

Conflits d'intérêt : Dr Gaëlle Bouroche : aucun. Dr Valérie Billard : orateur de symposia organisés par Fresenius

Résumé :

L'AIVOC est une modalité d'administration qui permet de maintenir une concentration sanguine choisie d'un agent anesthésique et de la titrer selon les besoins, au cours d'une anesthésie générale balancée ou d'une sédation, en s'appuyant sur un modèle pharmacocinétique préalablement publié.

L'âge, le sexe ou l'obésité modifient ces modèles pharmacocinétiques de façon complexe. Après les premiers modèles développés historiquement chez des sujets adultes jeunes et minces, l'AIVOC a depuis 15 ans utilisé des modèles ajustés à l'âge, au poids ou à la masse maigre, ou des modèles restreints à une population ciblée (enfant, obèse...) obligeant les utilisateurs à des choix plus ou moins maîtrisés. Les modèles récemment décrits se veulent universels en prenant en compte automatiquement toutes les covariables connues pour influencer la pharmacocinétique.

L'utilisation de ces modèles en pratique clinique, promise à brève échéance par les industriels, devrait offrir à la fois une titration précise adaptée aux patients (en particulier dans les populations particulières comme les obèses) et une simplicité d'utilisation aux soignants.

Cette mise au point rappelle les principes de l'AIVOC, les spécificités liées à l'obésité et décrit les modèles utilisables aujourd'hui et demain pour les médicaments administrables en AIVOC que sont le propofol, le rémifentanil et le sufentanil.

Mots clés : AIVOC, obèse, propofol, rémifentanil, pharmacocinétique

Abstract

Target-Controlled Infusion (TCI) allows achieving a selected blood concentration of intravenous anesthetic drugs and titrating this target based on patient's individual requirements during general anesthesia or sedation.

Dosing is linked to target concentrations using a published pharmacokinetic model.

These models are influenced by age, gender or obesity. While the first models used for TCI were developed in young and thin patients, subsequent models were either adjusted for age, weight or lean body mass, or developed for restricted populations (children, obese...). Recently, "universal" models suitable for all types of patients were developed.

Clinical use of this models that will be commercially available soon, should offer a more than never accurate titration adapted to the patient and the procedure (especially in specific cohorts such as obese patients) and ease of use for the caregivers.

This short update recalls the principles of TCI, the obesity specificity and describes the current and future models available for TCI of propofol, remifentanil and sufentanil.

Keywords : Target-controlled infusion, obese, propofol, remifentanil, pharmacokinetics

Introduction : pourquoi faire de l'AIVOC et avec quels médicaments ?

Décrite il y a plus de 50 ans par Kruger Thiemer, développée par la firme AstraZeneca et autorisée pour la pratique clinique depuis 1996, l'Anesthésie Intra Veineuse à Objectif de Concentration (AIVOC ou Target-Controlled Infusion) est une **modalité d'administration** qui permet **de maintenir constante une concentration sanguine choisie**, d'un agent anesthésique intraveineux et de faire varier cette concentration par paliers selon les besoins de l'anesthésie et de la chirurgie (1).

Le rationnel de l'AIVOC est basé sur le fait qu'une **concentration constante** produit **une profondeur d'anesthésie constante** indépendamment du temps (c.a.d. jusqu'à ce que l'utilisateur modifie la concentration « cible »). Cette propriété permet de **titrer** l'administration pour apporter à chaque patient et à chaque temps opératoire la **concentration minimum nécessaire** pour avoir les effets souhaités (perte de conscience, amnésie, contrôle des réactions aux stimulations douloureuses...) sans les effets indésirables liés au surdosage (hypotension, bradycardie, apnée en ventilation spontanée ou retard de réveil).

L'utilisation de l'AIVOC nécessite un dispositif de perfusion autorisé pour cette pratique (marquage CE) et des recommandations de concentration cible dans la notice d'AMM du médicament. Ces conditions sont aujourd'hui réunies pour le propofol, le sufentanil, le remifentanil et l'alfentanil.

Rappels sur la pharmacocinétique pour l'AIVOC

Les modèles pharmacocinétiques sont un ensemble d'équations qui permettent, pour un médicament donné, de relier la dose administrée à la concentration obtenue (au niveau du plasma ou du site effet) en modélisant les cinétiques de distribution et d'élimination.

