

Sederende medicatie bij de geriatrische intensiverepatiënt

Bart G.J. Dekkers ^{ab}, Bert Loef ^c, Marijn Boer ^c en Ithamar Brinkman ^{a*}

^a Afdeling Klinische Farmacie, Martini Ziekenhuis Groningen.

^b Afdeling Klinische Farmacie en Farmacologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

^c Afdeling Intensive Care, Martini Ziekenhuis Groningen.

* Correspondentie: I.Brinkman@mzh.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Dekkers BGJ, Loef B, Boer M, Brinkman I. Sederende medicatie bij de geriatrische intensiverepatiënt. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2017;2:a1659.

Kernpunten

- Veroudering kan veranderingen in de farmacokinetiek en -dynamiek veroorzaken van geneesmiddelen die veel op de IC worden toegediend.
- Uit onze literatuurstudie bleek dat oudere patiënten gevoeliger worden voor de sederende middelen midazolam, propofol, fentanyl en remifentanyl.
- Daarnaast bleek dat voor propofol en remifentanyl er een duidelijke afname in de klaring is waargenomen tijdens veroudering.
- Daarom lijkt het verstandig om deze sederende middelen bij oudere patiënten te starten met een lagere dosering en regelmatig de sedatie te (her)evalueren.

Inleiding en methoden

Met het vergrijzen van de Nederlandse bevolking neemt ook de leeftijd van de gemiddelde patiënt op de Intensive Care (IC) toe. Sederende medicatie wordt veel gebruikt op IC's. In de standaard naslagwerken, waaronder de KNMP Kennisbank en het Farmacotherapeutisch Kompas, is over het algemeen weinig informatie te vinden over het gebruik van sederende medicatie bij ouderen of IC-patiënten. Om een klinische vraag van een van de intensivisten in het Martini Ziekenhuis Groningen hierover te kunnen beantwoorden, hebben we onderzocht of er extra voorzorgen nodig zijn bij het gebruik van deze middelen. We hebben een onderzoek uitgevoerd in PubMed met de zoektermen: *intensive care*, *elderly* en *age*, in combinatie met de veelgebruikte

ABSTRACT

Sedative drugs in the geriatric intensive care patient

BACKGROUND

The number of elderly patients admitted to Intensive Care Units (ICUs) has increased significantly in recent years. It has been demonstrated that the elderly are more prone to inadequate drug treatment and adverse drug effects.

OBJECTIVE

To perform a literature review on the effects of aging on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of commonly used sedative drugs in Dutch ICUs.

DESIGN AND METHODS

Literature review using PubMed.

RESULTS

Literature on the effects of aging on the pharmacology of commonly used sedative drugs in the ICU is scarce. For the general population, we found that for midazolam, propofol, fentanyl and remifentanyl aging is associated with an increased susceptibility of the patients for the pharmacodynamic properties of these agents. This effect is confirmed for some of these drugs in ICU patients. In addition, a reduction in drug clearance was observed for propofol and remifentanyl.

CONCLUSION

Based on these findings, we suggest to start with lower dosages for midazolam, propofol, fentanyl and remifentanyl in elderly ICU patients and to re-evaluate frequently and adjust the therapy by clinical effect if necessary.

sederende geneesmiddelen in het Martini ziekenhuis; midazolam, propofol, fentanyl, remifentanyl en dexmedetomidine. Daarnaast werden er artikelen gevonden via referenties uit de gevonden artikelen. Doel van dit artikel is om de lezer aan de hand van deze geneesmiddelen een overzicht te geven met welke factoren rekening dient te worden gehouden bij de toepassing van sederende medicatie bij de geriatrische IC-patiënt.

Resultaten

Veranderingen in farmacokinetiek

Ouderdom komt met gebreken. Met het toenemen van de leeftijd neemt ook de prevalentie van ziekte toe. Dit kan onder andere leiden tot polyfarmacie, genees-

