

Aus der Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und  
Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Leiterin: Prof. Dr. sc. hum. Christel Weiß)

Untersuchung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Remimazolam  
– ein ultrakurz wirksames Benzodiazepin – bei Sedierungen:  
eine Metaanalyse

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades in der Zahnheilkunde  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Michael Ritter

aus  
Nürnberg  
2022

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referentin: Frau Prof. Dr. sc. hum. Christel Weiß

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	<i>Sedierung.....</i>	1
1.2	<i>Gängige Hypnotika.....</i>	2
1.2.1	<i>Benzodiazepine.....</i>	2
1.2.2	<i>Midazolam.....</i>	3
1.2.3	<i>Propofol.....</i>	3
1.3	<i>Remimazolam.....</i>	4
1.3.1	<i>Entwicklung und Anwendung von Remimazolam.....</i>	4
1.3.2	<i>Pharmakologie und Metabolismus von Remimazolam.....</i>	5
1.4	<i>Aktuelle Literatur.....</i>	6
1.5	<i>Fragestellung der Arbeit.....</i>	8
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>10</b>
2.1	<i>Literaturrecherche.....</i>	10
2.2	<i>Auswahl der Studien.....</i>	10
2.3	<i>Metaanalyse.....</i>	11
2.4	<i>Statistische Analyse.....</i>	12
2.5	<i>Bias-Risiko der ausgewählten klinischen Studien.....</i>	13
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>23</b>
3.1	<i>Studienbeschreibung.....</i>	23
3.2	<i>Ergebnisse zur Wirksamkeit.....</i>	24
3.2.1	<i>Kontinuierliche Endpunkte.....</i>	24
3.2.2	<i>Dichotome Endpunkte.....</i>	28
3.2.3	<i>Übersicht über signifikante Ergebnisse der Wirksamkeit.....</i>	31
3.3	<i>Ergebnisse zur Verträglichkeit.....</i>	32
3.3.1	<i>Nebenwirkungsprofil.....</i>	33
3.3.2	<i>Zusammenfassung der Nebenwirkungen.....</i>	41
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>42</b>
4.1	<i>Erkenntnisse.....</i>	42
4.2	<i>Heterogenität.....</i>	43
4.3	<i>Anwendung von Remimazolam in der Klinik.....</i>	44
4.3.1	<i>Dosierung.....</i>	44
4.3.2	<i>Der MOAA/S Score.....</i>	45
4.3.3	<i>Verwendung in der Zahnheilkunde.....</i>	46
4.3.4	<i>Kosten.....</i>	47
4.3.5	<i>Vollnarkose.....</i>	48
4.4	<i>Stärken und Einschränkungen der Metaanalyse.....</i>	49
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>52</b>

<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>54</b>
<b>7</b>	<b>Curriculum Vitae .....</b>	<b>60</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>61</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

ASA – American society of Anesthesiologists

BIS – Bispectral Index

CI – Konfidenzintervall

CYP – Cytochrom P450

GABA -  $\gamma$ -Aminobuttersäure

IV – intravenös

MD – Mittelwertsdifferenz

MOAA/S - Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation

OR – Odds Ratio

RCT – randomisierte kontrollierte Studie

RM - Remimazolam

PRIS - Propofol-Infusionssyndrom

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Sedierung

Eine Sedierung wird vorgenommen, um Patienten bei einem diagnostischen oder therapeutischen Eingriff möglichst gering zu belasten, vor allem was die Funktionen von Herz, Kreislauf, Lunge, Bewusstsein und Befindlichkeit anbelangt.<sup>1</sup> Bei der Kurzsedierung oder prozeduralen Sedierung bleibt der Patient im Gegensatz zur Vollnarkose bei Bewusstsein, es erfolgt keine Lähmung des Atemzentrums und somit ist keine Intubation notwendig, was den Aufwand der Prozedur reduziert.<sup>2</sup> Bei schmerzhaften oder unangenehmen Prozeduren kann eine Sedierung dem Patienten mehr Komfort und dem Arzt eine einfachere Behandlung bieten, da er mit dem Patienten kommunizieren kann. Wenn zusätzlich zu einem Sedativum ein Schmerzmittel verabreicht wird, spricht man von einer Analgosedierung. Allerdings ist eine Sedierung immer mit Risiken verbunden. Es kann bei einer Überdosierung des Sedativums oder bei einem allgemeinmedizinisch vorgeschädigten Patienten zu einem Bewusstseinsverlust, einer Kreislauf- oder Atemdepression oder zu einem Ausfall der lebenserhaltenden Reflexe kommen.<sup>1</sup> Die aktuellen S3-Leitlinien besagen, dass eine Sedierung von einem in der Intensivmedizin erfahrenen Arzt durchgeführt werden sollte, außerdem ist es erforderlich, dass eine zweite, in der Patientenüberwachung geschulte Person die Vitalfunktionen des Patienten überwacht. Sobald der Patient einem höheren Risikoprofil entspricht (ASA-Klasse III bis IV), ein schwieriger endoskopischer Eingriff vorliegt oder der Patient aus pathologisch-anatomischen Gründen ein höheres Risiko aufweist, sollte ein Anästhesist hinzugezogen werden.<sup>4</sup> Bei einer Sedierung wird also in der Regel kein Anästhesist benötigt. Dies bringt einen deutlichen personellen Vorteil gegenüber der Vollnarkose mit sich. Zudem zeichnet sich ein Mangel an Anästhesisten auf der ganzen Welt ab.<sup>3</sup> Hinzu kommt, dass die Zahl an vorgenommenen Sedierungen stetig gestiegen ist. So war beispielsweise der Anteil an Sedierungen bei endoskopisch behandelten Patienten in der Mitte der neunziger Jahre bei ca. 9%, im Jahre 2007 stieg die Sedierungsfrequenz auf bis zu 88% und bei einer 2013 erschienenen Studie waren es über 90%.<sup>4</sup> Es wird also ersichtlich, weshalb die Medizin auf Fortschritte in Bereich der Sedativa angewiesen ist. Momentan werden verschiedene Stoffe verwendet, um eine Sedierung einzuleiten bzw. aufrechtzuerhalten. Die gängigsten von Ihnen werden im Folgenden beschrieben.