Ils sont déterminés au cours d'études cliniques où des doses parfaitement définies sont injectées à des patients ou des volontaires avec des dosages répétés de la concentration sanguine pendant et après l'administration. Les modèles sont publiés et mis à la disposition de tous (soignants, fabricants de dispositifs de perfusion et instances réglementaires).

En anesthésie, les modèles utilisés sont le plus souvent à trois compartiments (figure 1) :

- Le compartiment 1 ou central est assimilé au volume sanguin
- Le compartiment 2, à équilibration rapide, regroupe les tissus et organes à haut débit sanguin : muscles, cœur, foie...
- Le compartiment 3, à équilibration lente, est constitué par les tissus et organes peu vascularisés : os ou graisses (compartiment de stockage majeur pour les agents anesthésiques qui sont lipophiles, en particulier chez l'obèse)
- La clairance Cl_1 représente la sortie irréversible du médicament de la circulation et inclut à la fois le métabolisme et l'élimination proprement dite
- Les Clairances de distribution expriment la vitesse d'équilibration entre le compartiment sanguin et les compartiments de stockage

Pour obtenir la concentration cible, le logiciel d'AIVOC calcule le bolus initial à administrer pour remplir le compartiment central puis y ajoute une perfusion continue à vitesse constante qui compense l'élimination ainsi qu'une perfusion continue à débit décroissant qui compense la distribution aux compartiments non actifs (dont le débit va diminuer progressivement au fur et à mesure que les compartiments vont se saturer).

Le site d'action des hypnotiques et des morphiniques ne se situe pas dans le compartiment sanguin mais dans le système nerveux central. Un 4^{ème} compartiment « site effet » est donc ajouté aux modèles pharmacocinétiques. Il est de volume négligeable. Il est relié au compartiment central par une constante de temps appelée K_{e0} qui reflète le retard (ou hystérésis) de la concentration au site d'action par rapport au sang.

Un modèle pharmacocinétique est donc composé de 6 paramètres permettant de contrôler la concentration sanguine (V_1 , V_2 , V_3 , CL_1 , CL_2 , CL_3) et de la constante de temps K_{e0} .

Ces modèles sont spécifiques de chaque agent anesthésique, basés sur ses propriétés (lipophilie, fixation protéique, métabolisme,...). Ils sont indépendants de la dose. Le même modèle reste donc valable pour des bolus, une perfusion continue ou une AIVOC.

Chaque paramètre du modèle peut être influencé par des covariables physiologiques (poids, âge, masse maigre ou grasse, ...). Ils peuvent donc être inadaptés à certains patients s'ils diffèrent de la population qui a servi à déterminer le modèle. Si cette population d'étude est assez diversifiée, les paramètres du modèle peuvent alors être exprimés comme une fonction des paramètres physiologiques : par exemple V_1 du propofol = 0,228 L/kg de poids (2) ce qui permet d'utiliser ce modèle pour des patients de poids différents.

Particularités pharmacologiques chez l'obèse et implications pour l'AIVOC

Chez l'obèse, les modifications physiologiques ne se limitent pas à une augmentation du poids total et de la masse grasse mais incluent également une augmentation du volume sanguin, de la masse maigre (même si le rapport masse grasse/ masse maigre est augmentée), du pourcentage d'eau et du débit cardiaque (3).

Ces modifications ont plusieurs conséquences sur les doses nécessaires :

- L'augmentation du volume sanguin induit une augmentation du compartiment V_1 . Il est donc nécessaire d'augmenter le bolus initial.
- L'augmentation de la masse maigre et du pourcentage en eau impliquent une augmentation du compartiment V_2 nécessitant une augmentation de la vitesse de perfusion initiale.
- L'augmentation de la masse grasse et du poids total sont responsables d'une augmentation du compartiment V_3 nécessitant une augmentation de la vitesse de perfusion pour l'entretien de longue durée.
- Enfin, l'augmentation du débit cardiaque entraîne une augmentation de la clairance CL_1 et nécessite donc une augmentation du débit d'entretien.

La difficulté consiste à déterminer le degré de cette augmentation qui n'est pas forcément le même pour tous les paramètres du modèle et tous les agents anesthésiques puisqu'il dépend de leurs propriétés pharmacocinétiques propres.

Chez l'obèse, quel poids choisir pour affiner les modèles pharmacocinétiques ?