middelinteracties en bijwerkingen. Daarnaast veroorzaakt veroudering een progressieve afname van de functionele orgaanreserve, hetgeen kan leiden tot een veranderde farmacokinetiek. Fysiologische veranderingen bij ouderen die een effect op de farmacokinetiek kunnen hebben zijn: toename van de pH van de maag, veranderde lichaamsverhoudingen (vet/lichaamswater/spiermassa), verminderde leverfunctie, verminderde renale klaring en veranderingen in de samenstelling van plasma-eiwitten (voor een uitgebreide beschrijving van veranderingen in farmacokinetiek tijdens veroudering zie Klotz [1]). Deze veranderingen kunnen een effect hebben op alle aspecten van de farmacokinetiek (absorptie, verdeling, metabolisme en klaring) en kunnen ook door de individuele eigenschappen en comorbiditeiten van de patiënt worden beïnvloed [1]. Naast veranderingen door veroudering, is bij IC-patiënten de farmacokinetiek vaak ook veranderd als gevolg van het onderliggend lijden. Potentiële veranderingen, zoals veranderingen in plasma-eiwitten en verminderde leverfunctie, bij IC-patiënten komen deels overeen met veranderingen die worden waargenomen bij normale veroudering. Daarnaast kunnen er veranderingen optreden die specifiek zijn voor de IC-situatie, zoals een afname van de weefselperfusie, het toedienen van grote hoeveelheden vocht (infuusvloeistof), acute nierschade en remming van leverenzymen (voor een uitgebreide beschrijving van veranderingen in farmacokinetiek tijdens IC-opname zie Smith et al. [2]).

Veel van de beschikbare farmacokinetische gegevens van geneesmiddelen en de dosering en protocollen die hierop zijn gebaseerd zijn afkomstig uit studies bij gezonde vrijwilligers of studies bij specifieke en relatief gezonde patiëntengroepen [2]. De kennis over de invloed van veroudering op de farmacokinetiek en -dynamiek van veel op de IC gebruikte medicatie is zeer beperkt, terwijl vooral bij deze kwetsbare patiëntengroep problematische situaties zouden kunnen ontstaan. De volgende sectie geeft een overzicht van de invloed van veroudering op de farmacokinetiek en -dynamiek van de eerder beschreven geneesmiddelen en indien bekend de impact voor de IC-patiënt.

Midazolam

Midazolam is een van de opties als sedativum op een IC [3]. Midazolam wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) tot de metabolieten 1-hydroxymidazolam, 4-hydroxymidazolam en 1,4-hydroxymidazolam, welke vervolgens renaal geklaard worden. De eliminatie-halfwaardetijd van midazolam bij gezonde volwassenen bedraagt 1,7-3,5 uur. De actieve metaboliet 1-hydroxymidazolam vertoont 60 tot 100% van de potentie van midazolam en wordt snel als glucuronide in de urine uitgescheiden. De overige metabolieten bezitten geen activiteit [4] (voor meer details over de farmacokinetiek van midazolam zie de TDM-monografie [5]). De farmacokinetiek van midazolam wordt beïnvloed door de leverfunctie (toename halfwaardetijd), nierfunctiestoornissen (vermin-

derde eliminatie van geconjugeerd 1-hydroxymidazolam) en hypoalbuminemie (toename verdelingsvolume en halfwaardetijd) [6,7]. Midazolam is een lipofiel geneesmiddel, waardoor continue toediening kan leiden tot depotvorming in vetweefsel en een verlengde werkingsduur [7]. Daarnaast vertraagt het metabolisme van midazolam gedurende de eerste vier dagen van IC-opname, mogelijk als gevolg van het vrijkomen van cytokines [8]. Hierdoor is de halfwaardetijd meer dan verdubbeld bij IC-patiënten (van 2,3 naar 5,4 uur), waardoor de dosering initieel verlaagd zou kunnen worden om hoge spiegels te voorkomen [9]. Gedurende de volgende twee weken herstelt de midazolamklaring zich waardoor de midazolamspiegels ook normaliseren [8].

De effecten van veroudering op de farmacokinetiek van midazolam in IC-patiënten zijn beperkt bekend. Farmacokinetische studies laten zien dat veroudering mogelijk een covariable is met een effect op de klaring en het verdelingsvolume, waarbij beide factoren afnemen met veroudering [10,11]. Ook bij gezonde vrijwilligers is de kennis over de invloed van veroudering op de farmacokinetiek van midazolam beperkt. Twee studies vinden geen effect van veroudering op de farmacokinetiek [12,13], terwijl twee andere studies specifiek een drievoudige toename van de halfwaardetijd aantonen bij oudere mannen, maar niet bij vrouwen [14,15]. Dit verschil kan mogelijk verklaard worden doordat het lichaamsgewicht van deze oudere mannen hoger was dan het gewicht van de jonge mannen. Bij vrouwen was dit verschil afwezig [14].