## 1.2 Gängige Hypnotika

### 1.2.1 Benzodiazepine

Benzodiazepine sind eine Gruppe von Arzneimitteln, welche häufig zur Behandlung von Angstzuständen, Schlafproblemen aber auch zur Sedierung oder Narkoseeinleitung eingesetzt werden.<sup>5, 6</sup> Sie haben anxiolytische, hypnotische, muskelentspannende, krampflösende und narkotisierende Eigenschaften.<sup>7</sup> Die ersten Benzodiazepine wurden in den 1950er Jahren entdeckt und bis heute wurden tausende verschiedene Formen synthetisiert, von denen etwa 30 in klinischem Gebrauch sind. Midazolam, Diazepam, Lorazepam und Flumazenil sind dabei die vier in der Anästhesie am weitesten verbreiteten Benzodiazepinderivate.<sup>8</sup> Benzodiazepine modulieren die Aktivität des wichtigsten hemmenden Neurotransmitters des Gehirns, GABA, indem sie an einem extrazellulären Ort an der Schnittstelle der  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Untereinheiten des Gamma-Aminobuttersäure-Rezeptors Typ A (GABA-A) binden.<sup>9, 10</sup> Die meisten Benzodiazepine induzieren dadurch eine positive allosterische Modulation dieses ligandengesteuerten Chloridionenkanals, was zu einer neuronalen Hyperpolarisation und einer Hemmung der Aktivität führt. Wirkstoffe, welche an dieser Stelle wirken, werden häufig als Anxiolytika und Sedativa sowie zur Herbeiführung von Muskelentspannung, Amnesie und Schlaf verwendet.<sup>11</sup>

Zusätzlich zu ihrer Wirkung auf das zentrale Nervensystem haben Benzodiazepine eine dosisabhängige atemdepressive Wirkung und bewirken außerdem eine leichte Senkung des arteriellen Blutdrucks und einen Anstieg der Herzfrequenz als Folge einer Verringerung des systemischen Gefäßwiderstands.<sup>8</sup>

Die meisten Benzodiazepine sind in Wasser schwer löslich und somit ist die parenterale Verabreichung meist schwierig. Es gibt dennoch Verbindungen, die für den intravenösen Gebrauch geeignet sind und für die Sedierung und Anästhesie entwickelt wurden.<sup>12</sup> Einige davon haben allerdings den Nachteil, dass sie eine lange Wirkdauer haben (kurz und mittellang wirksame Benzodiazepine können eine Halbwertszeit von bis zu 24 Stunden haben<sup>13</sup>) und Injektionsschmerz und Thrombosen an der Injektionsstelle verursachen können.<sup>14</sup>

### 1.2.2 Midazolam

Um die oben genannten Nachteile zu umgehen, wurde mit der Entwicklung von Midazolam im Jahr 1982 ein wasserlösliches Benzodiazepin mit kurzer Wirkdauer auf den Markt gebracht. Die gute Wasserlöslichkeit minimiert den Schmerz bei der Injektion und die Venenthrombose im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen.<sup>12</sup> Es wird vor allem intravenös zur Sedierung bei endoskopischen Eingriffen, bei zahnmedizinischen Prozeduren sowie als Zusatz zu lokalen Anästhesieverfahren eingesetzt und ist bis heute das am häufigsten eingesetzte Benzodiazepin-Sedativum in der Endoskopie.<sup>15</sup> Aufgrund der kardiorespiratorischen Stabilität nach seiner Verabreichung ist Midazolam auch für die Narkoseeinleitung oder Sedierung bei älteren und kardiologisch vorgeschädigten Patienten geeignet.<sup>16</sup> Midazolam wirkt nach circa ein bis drei Minuten, wobei das Wirkmaximum nach drei bis vier Minuten erreicht ist. Allerdings kann die Dauer der Wirkung 15 bis 80 Minuten anhalten.<sup>17</sup> Benzodiazepine wie Midazolam, Diazepam oder Flumazenil werden in der Leber durch Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) und durch Glucuronidkonjugation metabolisiert. Insbesondere spielen dabei die Enzyme CYP3A4 und CYP2C19 eine wichtige Rolle in der Biotransformation. Inhibitoren und Induktoren können dabei mit den Cytochromen wechselwirken und eine große klinische Auswirkung auf den Metabolismus der Benzodiazepine haben. Auch Leber- und Nierenfunktionsstörungen haben einen Einfluss auf die Pharmakokinetik und können die Elimination der Benzodiazepine verlangsamen.<sup>8, 18, 19</sup>

### 1.2.3 Propofol

Ein weiteres in der Anästhesie weit verbreitetes Arzneimittel ist Propofol. Es handelt sich um ein intravenös zu verabreichendes Narkotikum, welches häufig in Verbindung mit anderen Pharmaka zur Vollnarkose eingesetzt wird und in niedrigeren Dosen eine Bewusstseinsdämpfung hervorruft.<sup>20</sup> Propofol erhielt in den späten 1980er Jahren die Arzneimittelzulassung und ist das von Anästhesisten am häufigsten verwendete Arzneimittel zur Einleitung von Anästhesie und Sedierung.<sup>21, 22</sup> Im Gewebe wirkt Propofol an demselben GABA-A Rezeptor, an dem Benzodiazepine wirken, doch nimmt man an, dass Propofol an einer anderen Stelle am Rezeptor wirkt, nämlich an der  $\beta$ 3-Untereinheit.<sup>23</sup> Metabolisiert wird Propofol in der Leber sowie an

extrahepatischen Stellen. Es ist eine stark lipophile Verbindung, was zu einer raschen Sedierung führt, indem es sich schnell im zentralen Nervensystem und in anderen Geweben verteilt. Außerdem führt es wiederum zu einem schnellen Abklang, was eher aus der Umverteilung in Lipidkompartimente resultiert als aus einem schnellen Metabolismus.<sup>24</sup> Jedoch weist Propofol bei der Verwendung auch einige Nachteile auf. Zum Beispiel kann es bei gesättigtem Gewebe zu einer Akkumulation kommen und damit zu einer verlängerten Zeit bis zum Aufwachen.<sup>25</sup> Ein weiterer Nachteil ist, dass bei der Verabreichung von Propofol Hypotonie und Bradykardie auftreten können, was einen starken Abfall der Herzzeitvolumens zur Folge hat. Zudem kann es zu einer Atemdepression kommen, welche in Apnoe resultieren kann. Die Atemdepression ist dabei dosisabhängig und das Risiko wird durch die gleichzeitige Einnahme anderer Sedativa und Analgetika erhöht.<sup>26</sup> Weitere unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Propofol sind Schmerzen bei der Injektion, welche schwerwiegend sein können<sup>27</sup> und das seltene aber potenziell tödliche Propofol-Infusionssyndrom (PRIS - bis 2019 gab es 168 gemeldete Fälle von denen 82 tödlich verliefen), welches durch Nieren- und Herzversagen, metabolische Azidose, Rhabdomyolyse, Hyperkaliämie, Hypertriglyzeridämie und Hepatomegalie gekennzeichnet ist.<sup>28</sup> Die aktuellen S3-Leitlinien zur Sedierung in der Gastrointestinalen Endoskopie von 2014 legen allerdings nahe, Propofol bevorzugt vor Midazolam zu verwenden. Die Datenlage zeigt, dass bei einer Sedierung das Wirkungsprofil, die Nebenwirkungen und die Patientenzufriedenheit auf Seiten von Propofol liegt, was zu einem Paradigmenwechsel hin zu diesem Wirkstoff geführt hat. Grund dafür ist ein schnellerer Wirkungseintritt, eine bessere Patientenkooperation und eine schnellere Erholungszeit.<sup>4</sup>