Ajuster les doses et les débits au poids réel est le plus simple mais peut conduire à un surdosage ou à un sous dosage selon les agents anesthésiques.

Plusieurs formules de poids corrigé, plus ou moins physiologiques, ont été proposées pour être incorporés dans les modèles d'AIVOC comme coefficient de pondération des doses :

Le **poids idéal** (IBW) a été décrit par Lorentz en 1929. Sa formule est :

$$IBW_{\text{homme}} = \text{taille (cm)} - 100 - (\text{taille} - 150)/4$$

$$IBW_{\text{femme}} = \text{taille (cm)} - 100 - (\text{taille} - 150)/2.$$

Il est associé à l'espérance de vie la plus longue mais n'est pas adapté à l'adaptation des doses chez l'obèse puis qu'il ne dépend que de la taille.

La **masse maigre** (LBM) a été proposée comme une covariable pharmacocinétique, ce qui est logique d'un point de vue pharmacologique pour les médicaments qui ont un petit volume de distribution comme le rémifentanyl ou pour les paramètres qui dépendent du débit cardiaque comme la clairance du propofol.

Malheureusement la seule formule de calcul disponible au moment de la mise sur le marché des appareils d'AIVOC était la formule de James :

$$LBM_{\text{homme}} = 1,1 \times \text{Poids} - 0,0128 \times \text{poids}^2 / \text{taille}^2$$

$$LBM_{\text{femme}} = 1,07 \times \text{Poids} - 0,0148 \times \text{poids}^2 / \text{taille}^2$$

Cette formule a été établie pour des patients de moins de 130 kg et son extrapolation au-delà aboutit à des valeurs sous estimées voire négatives chez les très grands obèses ce qui fausse les paramètres des modèles pharmacocinétiques qui l'utilisent et aboutit pour le propofol à un surdosage potentiellement dangereux ainsi qu'à un sous dosage pour le rémifentanyl.

Pour éviter ce risque, les fabricants ont décidé dans un premier temps de limiter les valeurs d'IMC en dessous de 42 kg.m⁻² chez l'homme et 35 kg.m⁻² chez la femme pour pouvoir accéder aux modèles qui utilisent la masse maigre.

L'utilisation d'une autre formule de la masse maigre plus vraisemblable (4) pourrait permettre de contourner cette difficulté, mais nécessite une revalidation et des démarches réglementaires avant utilisation clinique.

Enfin, d'autres auteurs ont proposé d'utiliser **des corrections allométriques** où la valeur du poids est atténuée en lui affectant une puissance < 1 (par exemple Poids^{0,75}) (5).

L'utilisation de la masse maigre ou du poids avec correction allométrique ont tous deux comme intérêt de minorer le poids et son influence sur les paramètres des modèles (6). Basée sur des justifications physiologiques différentes, elle aboutit cependant à des valeurs de poids corrigé assez voisines chez l'obèse, comme représenté sur la figure 2.

AIVOC appliquée au propofol et modèles disponibles

Le but de cette revue n'est pas de discuter les indications respectives du propofol et des halogénés, qui sont pour les deux très larges pour l'entretien de l'anesthésie.

L'AIVOC ne modifie pas les propriétés pharmacologiques des médicaments mais permet seulement d'optimiser les doses pour se maintenir dans la fenêtre thérapeutique entre surdosage et sous dosage et de titrer finement l'administration quand cette fenêtre est étroite. L'AIVOC permet également de prendre en compte les covariables et de prévoir les délais de réveil. L'AIVOC peut donc être proposée pour toute utilisation du propofol en entretien de l'anesthésie ou en sédation.

Lorsque le propofol a été choisi, la concentration cible doit être maintenue la plus basse possible à chaque temps opératoire, éventuellement en s'aidant du monitoring de l'EEG car le propofol s'accumule dans les graisses, spécialement chez l'obèse, ce qui peut induire des retards de réveil. Il doit aussi être manipulé avec précautions en cas d'hypovolémie car ses effets vasodilatateurs aggraveront l'hypotension dans ce contexte.

Deux modèles sont aujourd'hui autorisés en pratique clinique pour faire une AIVOC de propofol. D'autres ont été publiés et devraient être autorisés sous peu.