Door de grote variabiliteit in het sedatieve effect in relatie tot de plasmaconcentraties tussen patiënten wordt het meten van midazolamspiegels niet zinvol geacht [8]. Alleen bij interactie met CYP3A4-remmers of -inductoren, bij onverklaarbare effecten of bij patiënten met neurologische schade kunnen spiegelbepalingen toegevoegde waarde hebben. De grote variatie in midazolamspiegels in relatie tot het klinische effect wordt deels verklaard door een toename in gevoeligheid voor het sedatieve effect van midazolam tijdens veroudering [12,13]. Oudere patiënten hebben lagere midazolamspiegels nodig om dezelfde graad van sedatie te bereiken [12,13]; een effect dat ook gezien is in oudere IC-patiënten [8]. De oorzaak van deze veranderingen is grotendeels onbekend, maar wordt waarschijnlijk niet veroorzaakt door veranderingen in receptorbinding. Proefdieronderzoek laat zien dat de opname van benzodiazepines in de hersenen van oudere dieren verhoogd is waardoor lokaal hogere concentraties ontstaan, hetgeen mogelijk veranderingen bij oudere IC-patiënten kan verklaren [16]. Verder is het niet ondenkbaar dat door veranderingen in de hersenen bij ouder worden, waaronder dysfunctie van de bloed-hersenbarrière (BBB) [17], ervoor zorgen dat midazolam makkelijker het centraal zenuwstelsel kan bereiken. Deze veranderde functie van de BBB is ook bekend bij patiënten met sepsis. Voor het bereiken van een adequate sedatie was bij IC-patiënten van 70 jaar en ouder de helft minder midazolam nodig dan bij patiënten jonger

Het ideale sederende geneesmiddel

- Werkt snel na starten en werkt snel uit na stoppen
- Veroorzaakt adequate sedatie met een voorspelbare dosis-effectrelatie
- Is makkelijk toe te dienen
- Geeft geen stapeling bij langer gebruik
- Heeft geen bijwerkingen (hemodynamisch, respiratoir)
- Geeft geen interacties met andere medicatie
- Is goedkoop
- Ondersteunt de natuurlijke slaap

dan 50 jaar [8]. Op basis van deze resultaten kan overwogen worden de dosering te verlagen op basis van leeftijd en de dosering aan te passen op geleide van het klinisch effect, bijvoorbeeld met behulp van de *Richmond agitation-sedation scale* of de Ramsey-sedatiescore [18]. De studie van Barr et al. laat zien dat er een inverse relatie bestaat tussen leeftijd en de kans op het bereiken van een adequate sedatiescore. Op basis van deze studie kan worden overwogen om de dosering met 18% te verlagen voor elke 10 jaar leeftijdstoename voor patiënten van boven de 60 jaar [19]. Interobservatie- en intraobservatiebeoordeling van de sedatiediepte kan leiden tot wisselingen van de sedatiediepte. Belangrijk is daarom dat artsen en verpleegkundigen duidelijke afspraken maken over het te bereiken sedatieniveau en regelmatig dit beleid (her)evalueren.

Propofol

Een veel gebruikt alternatief voor midazolam is propofol. Propofol heeft de voorkeur als snel ontwaken belangrijk is [4]. Een risico bij het gebruik van propofol is echter het propofolinfusiesyndroom (PRIS): een dodelijk syndroom dat vooral kan ontstaan na langdurige toediening (> 48 uur) van hogere doseringen (> 4 mg/kg/uur) [20]. De incidentie van PRIS wordt geschat op 1,1% met een letaliteit van ongeveer 20% [21]. Propofol is een zeer lipofiel geneesmiddel met een hoge binding aan plasma-eiwitten (98-99%) en een groot verdelingsvolume (3,1-6,2 l/kg lichaamsgewicht). Na een eenmalige toediening daalt de plasmaspiegel snel door verdeling en snelle metabole klaring. Bij langdurige toediening neemt het verdelingsvolume toe door verdeling over het minder goed doorbloede vetweefsel. Propofol wordt in de lever geconjugeerd tot inactieve metabolieten die voornamelijk via de nier worden uitgescheiden. Bij continue toediening bestaat er een lineaire relatie tussen de propofolplasmaconcentratie en de infusiesnelheid. Farmacodynamische geneesmiddelinteracties kunnen optreden met intraveneuze analgetica (morphine en fentanyl) hetgeen klinisch relevante hemodynamische consequenties kan hebben [22].