## **1.3 Remimazolam**

### **1.3.1 Entwicklung und Anwendung von Remimazolam**

Remimazolam (auch CNS 7056 oder ONO-2745), wurde Ende der 1990er Jahre im Rahmen eines Forschungsprojektes für kurzwirksame Benzodiazepine entdeckt. Dabei spielte die Firma Glaxo Wellcome eine wichtige Rolle, das gleiche Pharmaunternehmen, welches zuvor Remifentanyl, ein ultrakurz wirksames Opioid, auf den Markt brachte.<sup>29</sup> Beide Wirkstoffe haben gemeinsam, dass sie eine Estergruppe in ihrer molekularen Struktur aufweisen, welche dafür verantwortlich ist, dass die Stoffe

schnell und vorhersehbar in inaktive Metaboliten verstoffwechselt werden.<sup>30, 31</sup> Medikamente, welche eine Esterbindung aufweisen, finden bereits in anderen Bereichen Anwendung. Beispielweise weist auch das Lokalanästhetikum Articain, welches in der Zahnmedizin Anwendung findet, eine solche Esterbindung auf<sup>32</sup>, Mivacurium, ein Muskelrelaxans<sup>33</sup>, oder auch die Betablocker Esmolol und Landiolol.<sup>34</sup> 2008 erwarb das deutsche Unternehmen PAION AG das neu entwickelte Medikament, welches zu diesem Zeitpunkt einer britischen Firma namens CeNeS PLC gehörte, führte die nötigen Studien zur Zulassung durch und brachte es 2021 unter dem Handelsnamen BYFAVO® auf den europäischen Markt. Das Medikament ist zur Kurzzeitsedierung in den USA, Europa, dem vereinigten Königreich und China zugelassen und zur Allgemeinanästhesie in Südkorea und Japan.<sup>29</sup> Das von PAION entwickelte Remimazolam wird in Form des Besylat-Salzes verabreicht, das parallel dazu in China entwickelte Medikament auf Remimazolambasis, wird als Tosylat-Salz verabreicht.<sup>35</sup> Remimazolam wird in der Regel intravenös injiziert. Neben einem schwer zu überdeckenden bitteren Geschmack ist die orale Bioverfügbarkeit sehr gering, nur etwa 1-2% des oral eingenommene Remimazolam steht dem systemischen Kreislauf zur Verfügung. Die orale biologisch aktive Mindestdosis lag jenseits der höchsten getesteten Dosis von 480 mg.<sup>36</sup>

### 1.3.2 Pharmakologie und Metabolismus von Remimazolam

Versuche bei Ratten haben gezeigt, dass Remimazolam pharmakologisch ähnlich wie Midazolam wirkt, wobei es die größte Affinität zu den GABA-A Rezeptorsubtypen  $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$  und  $\alpha_5$  aufweist. Remimazolam hatte dabei einen etwas höheren Effekt auf den  $\alpha_1$ -Subtypen. Außer auf den GABA-A Rezeptor zeigte Remimazolam dabei keine Affinität zu anderen Rezeptoren oder Ionenkanälen. Die metabolisierte Form von Remimazolam, genannt CNS 7054, zeigt im menschlichen Gehirn eine ca. 400-fach geringere Wirkung auf als die aktive Form CNS 7056, im Gegensatz zu Midazolam, dessen Metaboliten teilweise aktiv bleiben können.<sup>29, 37, 38</sup> Ebenso wie bei anderen Benzodiazepinen, darunter auch Midazolam, gibt es für Remimazolam den wirksamen Antagonisten Flumazenil. Dieser Wirkstoff bindet kompetitiv an den Benzodiazepinrezeptor und hebt somit die Wirkung von Remimazolam auf, was bei Überdosierungen einen entscheidenden Vorteil gegenüber Propofol mit sich bringt.<sup>39</sup> Remimazolam wird nach der Pharmakokinetik erster Ordnung ausgeschieden, daher gibt es bei längeren Infusionen oder hohen Dosen kein Problem mit der Akkumulation

von Medikamenten oder Metaboliten.<sup>40</sup> Der Abbau von Remimazolam erfolgt über Gewebsesterasen, welche die metabolisch instabile Esterbindung hydrolysiert, wodurch die inaktive Carbonsäure CNS 7054 entsteht. Das bedeutet, dass es ohne die Hilfe eines bestimmten Organs verstoffwechselt werden kann, was Remimazolam zu einem wichtigen Medikament für Menschen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion macht.<sup>41</sup> Durch diese Art des Metabolismus resultiert ein ultrakurz wirksames Benzodiazepin.<sup>42</sup>

## 1.4 Aktuelle Literatur

Da Remimazolam erst kürzlich als Arzneimittel zur Kurzsedierung zugelassen wurde und aufgrund einer potenziellen Zulassung im Bereich der Allgemeinanästhesie in Europa und den USA das Interesse an weiterer Forschung besteht, wird vermutlich in naher Zukunft noch einige Literatur zu erwarten sein. Trotzdem gibt es bereits Reviews, systematische Reviews und Metaanalysen, welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Remimazolam untersuchen. Eine Metaanalyse von Jhuang et al.<sup>43</sup> analysiert die Ergebnisse von fünf klinischen Studien mit 1248 Teilnehmern und vergleicht Remimazolam mit Placebo und Midazolam. Die Analyse zeigte eine signifikante Überlegenheit von Remimazolam gegenüber Midazolam in Hinblick auf den Erfolg der Sedierung, einen signifikant geringeren Gebrauch einer Notfallmedikation, eine geringere Zeit zur Erholung und eine bessere kognitive Erholung. Keinen statistisch signifikanten Unterschied gab es beim Vergleich der Nebenwirkungen zwischen Remimazolam und Midazolam. Eine weitere Metaanalyse<sup>44</sup> mit sieben klinischen Studien und insgesamt 1996 Teilnehmern verglich Remimazolam mit Midazolam, Placebo und Propofol, wobei ebenfalls festgestellt wurde, dass Remimazolam eine höhere Effektivität bezüglich der Sedierung aufweist gegenüber Placebo und Midazolam, dagegen aber eine geringere als Propofol. Im Falle der Nebenwirkungen zeigte Remimazolam eine geringere Inzidenz von Hypotonie als Placebo oder Midazolam, im Vergleich mit Propofol wies Remimazolam ebenfalls eine geringere Inzidenz von Hypotonie auf und zusätzlich eine geringere Inzidenz von Hypoxie und Schmerzen bei der Injektion. Ein umfangreicher systematischer Review von Kilpatrick aus dem Jahr 2021<sup>29</sup> teilt die Studien entsprechend der Arzneimittelzulassungsphasen 1 bis 3 auf, in acht der einbezogenen Studien wurde Remimazolam mit den Kontrollmedikamenten Midazolam, Propofol und Placebo verglichen. Es wurde für drei Phase-3-Studien eine signifikant höhere