Le modèle de Marsh (2)

C'est le premier modèle à avoir été utilisé pour l'AIVOC. Tous les paramètres sont proportionnels au poids. Il peut légalement être utilisé chez l'obèse mais l'augmentation proportionnelle de tous les paramètres du modèle (volumes de distribution et Clearance) sans correction du poids induit un risque de surdosage qui doit être corrigée par titration, aidée si possible par un monitoring EEG (7).

Il ne prend pas en compte l'âge (dont on sait aujourd'hui qu'il influence significativement la pharmacocinétique du propofol) et doit donc être évité chez les sujets âgés comme chez les enfants pour lesquels des modèles spécifiques sont disponibles.

Le modèle de Schnider (8)

Il prend en compte 4 covariables : le poids, la taille, la masse maigre (calculé selon la formule de James) pour le calcul de la clairance et l'âge pour l'équilibration rapide (V_2 et CL_2).

Il est validé chez des patients de 44 à 123 kg. Les valeurs aberrantes de la formule de James pour les grands obèses a conduit à limiter son utilisation aux patients avec un $IMC \leq 42 \text{ kg.m}^{-2}$ (chez l'homme) ou 35 kg.m^{-2} (chez la femme) pour éviter une sous-estimation de la clairance et un surdosage en propofol. Il peut donc être utilisé chez les obèses à condition de tricher sur leur poids pour répondre à ce critère.

Par contre, c'est le seul modèle aujourd'hui autorisé adapté aux patients âgés.

Le tableau 1 montre les paramètres pharmacocinétiques du propofol pour différents poids et âges ce qui donne une idée de l'ajustement des doses réalisées par le logiciel d'AIVOC en se rappelant que V_1 conditionne le bolus initial, V_2 et CL_2 la vitesse de perfusion initiale, V_3 et CL_3 la perfusion de longue durée et CL_1 la vitesse de perfusion quelle que soit la durée.

Dans tous les cas, la titration sur les signes cliniques (perte de conscience et de communication verbale) et l'EEG reste recommandée pour éviter les retards de réveil.

Tableau 1 : Valeurs des paramètres pharmacocinétiques des modèles de Marsh et Schnider pour quelques exemples de poids et d'âge.

	Marsh			Schnider		
	70 kg	125 kg	200 kg	40 ans, 70 kg	80 ans, 70 kg	40 ans, 125 kg
V1 (L)	15,96	28,5	45,6	4,27	4,27	4,27
V2	32,5	58	92,8	23,98	8,34	23,98
V3	203	362	579	238	238	238
CL1 (L/min)	1,90	3,39	5,42	1,64	1,64	3,26
CL2	1,79	3,19	5,10	1,60	0,64	1,60
CL3	0,67	1,20	1,92	0,836	0,84	0,84

Nouveaux modèles pour le propofol

Les modèles de Marsh et Schnider ont été utilisés sur des millions de patients depuis 25 ans, avec un haut niveau de qualité et de sécurité (9). D'autres modèles ont été développés spécifiquement chez l'obèse (7,10) ou chez l'enfant.

Cependant, les limitations et approximations lors de l'utilisation chez l'obèse et la nécessité de choisir entre différents modèles pour différentes populations ont poussé les scientifiques à développer un modèle universel qui serait valable pour tous types de patient.

En reprenant les données provenant de 21 études précédemment publiées et incluant des volontaires et des patients, âgés de quelques mois à 85 ans et pesant de 5 à 160 kg, le groupe de l'Université de Groningen a proposé un modèle général, dit d'Eleveld (11). Les covariables sont l'âge, le sexe, le poids (avec une pondération allométrique variable selon les paramètres) et le statut (patient ou volontaire).

Ce premier modèle a ensuite été amélioré en 2018, toujours par une analyse rétrospective de données publiées, en ajoutant un modèle pharmacodynamique et en retenant finalement comme covariables l'âge, le poids (toujours avec une pondération allométrique), la taille, le sexe, la présence de morphiniques (AG balancée vs. sédation), la masse non maigre et en éliminant le statut (volontaire vs. patient) (12).

Les doses administrées en AIVOC sur la base de ce modèle étaient dans les limites des doses recommandées par la FDA aux Etats Unis et plus basses que les doses administrées avec les modèles de Marsh ou de Schnider (12).

L'implémentation de ce modèle dans les appareils d'AIVOC commercialisés avec mise à jour du marquage CE peut être raisonnablement espéré dans le courant de l'année 2022.