Door de veranderde lichaamssamenstelling bij ouderen verandert de kinetiek van propofol. Het distributievolum-

me en de intercompartimentele klaring van propofol zijn verlaagd [22]. Het distributievolumen neemt bij ouderen af met ongeveer 20%, waarschijnlijk als gevolg van een verminderd hartminuutvolume. De klaring neemt af met 28% bij oudere patiënten in vergelijking met jongere patiënten [22]. Ook in een populatiemodel is gevonden dat bijna alle onderzochte farmacokinetische parameters van propofol in meer of mindere mate afnemen met veroudering [23]. In een recente farmacokinetische studie bij IC-patiënten was veroudering echter geen covariabele die effect had op de farmacokinetiek van propofol in deze patiëntengroep [24]. Naast mogelijke effecten van veroudering op de farmacokinetiek zijn ouderen gevoeliger voor de hypnotische effecten van propofol [25]. In lijn met deze observaties is dan ook het advies vanuit de productinformatie om de infusiesnelheid te verlagen naar maximaal 1,8 mg/kg/uur (normaal is maximaal 3,0 mg/kg/uur) [22,26].

Fentanyl en remifentanyl

Analgetica kunnen als bijwerking sedatie hebben. Hiervan wordt gebruik gemaakt in de zogenaamde protocollen voor analgetica-gebaseerde sedatie. Fentanyl en remifentanyl zijn voorbeelden van opiaten die veel gebruikt worden in deze protocollen [4]. Fentanyl wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 tot het inactieve norfentanyl, terwijl remifentanyl door aspecifieke, extrahepatische plasma- en weefselestherases tot het inactieve remifentanylzuur wordt omgezet [27,28]. De inactieve metabolieten worden vervolgens voornamelijk renaal geklaard. De eliminatiehalfwaardetijd van fentanyl bij gezonde volwassenen bedraagt ongeveer 3,7 uur, de halfwaardetijd van remifentanyl is veel korter (10-21 min) [27,28]. Naast de CYP3A4-route zijn er ook aanwijzingen dat fentanyl via een andere, onbekende route wordt geklaard [28]. Er bestaat aanzienlijke intra- en interindividuele variatie in de farmacokinetiek van beide middelen, hetgeen voor fentanyl kan worden versterkt door onder andere geneesmiddelinteracties met CYP3A4-remmers en -inductoren en veranderingen in de leverfunctie, zoals bij levercirrose en verminderde leverperfusie bij multiorgaanfalen. Hierbij nemen fentanylspiegels toe bij afnemende leverfunctie [28].

Onderzoek naar de effecten van veroudering op het metabolisme van fentanyl laat wisselende resultaten zien. Na intraveneuze toediening in een perioperatieve setting is bij ouderen een toename gezien van de halfwaardetijd [29], terwijl in een andere, vergelijkbare studie een kleiner distributievolumen werd gevonden, zonder effect op de halfwaardetijd of klaring [30]one group (n = 5). Binnen de IC-populatie lijkt veroudering geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van fentanyl [31]. Kanttekening bij deze studies is echter wel dat het kleine aantallen patiënten betreft. Het effect van veroudering op de farmacokinetiek van remifentanyl in gezonde ouderen is beschreven in twee studies [32,33]. In de eerste studie werd in een kleine groep patiënten geen effect van veroudering op de farma-

cokinetiek gevonden, terwijl in de tweede, grotere studie werd gevonden dat zowel het verdelingsvolume als de klaring afnemen tijdens veroudering met respectievelijk 25% en 33% [32,33].

Net als voor midazolam en propofol, neemt de gevoeligheid voor zowel fentanyl als remifentanyl toe tijdens veroudering. Voor beide middelen neemt tijdens veroudering de gevoeligheid van het brein toe met ongeveer 50% bij patiënten voor electieve chirurgie en gezonde vrijwilligers [31,33]. Het risico op bijwerkingen, zoals ademhalingsdepressie, neemt daardoor toe [34]. In lijn hiermee wordt in de productinformatie van remifentanyl geadviseerd om te beginnen met een 50% lagere begindosering bij algehele anesthesie [35]. Dit is echter niet van toepassing op de IC aangezien reeds wordt begonnen met lagere remifentanyl-doseringen en er wordt getitreerd op analgetisch en sedatief effect [35,36]. Daarnaast lijkt het bij oudere patiënten verstandig om vaker de therapie te evalueren.