Erfolgsquote für Remimazolam als für Midazolam und Placebo ermittelt, außerdem wurde eine kürzere Zeitspanne von Verabreichung bis zum Beginn der Prozedur als bei Midazolam oder Placebo festgestellt, sowie eine kürzere Zeitspanne bis zur vollen Aufmerksamkeit nach Beendigung der Prozedur. Die Nebenwirkungen waren dabei vergleichbar zwischen den beteiligten Gruppen. In den zwei Phase-3-Studien, welche Propofol als Vergleichsmedikation aufwiesen, brachten beide Arzneimittel hohe Erfolgsraten, wobei Remimazolam etwas länger bis zum Wirkeintritt benötigte. Hypotonie, Hypoventilation und Schmerzen bei der Injektion traten bei der Propofolgruppe signifikant häufiger auf als bei der Teilnehmergruppe, welche Remimazolam injiziert bekamen. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Nebenwirkungen im Rahmen einer Sedierung waren Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz, eine verringerte Atemfrequenz und Erbrechen. In einem Review von Pantos et al.<sup>45</sup> werden drei Phase-3-Studien analysiert, wobei Remimazolam einen schnelleren Wirkeintritt und eine schnellere Rückkehr zur vollen Aufmerksamkeit als Midazolam aufwies. Es wurde ebenfalls festgestellt, dass Remimazolam eine geringere Halbwertszeit besitzt und ein geringeres Verteilungsvolumen als das Vergleichsmedikament Midazolam. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Lee und Shirley<sup>46</sup> in einem Review. Es wurden ebenfalls drei Phase-3 Studien untersucht, wobei Remimazolam eine höhere Erfolgsrate der Prozedur, einen schnelleren Wirkeintritt und schnellere Erholungszeiten aufwies als Placebo. Als am häufigsten aufgetretene Nebenwirkung wurde Hypotonie und Hypertonie genannt. Oka et al.<sup>47</sup> kamen in ihrem Review von 2021 mit acht klinischen Studien nicht nur zu dem Schluss, dass Remimazolam gegenüber Midazolam einen schnelleren Wirkungseintritt bietet, sondern auch eine schnellere Erholung gegenüber Midazolam und Propofol, sowie eine geringere Inzidenz von Hypotonie und Hypoventilation als Propofol. Die Autoren stellten letztendlich fest, dass Remimazolam als ideales Sedativum erscheint. Dagegen stellte Lamperti fest, dass Remimazolam zwar eine ähnliche Zeit bis zum Wirkungseintritt benötigt wie Midazolam, allerdings zu langsam für Sedierungen welche bei gastrointestinalen Endoskopien angewendet werden, weshalb Propofol das Arzneimittel der Wahl bei solchen Prozeduren bleiben wird.<sup>48</sup> Diese Aussage wurde von Whizar-Lugo et al.<sup>49</sup> bestätigt; außerdem wurde angemerkt, dass durch die Überlegenheit von Remimazolam bezüglich der Inzidenz des Atemstillstandes, welche gegen Null geht, auch fachfremde Ärzte die Atemwegsüberwachung übernehmen könnten.

## 1.5 Fragestellung der Arbeit

Wie aus der aktuellen Literatur hervorgeht (Kapitel 1.4), bietet Remimazolam vielversprechende Eigenschaften bezüglich der Anwendung bei Sedierungen. Dazu zählen hohe Erfolgsraten, ein schneller Wirkungseintritt, schnelle Erholungszeiten und ein günstiges Nebenwirkungsprofil. In einigen Studien und Reviews wird Remimazolam als neue Sedativum der Wahl bei Kurzzeitsedierungen beschrieben, andere Autoren hingegen sehen in Propofol oder Midazolam auch weiterhin die Zukunft der Sedierung. Die vorhandenen Reviews und Metaanalysen geben eine gute Übersicht über das Thema, allerdings wird teilweise Remimazolam nicht mit allen Vergleichsmedikamenten (Midazolam, Propofol, Placebo) verglichen<sup>43</sup>, bei einigen Metaanalysen wird nur eine begrenzte Anzahl an Endpunkten beschrieben<sup>44</sup> oder nur innerhalb der klinischen Phasen der Arzneimittelzulassungsstudien verglichen.<sup>29</sup> Eine umfassende quantitative Analyse der Daten aller relevanten Studien erscheint notwendig, um eine präzise Übersicht über die Thematik zu gewährleisten, was im Folgenden mit dieser Metaanalyse versucht wird. Es wurden elf Endpunkte bezüglich der Wirksamkeit untersucht und dreizehn bezüglich der Verträglichkeit. Im Folgenden ist eine Übersicht über alle untersuchten Endpunkte zu sehen.

### Endpunkte betreffend die Wirksamkeit:

- *Zeit bis zur vollen Aufmerksamkeit nach letzter Dosis*
- *Zeit bis zur vollen Aufmerksamkeit nach Ende des Eingriffs*
- *Fentanyl-dosis*
- *Bereit zur Entlassung nach letzter Dosis*
- *Bereit zur Entlassung nach Ende des Eingriffs*
- *Zeit bis zum Wirkungseintritt.*
- *Fertigstellung des Eingriffs*
- *Kein Gebrauch einer Notfallmedikation*
- *Erfolg des Eingriffs*
- *Erfolg der Sedierung*
- *Keine Gabe von mehr als fünf Dosen innerhalb eines 15 Minuten Intervalls*

Endpunkte betreffend die Verträglichkeit:

- *Nebenwirkungen (gesamt)*
- *Verringerte Atemfrequenz*
- *Tachykardie*
- *Bradykardie*
- *Hypertonie*
- *Atemdepression*
- *Hypotonie*
- *Injektionsschmerz*
- *Kopfschmerzen*
- *Niedrige Sauerstoffsättigung*
- *Erbrechen*
- *Übelkeit*
- *Schwindel*

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Literaturrecherche**

Es wurde eine Literaturrecherche nach allen relevanten Publikationen betrieben. Die Recherche wurde von der Bibliothek der Universitätsmedizin Mannheim durchgeführt. Durchsucht wurden die Datenbanken ClinicalTrialsGov, CochraneTrials, PubMed und Web of Science. Gesucht wurde nach allen Artikeln mit den Begriffen oder Kombinationen „Remimazolam, remimazolam, ONO 2745, ONO2745, CNS 7056 oder CNS7056“ in Titel, Abstract oder in der Keywordliste. Die Recherche wurde im Juli 2021 abgeschlossen.

### **2.2 Auswahl der Studien**

Es wurden alle prospektiven klinischen Studien mit Remimazolam an Erwachsenen, bei denen es sich um eine Kurzzeitsedierung handelt für die Metaanalyse ausgewählt. Es wurden nur Publikationen berücksichtigt, die in einem Peer-Reviewed Journal erschienen sind. Es gab keine Einschränkung bezüglich der Dosis des Medikaments, der Anzahl an Teilnehmern, der physischen Beschaffenheit der Patienten ausgedrückt durch den ASA-Grad, oder ob das Medikament kontinuierlich oder singulär verabreicht wurde. Alle Studien mussten eine Kontrollgruppe aufweisen im Sinne von Placebo, Midazolam oder Propofol. Duplikate wurden ausgeschlossen genauso wie alle Studien im Cross-Over-Design oder Studien, die keine suffizienten und verwertbaren Daten enthielten. Generell wurden nur Studien mit Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Remimazolam ausgewählt; Studien, die sich ausschließlich mit Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik befassten, oder Tierversuche wurden ausgeschlossen. Bei Studien mit unterschiedlicher Dosierung wurden die Ergebnisse der verschiedenen Gruppen zusammengefasst. Insgesamt wurden neun Studien für die Analyse ausgewählt. In Abbildung 1 ist ein Flow-chart betreffend der Studienauswahl zu finden; in Tabelle 12 werden die Merkmale der für die Metaanalyse ausgewählten Studien beschrieben.