AIVOC de rémifentanil

Le rémifentanil est un morphinique agoniste mu de court délai d'action (90 sec), analgésique puissant et faiblement sédatif. Son petit volume de distribution et son métabolisme par des estérases plasmatiques et tissulaires lui confèrent une élimination rapide quelle que soit la durée d'administration et les dysfonctions d'organe. Il est donc nécessaire d'anticiper particulièrement l'analgésie postopératoire avant de l'arrêter.

Il peut provoquer, comme tous les morphiniques, des phénomènes de tolérance aigue et d'hyperalgésie postopératoire mais ceux-ci sont dose-dépendants et sont donc limités si l'administration est titrée pendant toute l'intervention aux cibles minimum nécessaires.

Administré quasi exclusivement en perfusion continue, il est donc bien adapté à l'AIVOC, en particulier lorsque l'intensité des stimulations nociceptives varie ou si une réversibilité rapide est nécessaire (13).

Un seul modèle est aujourd'hui implémenté dans les pousse-seringues d'AIVOC, publié par Minto & col (14) avec comme covariables l'âge et la masse maigre estimée par la formule de James. Chez les grands obèses, la sous-estimation de la masse maigre induirait (contrairement au propofol) une sous-estimation du volume de distribution (V_1 et V_2) et un sous-dosage. Celui-ci est évité par la restriction de l'IMC comme déjà décrit pour le propofol ($< 42 \text{ kg.m}^{-2}$ chez l'homme et 35 kg.m^{-2} chez la femme), et compensé par la titration selon le degré de stimulation douloureuse.

Récemment, le groupe de Groningen a proposé un modèle très large à partir de 3 études portant sur 65 volontaires et 66 patients, âgés de 5 jours à 85 ans et pesant de 2,5 à 106 kg (15). Ce modèle inclut comme covariables le sexe, le poids (avec correction allométrique), l'âge et la masse non grasse (elle-même estimée à partir du poids, de la taille et de l'âge).

Comme on pouvait s'y attendre au vu de la population étudiée, le modèle d'Eleveld prédit les concentrations avec une meilleure performance que le modèle de Minto, en particulier chez les enfants. Par contre la population étudiée comportait peu d'obèses. Une autre équipe a publié un modèle spécialement dédié à l'obèse (16) mais cette démarche va en sens inverse de la recherche d'un modèle universel, qui pour le rémifentanil reste à valider(17).

AIVOC de sufentanil

Le sufentanil est également un agoniste mu, analgésique et faiblement sédatif. Sa pharmacocinétique est très différente du rémifentanil avec un délai d'effet maximum de 5 à 6 minutes après un bolus et une décroissance lente de la concentration après arrêt d'administration, surtout si celle-ci a été de longue durée (13), ce qui rend possible l'administration par bolus répétés.

En AIVOC, il faut impérativement titrer la concentration cible au minimum nécessaire sinon le réveil et la reprise de ventilation spontanée peuvent être très retardés.

Le modèle utilisé en clinique est celui de Gepts (18) qui ne comporte aucune covariable. Pour la même concentration cible choisie, les doses administrées sont les mêmes que le patient soit jeune ou vieux, maigre ou obèse.

Peu de données sont disponibles chez l'obèse. Seule l'étude de Slepchenko (19) réalisée en AIVOC avec le modèle de Gepts a montré que la précision des concentrations prédites par ce modèle était acceptable mais que la concentration était surestimée au-dessus d'un IMC > 40 kg.m⁻². Ceci est cohérent avec l'étude de Schwartz qui, sur un tout petit échantillon (8 obèses et 8 contrôles), concluait que le volume de distribution était parallèle au degré d'obésité alors que la clairance était identique pour les obèses et les patients maigres (20).

Faute de modèle sophistiqué disponible, l'AIVOC de sufentanil peut donc être réalisée avec le modèle de Gepts, en étant prêt à augmenter la cible selon la réactivité peropératoire, et en surveillant le temps de décroissance affiché sur le pousse-seringue pour prédire et préparer le réveil.

Comment choisir les concentrations cibles ?

Au cours de l'anesthésie générale, le but est d'une part d'assurer la perte de conscience et d'autre part de limiter la réaction aux stimulations douloureuses de l'anesthésie (intubation) et de la chirurgie.