Dexmedetomidine

Alfa-2-receptoragonisten nemen een aparte plaats in bij sedatie op de IC, waarbij dexmedetomidine superieur lijkt aan clonidine. Dexmedetomidine versterkt het effect van opiaten en sedativa en kan daarmee het gebruik van deze geneesmiddelen verminderen [4]. Dexmedetomidine heeft een korte distributiehelfwaardetijd van zes minuten en een eliminatiehelfwaardetijd van 1,9-2,5 uur. De eiwitbinding is 94%. Dexmedetomidine wordt door CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 en CYP2C19 gemetaboliseerd tot inactieve verbindingen, welke voornamelijk door de nier worden uitgescheiden [37]. Vanwege het uitgebreide metabolisme in de lever is voorzichtigheid geboden bij patiënten met leverfunctiestoornissen. De farmacokinetiek van dexmedetomidine is lineair en er treedt geen accumulatie op [37].

Voor de effecten van veroudering op de farmacodynamiek van dexmedetomidine zijn op dit moment geen studies beschikbaar bij IC-patiënten. Voor zover bekend is de farmacokinetiek van dexmedetomidine niet wezenlijk verschillend tussen jonge en oudere patiënten [38]. Belangrijke uitzondering hierop is de klaring, deze lijkt significant af te nemen met veroudering bij IC-patiënten [38,39]. Oudere patiënten ervaren ook vaker bijwerkingen dan jonge patiënten [38]. De impact van deze bevindingen op de dexmedetomidinedosering zijn nog niet bepaald, de productinformatie adviseert momenteel niet om de dosering aan te passen bij ouderen [40].

Conclusie

Veranderingen in de werking van sederende medicatie bij oudere patiënten lijken vooral afhankelijk te zijn van een toegenomen gevoeligheid van deze patiëntengroep voor deze middelen en in mindere mate door een veranderde farmacokinetiek. Deze verhoogde gevoeligheid kan leiden tot het ontstaan van bijwerkingen en oversedering [8]. Op

grond van onze literatuurstudie lijkt het verstandig om bij oudere patiënten die zijn opgenomen op de IC, te starten met een lagere dosering en regelmatig de diepte van sedatie te (her)evalueren op basis van klinische effecten en zonodig de therapie bij te stellen [19].

Ondanks dat de bovengenoemde geneesmiddelen veelvuldig binnen de IC worden toegepast en er dus veel geriatrische patiënten worden behandeld, zijn de effecten van veroudering op de farmacokinetiek en -dynamiek van deze geneesmiddelen in deze patiëntengroep slechts beperkt onderzocht. Meer onderzoek naar de oudere en de geriatrische IC-patiënt zou kunnen leiden tot een betere voorspelling bij welke patiënten de dosering aangepast zou moeten worden om oversedatie en de hieraan gekoppelde mogelijke bijwerkingen te voorkomen. ■

Literatuur

1. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev.* 2009;41:67-76.
2. Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin KE, Forni A, Fong J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest.* 2012;141:1327-36.
3. Spijkstra JJ, Horn J, Gielen-Wijffels SEMJ, et al. Herziene richtlijn analgesie en sedatie voor volwassenen op de intensive care [internet]. 2013 [geraadpleegd: januari 2017].
4. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;(182):335-60.
5. TDM Monografie.org [internet]. De Meern: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, commissie Analyse en Toxicologie. Beschikbaar op: <http://tdm-monografie.org/monografie/midazolam>.
6. Vree TB, Shimoda M, Driessen JJ, et al. Decreased plasma albumin concentration results in increased volume of distribution and decreased elimination of midazolam in intensive care patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46:537-44.
7. Fragen RJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clin Ther.* 1997;19:405-19-8.
8. Bremer F, Reulbach U, Schwilden H, Schüttler J. Midazolam therapeutic drug monitoring in intensive care sedation: a 5-year survey. *Ther Drug Monit.* 2004;26:643-9.
9. Malacrida R, Fritz ME, Suter PM, Crevoisier C. Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. *Crit Care Med.* 1992;20:1123-6.
10. Swart EL, Zuideveld KP, De Jongh J, Danhof M, Thijs LG, Strack van Schijndel RMJ. Comparative population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam during long-term continuous infusion in critically ill patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;57:135-45.
11. Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ, Shafer SL, Geller E. A double-blind, randomized comparison of i.v. lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *Anesthesiology.* 2001;95:286-98.
12. Albrecht S, Ihmsen H, Hering W, et al. The effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;65:630-9.