## 2.3 Metaanalyse

Die Menge an Informationen, die in der medizinischen Forschung heutzutage generiert wird, wird immer überwältigender und unübersichtlicher. Fortwährend werden neue Studien veröffentlicht und es ist selbst für Fachleute schwierig, auf dem Laufenden zu bleiben. Daher ist es nicht verwunderlich, dass die Metaanalyse eine immer größere Bedeutung gewinnt.

Eine Suche auf PubMed, durchgeführt am 10. September 2021, nach dem Schlagwort „metaanalysis“ vom Jahr 1966 bis 2011 zeigt 47 671 Ergebnisse an. Wenn die Suche bis 2021 ausgeweitet wird, erhält man 207 141 Ergebnisse. Die Datenlage hat sich also vervierfacht in den letzten 10 Jahren. Die Gründe dafür sind die Vorteile, welche eine Metaanalyse zu bieten hat.

Die Metaanalyse ist ein statistisches Verfahren, das die Ergebnisse mehrerer unabhängiger Studien evaluiert und integriert<sup>50</sup>. Diese sind im Idealfall in Bezug auf Design, Intervention und Patientenpopulation vergleichbar. Die einzelnen Studien weisen häufig ähnliche Tendenzen bei den Ergebnissen auf, sind aber nicht aussagekräftig genug, um eine eindeutige Schlussfolgerung ziehen zu können.<sup>51</sup>

Durch die Einbeziehung der Ergebnisse aus verschiedenen Studien vergrößert eine Metaanalyse die Studienpopulation und hat somit eine größere statistische Aussagekraft als eine einzelne Studie. Durch die Analyse der kombinierten Daten kann eine bessere Übersicht über Nutzen und Risiken einer bestimmten Therapie gewährleistet werden. Wenn mehrere Studien zu widersprüchlichen Schlussfolgerungen kommen, kann eine Metaanalyse verwendet werden, um ein durchschnittliches Ergebnis zu schätzen, und es kann evaluiert werden, ob ein Nutzen auf bestimmte Bedingungen oder Merkmale einzelner Studien zurückzuführen ist, oder ein allgemeiner Nutzen einer Therapie anzunehmen ist.<sup>52</sup>

Dabei liefern Metaanalysen eine objektivere Beurteilung der Evidenz als herkömmliche narrative Übersichten wie Reviews. Im Gegensatz zur Metaanalyse ist der klassische Review subjektiv und daher anfällig für Voreingenommenheit.<sup>50</sup> Es ist nicht unüblich, dass Autoren Studien selektiv auswählen, die ihre Meinung unterstützen. Beispielsweise hängt die Häufigkeit der Zitierung klinischer Studien mit ihrem Ergebnis zusammen, wobei Studien, die mit der vorherrschenden Meinung übereinstimmen, häufiger zitiert werden als Studien, die sie nicht unterstützen.<sup>53</sup>

Im Idealfall fasst die Metaanalyse Studien zusammen, die große Ähnlichkeiten in Hinblick auf Studienaufbau, Patientenpopulation und Art der Intervention aufweisen.

In der Praxis enthalten Metaanalysen jedoch häufig Studien, die sich in vielerlei Hinsicht unterscheiden. Selbst unter strengsten Auswahlkriterien lässt sich eine gewisse Heterogenität zwischen Studien, die unter unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt wurden, nicht vermeiden. Statistische Heterogenität wird objektiv durch die Berechnung von  $I^2$  quantifiziert. Dieser Wert gibt den prozentualen Anteil der gesamten Abweichung zwischen den Studien an, welche durch Unterschiede im klinischen oder methodischen Studienaufbau zustande kommen.<sup>51, 54</sup>

Um der Heterogenität zu begegnen gibt es zwei verschiedene statistische Verfahren, die zur Analyse der Informationen eingesetzt werden: das Fixed-Effects-Modell oder das Random-Effects-Modell. Bei dem Fixed-Effects-Modell wird davon ausgegangen, dass der Behandlungseffekt in allen Studien der gleiche ist und dass die Unterschiede in den Ergebnissen der einzelnen Studien daher nur auf zufallsbedingte Streuung zurückzuführen sind. Dieser gemeinsame Effekt ist nicht bekannt, und der Zweck der Analyse besteht darin, ihn mit größerer Genauigkeit als in den einzelnen Studien zu schätzen. Das Random-Effects-Modell hingegen geht davon aus, dass der Behandlungseffekt nicht in allen Studien gleich ist. Das Ziel ist es, den durchschnittlichen Effekt in den Studien zu schätzen.<sup>55</sup> Es wird davon ausgegangen, dass in den Studien unterschiedliche, wenn auch verwandte, Behandlungseffekte untersucht werden. Die Variabilität zwischen den Studien wird hier in das Modell aufgenommen. Bei einer vorliegenden Homogenität ist ein Modell mit „fixed effects“ geeignet, bei Heterogenität sollte ein Modell mit „random effects“ verwendet werden.<sup>56</sup> Zusammengefasst ist die Metaanalyse eine effektive Methode, um die Ergebnisse verschiedener Studien zu kombinieren und die aktuellen Erkenntnisse zu einem bestimmten Thema objektiv zusammenzufassen. Wenn die Ergebnisse nicht homogen sind, können die Gründe dafür analysiert werden. Eine breit angelegte Metaanalyse erhöht die Aussagekraft, verringert das Risiko falscher Schlussfolgerungen und erleichtert auch zukünftige Forschungsarbeit, was sie zu einer wertvollen Verbindung zwischen vergangenen und zukünftigen Studien macht.<sup>57, 58</sup>

## 2.4 Statistische Analyse

Alle für die Metaanalyse relevanten Informationen wurden mit Microsoft Excel (Version 2021) erfasst. Zur Metaanalyse wurde das Softwarepaket „Review Manager“ verwendet (RevMan [Computer program], Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020). Kontinuierliche Ergebnisse (continuous outcomes) werden mit der

Mittelwertdifferenz (MD; Remimazolam - Kontrolle) zusammen mit einem 95% Konfidenzintervall (CI) dargestellt. Binäre Outcomes werden als relative Häufigkeiten mit dem Odds Ratio (OR) mit 95% CI berechnet. Eine Odds Ratio größer als 1 bedeutet, dass Remimazolam eine höhere relative Häufigkeit aufweist als die jeweilige Kontrollgruppe. Es wurde Remimazolam jeweils mit Midazolam, mit Propofol und mit einem Placebo verglichen.

Für die Metaanalyse wurde das Inverse-Variance-Model verwendet, aufgrund einer geringen Zahl an Studien und einer hohen Zahl an Teilnehmern. Die Methode der inversen Varianz berechnet dabei einen gewichteten Durchschnitt der logarithmischen Odds-Ratio unter Verwendung des Kehrwerts der Varianz innerhalb der Studie als Gewicht der Studie.<sup>59</sup> Um die Heterogenität der Studien und die Variabilität zwischen den Studien zu bewerten wurde  $I^2$  ermittelt, mit Werten zwischen 0% und 100%. Je kleiner die Prozentangabe, desto homogener die Studienlage und je höher, desto variabler. Abhängig von der Heterogenität wurde das Random-Effects-Modell angewendet bei  $I^2 \geq 25\%$  und das Fixed-Effects-Modell bei  $I^2 < 25\%$ . Wenn  $I^2$  gleich 0 % war, wurden die Studien als homogen betrachtet. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse bei einem p-Wert von  $< 0,05$  definiert.