La perte de conscience est assurée en premier lieu par le propofol, pour des cibles à partir de 2 à 3 µg/ml. Cette cible est diminuée par le grand âge ou les médicaments associés (benzodiazépines, alpha2 agonistes) et pour une faible part par le morphinique. Le monitoring EEG complète utilement la surveillance clinique en permettant dans la plupart des cas de diminuer la cible.

La réponse aux stimulations douloureuses est assurée par la combinaison d'un hypnotique et d'un morphinique avec une synergie très importante entre les 2. Les cibles sont ajustées sur des critères cliniques, éventuellement complétée par un monitoring de la balance nociception / anti nociception.

Un ordre de grandeur des concentrations cibles nécessaires est résumé dans le tableau ci-dessous.

	Propofol ($\mu\text{g.ml}^{-1}$)	Remifentanyl (ng.ml^{-1})	Sufentanyl (ng.ml^{-1})
Induction / intubation	5-8	2-4	0.2-0.3
Préparation / installation	2-3	0-1	0-0.1
Incision		2-4	0.1-0.2
Chirurgie			
Cardiaque	1-2	5-20	0.5-2
Abdominale	3-5	3-8	0.15-0.3
ORL	3-4	2-4	0.1-0.2
Périphérique	3-4	2-3	0.05-0.15
Réveil / reprise VS	1.5-2.5	< 1	< 0.05
Sédation	1-5	2-3	-

Le site d'action des agents anesthésiques étant le système nerveux central, il est plus logique de prendre pour cible la concentration au site d'action que la concentration plasmatique.

L'association d'une ALR, de lidocaïne iv et/ou d'alpha2 agonistes diminue considérablement les besoins jusqu'à permettre parfois d'arrêter complètement l'administration de morphinique.

Chez l'obèse comme chez tous les patients, les concentrations cibles à régler a priori dépendent du moment de l'intervention et des médicaments associés. Dans l'état actuel des connaissances, il semble que les concentrations cibles nécessaires soient les mêmes chez l'obèse que chez les sujets maigres du même âge.

Au cours d'une sédation procédurale, le premier objectif est de maintenir une ventilation spontanée suffisante pour assurer l'oxygénation. Ceci peut être obtenu (entre autres protocoles) avec une AIVOC de propofol ou de remifentanyl, mais l'association des deux est très difficile à piloter car chacun des 2 agents potentialise énormément la dépression respiratoire induite par l'autre. Chez l'obèse, le propofol est particulièrement délicat à gérer car il induit des apnées obstructives liées à l'hypotonie des muscles pharyngés.

Conclusion

L'utilisation de l'AIVOC chez l'obèse est indéniablement intéressante. Il est important de bien choisir le modèle en en connaissant les limites. La titration et le monitoring sont indispensables. Les futurs modèles seront plus appropriés pour cette population particulière.