13. Platten H-P, Schweizer E, Dilger K, Mikus G, Klotz U. Pharmacokinetics and the pharmacodynamic action of midazolam in young and elderly patients undergoing tooth extraction. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;63:552–60.
14. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI. Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology.* 1984;61:27–35.
15. Servin F, Enriquez I, Fournet M, Failler JM, Farinotti R, Desmots JM. Pharmacokinetics of midazolam used as an intravenous induction agent for patients over 80 years of age. *Eur J Anaesthesiol.* 1987;4:1–7.
16. Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. *Clin Pharmacokinet.* 1998;35:49–64.
17. Gorlé N, Van Cauwenberghe C, Libert C, Vandenbroucke RE. The effect of aging on brain barriers and the consequences for Alzheimer's disease development. *Mamm Genome.* 2016 Aug;27(7-8):407–20.
18. Ely EW, Truman B, Shintani A, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients. *JAMA.* 2003;289:2983.
19. Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ, Shafer SL, Geller E. A double-blind, randomized comparison of i.v. lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *Anesthesiology.* 2001;95:286–98.
20. Krajčová A, Waldauf P, Anděl M, Duška F. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Crit Care.* 2015;19:398.
21. Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Crit Care.* 2009;13:R169.
22. McKeage K, Perry CM. Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs.* 2003;17:235–72.
23. Eleveld DJ, Proost JH, Cortínez LI, Absalom AR, Struys MMRF. A general purpose pharmacokinetic model for propofol. *Anesth Analg.* 2014;118:1221–37.
24. Smuszkiewicz P, Wiczling P, Przybyłowski K, et al. The pharmacokinetics of propofol in ICU patients undergoing long-term sedation. *Biopharm Drug Dispos.* 2016;37:456–66.
25. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology.* 1999;90:1502–16.
26. Samenvatting van de productkenmerken Diprivan. Dublin: Aspen Pharma Trading; 2017 Jul 10 [geraadpleegd 2017 okt 5]. <https://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h11549.pdf>.
27. Scott LJ, Perry CM. Remifentanyl: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. *Drugs.* 2005;65:1793–823.
28. Kuip EJM, Zandvliet ML, Koolen SLW, Mathijssen RHJ, van der Rijt CCD. A review of factors explaining variability in fentanyl pharmacokinetics; focus on implications for cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Feb;83(2):294–313.
29. Singleton MA, Rosen JI, Fisher DM. Pharmacokinetics of fentanyl in the elderly. *Br J Anaesth.* 1988;60:619–22.
30. Bentley JB, Borel JD, Nenad RE, Gillespie TJ. Age and fentanyl pharmacokinetics. *Anesth Analg.* 1982;61:968–71.
31. Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987;240:159–66.
32. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology.* 1993;79:893–903.
33. 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.
34. Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, Boston R, Carr DB, Strom BL. Side effects of opioids during short-term administration: effect of age, gender, and race. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74:102–12.
35. Samenvatting van de productkenmerken Ultiva 1 mg/ml. Dublin: Aspen Pharma Trading; 2017 Jul 24 [geraadpleegd 2017 okt 9]. <https://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h20601.pdf>.
36. Battershill AJ, Keating GM. Remifentanyl: a review of its analgesic and sedative use in the intensive care unit. *Drugs.* 2006;66:365–85.
37. Keating GM. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in the intensive care setting. *Drugs.* 2015;75:1119–30.
38. Kuang Y, Zhang R, Pei Q, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of dexmedetomidine in elderly patients during spinal anesthesia. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53:1005–15.
39. Iriola T, Ihmsen H, Laitio R, et al. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients. *Br J Anaesth.* 2012;108:460–8.
40. Samenvatting van de productkenmerken Dexdor. Espoo: Orion Corporation; 2016 Jun 9 [geraadpleegd 2017 okt 9]. http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002268/WC500115631.pdf.