## 2.5 Bias-Risiko der ausgewählten klinischen Studien

Die neun für die Metaanalyse ausgewählten Studien wurden bezüglich ihres Verzerrungsrisikos (Risk of Bias) gemäß den Empfehlungen des Cochrane-Manuals analysiert: „Bewertung des Bias-Risikos in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“.<sup>60</sup> Es werden dabei sieben Domänen unterschieden, die mit unterschiedlichen Verzerrungsrisiken assoziiert sind:

Tabelle 1. Übersicht über die sieben verschiedenen Bias-Domänen

	<b>Domäne</b>
1	Generierung der Randomisierungssequenz (Selection-Bias)
2	Verdeckte Gruppenzuteilung (Selection-Bias)
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (Performance-Bias)
4	Verblindung der Endpunkterhebung (Detection-Bias)
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten

	(Attrition-Bias)
6	Selektives Berichten von Endpunkten (Reporting-Bias)
7	Andere Ursachen für Bias (Other)

Im Folgenden werden die neun Studien einzeln in Bezug auf die Domäne mit zugehörigem Bias-Risiko einer Begründung und dem passenden Zitat aus der Studie analysiert:

Tabelle 2. Bias-Risiken für die RCT von Antonik et al.<sup>61</sup>

Domäne	Bias-Risiko	Begründung	Zitate aus den Studien
Generierung der Randomisierungssequenz	gering	Es besteht kein Grund zur Annahme, dass nicht zufällig zugeteilt wurde.	„This was a single-center, double-blind, randomized, single ascending-dose study“
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung	unklar	Keine Informationen in der Publikation	-
Verblindung von Studienpersonal und Teilnehmern während der Behandlung	gering	Alle Studienteilnehmer blieben bis zum Ende (Endpunkterhebung) verblindet.	„Because this was a double-blind study, the subjects and Clinical Pharmacology Unit personnel remained blinded to treatment assignment throughout“
Verblindung bei der Endpunkterhebung	gering		
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung	gering	Keine fehlenden Daten	„All subjects who enrolled completed the study; there were no withdrawals“
Selektives Berichten von Endpunkten	gering	-	Alle Daten aller Kohorten sind vollständig in Tabellen festgehalten
Andere Ursachen für Bias	gering	Nicht erkennbar	-

Tabelle 3. Bias-Risiken für die RCT von Borkett et al.<sup>62</sup>

Domäne	Bias-Risiko	Begründung	Zitate aus den Studien
Generierung der Randomisierungssequenz	gering	Es besteht kein Grund zur Annahme, dass nicht zufällig zugeteilt wurde.	„Eligible patients were randomly assigned“
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung	gering	Externe Zuteilung	„Patients at each study site were randomly assigned by

			the central Interactive Voice Response System“
Verblindung von Studienpersonal und Teilnehmern während der Behandlung	gering	Alle Teilnehmer waren bis zur Endpunkterhebung verblindet	„All patients, investigators, and staff involved in the conduct of the study were blinded to treatment assignment“
Verblindung bei der Endpunkterhebung	gering		
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung	gering	Keine fehlenden Daten	-
Selektives Berichten von Endpunkten	gering	Alle Daten aller Endpunkte der Kohorten sind vollständig in Tabellen festgehalten	-
Andere Ursachen für Bias	gering	Nicht erkennbar	-

Tabelle 4. Bias-Risiken für die RCT von Rex et al. 2018<sup>63</sup>

<b>Domäne</b>	<b>Bias-Risiko</b>	<b>Begründung</b>	<b>Zitate aus den Studien</b>
Generierung der Randomisierungssequenz	gering	Es besteht kein Grund zur Annahme, dass nicht zufällig zugeteilt wurde.	„This study was a prospective, randomized, placebo and active controlled, multicenter, parallel group study“
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung	gering	Externe Zuteilung	„The randomization schedule was computer-generated by using a permuted block algorithm“
Verblindung von Studienpersonal und Teilnehmern während der Behandlung	gering	Studienpersonal und Teilnehmer waren bis zum Ende der Studie verblindet	„For patients assigned to remimazolam and placebo, all study personnel other than the pharmacist were blinded to the study agent throughout“
Verblindung bei der Endpunkterhebung	gering		
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung	gering	Keine fehlenden Daten	-
Selektives Berichten von Endpunkten	gering	Die Daten aller Endpunkte der Kohorten sind vollständig in Tabellen festgehalten	-
Andere Ursachen für Bias	gering	Nicht erkennbar	-

Tabelle 5. Bias-Risiken für die RCT von Rex et al. 2021<sup>64</sup>

Domäne	Bias-Risiko	Begründung	Zitate aus den Studien
Generierung der Randomisierungssequenz	gering	Es besteht kein Grund zur Annahme, dass nicht zufällig zugeteilt wurde.	„A double-blind, randomized, multi-center, parallel group trial was performed“
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppeneinteilung	gering	Externe Zuteilung	„A computer generated randomization schedule randomly allocated trial drug randomization numbers“
Verblindung von Studienpersonal und Teilnehmern während der Behandlung	Unklar	Keine Informationen im Paper	-
Verblindung bei der Endpunkterhebung	gering	Endpunkt-verblindet nach Angaben der Autoren	„A double-blind, randomized, multi-center, parallel group trial was performed“
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung	gering	Keine fehlenden Daten	-
Selektives Berichten von Endpunkten	gering	Die Daten aller Endpunkte der Kohorten sind vollständig in Tabellen festgehalten	-
Andere Ursachen für Bias	gering	Nicht erkennbar	-

Tabelle 6. Bias-Risiken für die RCT von Pambianco et al.<sup>65</sup>

Domäne	Bias-Risiko	Begründung	Zitate aus den Studien
Generierung der Randomisierungssequenz	gering	Es besteht kein Grund zur Annahme, dass nicht zufällig zugeteilt wurde	„This was a randomized, double-blind, parallel group, active controlled clinical trial“
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppeneinteilung	gering	Externe Zuteilung	„Patients were randomized on the day of the procedure by calling a central randomization system“
Verblindung von Studienpersonal und Teilnehmern während der Behandlung	gering	Teilnehmer und Studienpersonal waren bis zur Endpunkterhebung verblindet	„All patients, investigators, and staff members involved in the conduct of the study were blinded to
Verblindung bei der Endpunkterhebung	gering		

			treatment assignment“
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung	gering	Keine fehlenden Daten	-
Selektives Berichten von Endpunkten	gering	Die Daten aller Endpunkte der Kohorten sind vollständig in Tabellen festgehalten	-
Andere Ursachen für Bias	gering	Nicht erkennbar	-