Figures

Figure 1 : Modèle pharmacocinétique à 3 compartiments

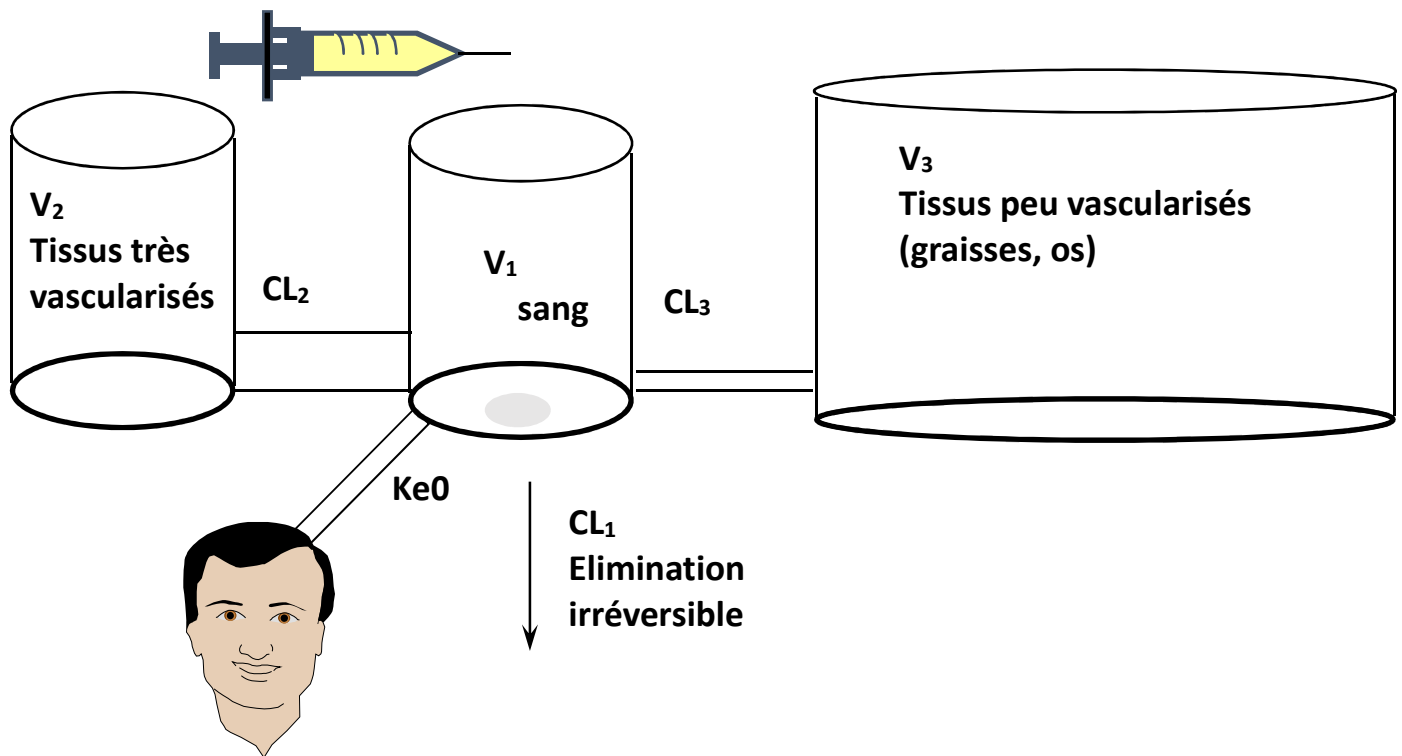
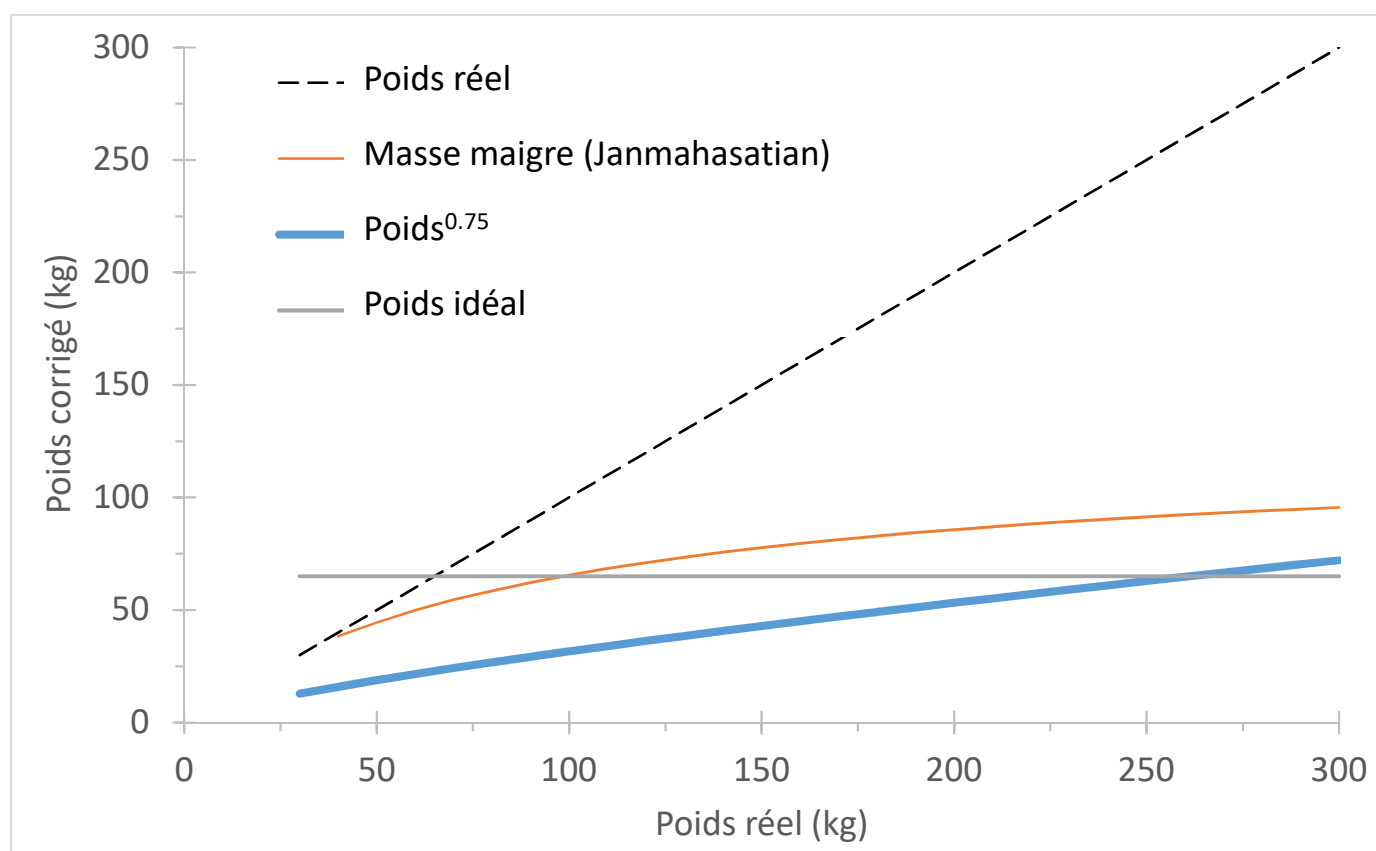


Figure 2 : Différents calculs de poids corrigé pour un homme de 1,70 m



References

1. Billard V, Cazalaa JB, Servin F, Viviani X. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration [Target-controlled intravenous anesthesia]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997;16:250-73.
2. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991;67:41-8.
3. Willis S, Bordelon GJ, Rana MV. Perioperative Pharmacologic Considerations in Obesity. *Anesthesiol Clin* 2017;35:247-57.
4. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, et al. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1051-65.
5. Eleveld DJ, Proost JH, Absalom AR, Struys MM. Obesity and allometric scaling of pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:751-3.
6. Anderson BJ, Holford NH. What is the best size predictor for dose in the obese child? *Paediatr Anaesth* 2017;27:1176-84.
7. Cortinez LI, De la Fuente N, Eleveld DJ, et al. Performance of propofol target-controlled infusion models in the obese: pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *Anesth Analg* 2014;119:302-10.
8. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, et al. The Influence of Method of Administration and Covariates on the Pharmacokinetics of Propofol in Adult Volunteers. *Anesthesiology* 1998;88:1170-82.
9. Schnider TW, Minto CF, Struys MM, Absalom AR. The Safety of Target-Controlled Infusions. *Anesth Analg* 2016;122:79-85.
10. Van Kralingen S, Diepstraten J, Peeters MY, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in morbidly obese patients. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:739-50.
11. Eleveld DJ, Proost JH, Cortinez LI, et al. A general purpose pharmacokinetic model for propofol. *Anesth Analg* 2014;118:1221-37.
12. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys MMRF. Corrigendum to "Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation" [*Br J Anaesth* 2018; 120: 942-959]. *Br J Anaesth* 2018;121:519.
13. Billard V. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration de morphinique en pratique clinique [Targeted controlled intravenous opioid anesthesia in clinical practice]. *Le praticien en anesthésie-réanimation* 2008;13:34-40.
14. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997;86:10-23.
15. Eleveld DJ, Proost JH, Vereecke H, et al. An Allometric Model of Remifentanyl Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Anesthesiology* 2017;126:1005-18.
16. Kim TK, Obara S, Egan TD, et al. Disposition of Remifentanyl in Obesity: A New Pharmacokinetic Model Incorporating the Influence of Body Mass. *Anesthesiology* 2017;126:1019-32.
17. Short TG, Campbell D, Egan TD. Increasing the utility of target-controlled infusions: one model to rule them all. *Br J Anaesth* 2018;120:887-90.
18. Gepts E, Shafer SL, Camu F, et al. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanyl. *Anesthesiology* 1995;83:1194-204.

19. Slepchenko G, Simon N, Goubaux B, et al. Performance of target-controlled sufentanil infusion in obese patients. *Anesthesiology* 2003;98:65-73.
20. Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, et al. Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. *Anesth Analg* 1991;73:790-3.