Tabelle 7. Bias-Risiken für die RCT von Pastis et al.<sup>66</sup>

Domäne	Bias-Risiko	Begründung	Zitate aus den Studien
Generierung der Randomisierungssequenz	gering	Es besteht kein Grund zur Annahme, dass nicht zufällig zugeteilt wurde.	„A prospective, double-blind, randomized, multicenter, parallel group trial was performed“
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppeneinteilung	Unklar	Keine Informationen im Paper	-
Verblindung von Studienpersonal und Teilnehmern während der Behandlung	gering	Die Studie ist doppelverblindet	„A prospective, double-blind, randomized, multicenter, parallel group trial was performed“
Verblindung bei der Endpunkterhebung	unklar	Nicht im Paper beschrieben	-
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung	gering	Keine fehlenden Daten	-
Selektives Berichten von Endpunkten	gering	Die Daten aller Endpunkte der Kohorten sind vollständig in Tabellen festgehalten	-
Andere Ursachen für Bias	gering	Nicht erkennbar	-

Tabelle 8. Bias-Risiken für die RCT von Chen et al. 2020<sup>67</sup>

Domäne	Bias-Risiko	Begründung	Zitate aus den Studien
Generierung der Randomisierungssequenz	gering	Es besteht kein Grund zur Annahme, dass nicht zufällig zugeteilt wurde.	„This randomized, active-controlled, blinded, non-inferior phase III trial“
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppeneinteilung	gering	Externe Zuteilung	„The central randomization method was used for grouping“

Verblindung von Studienpersonal und Teilnehmern während der Behandlung	hoch	Keine doppelt verblindete Studie, nur die Patienten wurden verblindet	„This randomized, active-controlled, „Blinded, non-inferior phase III trial“
Verblindung bei der Endpunkterhebung	unklar	Im paper nicht erwähnt	-
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung	gering	Keine fehlenden Daten	-
Selektives Berichten von Endpunkten	gering	Die Daten aller Endpunkte der Kohorten sind vollständig in Tabellen festgehalten	-
Andere Ursachen für Bias	gering	Nicht erkennbar	-

Tabelle 9. Bias-Risiken für die RCT von Chen et al. 2021<sup>68</sup>

Domäne	Bias-Risiko	Begründung	Zitate aus den Studien
Generierung der Randomisierungssequenz	gering	Es besteht kein Grund zur Annahme, dass nicht zufällig zugeteilt wurde.	„All eligible patients were randomized into one of the two groups: RT group and propofol group in a ratio of 1:1 by a computer-generated coding system“
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung	gering	Zuteilung computergeneriert	„Pharmaceutists who performed the sedation were aware of the treatment assignment of each participant“
Verblindung von Studienpersonal und Teilnehmern während der Behandlung	hoch	Studie ist nur einfach verblindet	„Participants and outcome assessors were unaware of the treatment assignment throughout the study“
Verblindung bei der Endpunkterhebung	gering	Erhebung der Endpunkte verblindet	-
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung	gering	Keine fehlenden Daten	-
Selektives Berichten von Endpunkten	gering	Die Daten aller Endpunkte der Kohorten sind vollständig in Tabellen festgehalten	-
Andere Ursachen für Bias	gering	Nicht erkennbar	-

Tabelle 10. Bias-Risiken für die RCT von Zhang et al.<sup>69</sup>

Domäne	Bias-Risiko	Begründung	Zitate aus den Studien
Generierung der Randomisierungssequenz	gering	Es besteht kein Grund zur Annahme, dass nicht zufällig zugeteilt wurde.	„Patients were randomly assigned into the remimazolam group (Group R) and the propofol group (Group P) by computer generated randomization technique“
Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung	gering	Zuteilung Computergeneriert	
Verblindung von Studienpersonal und Teilnehmern während der Behandlung	hoch	Studie ist nicht verblindet	-
Verblindung bei der Endpunkterhebung	hoch	Studie ist nicht verblindet	-
Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung	gering	Keine fehlenden Daten	-
Selektives Berichten von Endpunkten	gering	Die Daten aller Endpunkte der Kohorten sind vollständig in Tabellen festgehalten	-
Andere Ursachen für Bias	gering	Nicht erkennbar	-

Tabelle 11. Überblick über das Verzerrungsrisiko aller neun beteiligten RCTs

	Generierung der Randomisierungssequenz	Verdeckte Gruppenzuteilung	Verblindung während Behandlung	Verblindung Endpunkterhebung	Fehlende Daten Endpunkterhebung	Selektives Berichten von Endpunkten	Andere Ursachen für Bias
Antonik 2012	●	●	●	●	●	●	●
Borkett 2015	●	●	●	●	●	●	●
Rex 2018	●	●	●	●	●	●	●
Rex 2021	●	●	●	●	●	●	●

Pambianco 2016	●	●	●	●	●	●	●
Pastis 2019	●	●	●	●	●	●	●
Chen 2020	●	●	●	●	●	●	●
Chen 2021	●	●	●	●	●	●	●
Zhang 2021	●	●	●	●	●	●	●

(● = geringes Risiko, ● = hohes Risiko, ● = Risiko unklar)

Wie aus Tabelle 11 hervorgeht, sind die beteiligten Studien alle hochwertige RCTs mit größtenteils geringem Bias-Risiko. Die Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung wurde bei Antonik et al. sowie Pastis et al. nicht im Text abgehandelt, woraus ein unklares Risiko hervorgeht.<sup>61, 66</sup> Ebenso unklar verhält es sich mit der Verblindung von Studienpersonal und Teilnehmern während der Behandlung bei Rex et al. 2021<sup>64</sup> und der Verblindung bei der Endpunkterhebung bei Pastis et al. und Chen et al. 2020.<sup>66, 67</sup> Beide unklare Befunde ergeben sich daraus, dass auf diese Punkte im Text nicht eingegangen wird. Ein hohes Bias-Risiko ergibt sich in Bezug auf die Verblindung von Studienpersonal und Teilnehmern während der Behandlung bei Chen et al. 2020, Chen et al. 2021 und Zhang et al.<sup>67-69</sup> Grund hierfür ist eine einfache Verblindung bei Chen et al. 2020 sowie 2021 und eine fehlende Verblindung bei Zhang et al. Letztgenannte RCT weist außerdem ein hohes Bias-Risiko im Punkt Verblindung bei der Endpunkterhebung auf, ebenfalls aufgrund der fehlenden Verblindung.

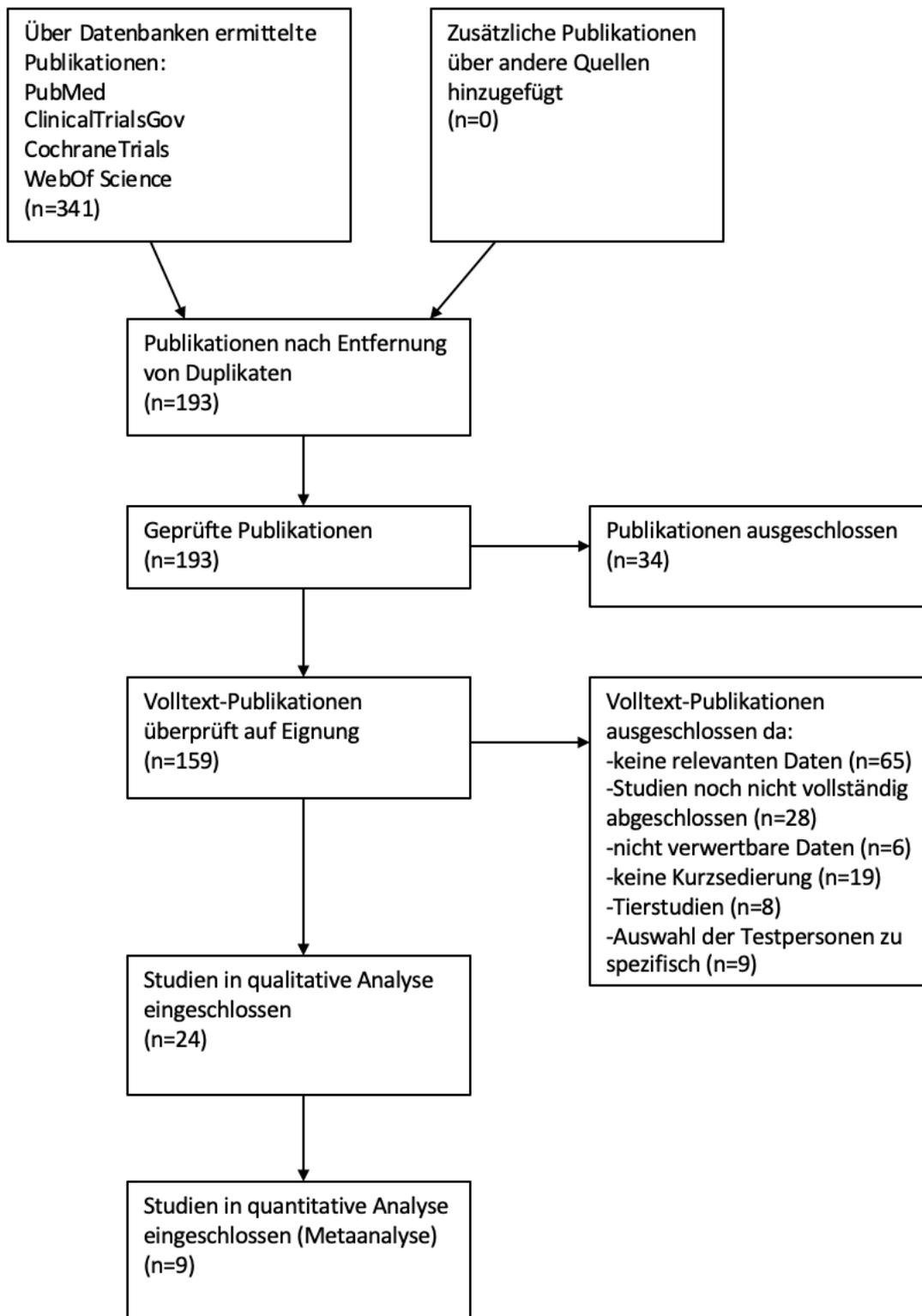


Abbildung 1. Flow Chart der Studienauswahl

Tabelle 12. Merkmale der einbezogenen Studien

Erstautor	Erscheinungsjahr	Durchschnittsalter	Teilnehmerzahl	Durchschnitt der Gesamtdosierung Remimazolam in mg	Midazolam	Propofol	Placebo	Eingriff	Dosierung Remimazolam	ASA-Status
Antonik	2012	34.2	81	10.0	+		+	/	Einzeldosis 0.01mg/kg – 0.3mg/kg	k.A.
Borkett	2015	41.0	100	k.A.	+			Oberer Magendarmtrakt	Einzeldosis 0.1mg/kg – 0.2mg/kg	I/II
Rex	2018	54.4	461	10.5	+		+	Koloskopie	Mehrere Dosen 5mg + 2.5mg Top Up	I/II/III
Rex	2021	62.5	77	9.0	+		+	Koloskopie	Mehrere Dosen 2.5-5mg + 1.25-2.5mg	III/IV
Pambianco	2016	54.6	162	11.6	+			Koloskopie	Mehrere Dosen 8/7/5mg + 3/2/3mg Top Up	I/II/III
Pastis	2019	62.0	446	11.5	+		+	Bronchoskopie	Mehrere Dosen 5mg + 2.5mg	I/II/III
Chen	2020	44.4	388	k.A.			+	Koloskopie	Mehrere Dosen 5mg + 2.5mg Top up	I/II
Chen	2021	41.2	384	k.A.			+	Oberer Magendarmtrakt	Mehrere Dosen 5mg + 2.5mg Top up	I/II
Zhang	2021	44.5	82	25.1			+	Hysteroskopie	Mehrere Dosen 0.2mg/kg + 1mg/kg/h + 2.5mg Top up	I/II

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 Studienbeschreibung

In Abbildung 1 und Tabelle 1 ist die Auswahl der verschiedenen Studien zu sehen sowie die zugehörigen Charakteristika. Insgesamt wurden neun Studien mit insgesamt 2181 Studienteilnehmern aufgeführt. Alle Studien waren randomisiert und kontrolliert und beinhalteten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Remimazolam. Sechs der neun Studien<sup>61-66</sup> beinhalteten Midazolam als Kontrollmedikation, wovon wiederum vier Studien<sup>61, 63, 64, 66</sup> zusätzlich eine Placebo-kontrollierte Teilnehmergruppe aufwiesen. Drei weitere Studien enthielten Propofol als Kontrollgruppe.<sup>67-69</sup> Die Dosierungen von Remimazolam unterschieden sich in den Studien stark und unterteilten sich in zwei verschiedene Arten der Verabreichung. In zwei der Studien wurde das Medikament als Einzeldosis verabreicht, abhängig vom Körpergewicht der Partizipanten<sup>61, 62</sup>, mit einem Dosierungsintervall von 0,01mg/kg bis 0,3mg/kg. In den sieben anderen Studien wurde eine Initialdosis von 2,5mg bis 8,0mg verabreicht, mit der Option einer Nachdosierung von 1,25mg bis 3,0mg. Die Nachdosierung wurde bei Bedarf verabreicht, um eine ausreichende Sedierung zu gewährleisten. In sechs<sup>61, 63-66, 69</sup> der neun Studien konnte eine Gesamtdosis ermittelt bzw. errechnet werden, welche von 9,0mg bis 25,1mg reicht. In den andere drei Studien konnte keine Gesamtdosierung ermittelt werden. Der American Society of Anesthesiologists physical (ASA) Status betrug bei sieben der neun Studien I bis III, bei einer Studie<sup>61</sup> wurde keine Angabe hierzu gemacht und bei der Studie von Rex et al. aus dem Jahre 2021<sup>64</sup> wurden ausschließlich Teilnehmer der ASA-Grade III und IV zugelassen. Der Altersdurchschnitt der einzelnen Studien reichte von 34,2 Jahren bis zu einem Alter von 62,5 Jahren. Die kleinste Teilnehmerzahl einer Studie umfasste 81 Personen und die größte Studie wies 446 Teilnehmer auf. Bei acht der neun Studien wurden während der Kurzzeitsedierung ein endoskopischer Eingriff vollzogen. Eine Studie wurde zur Dosisfindung durchgeführt.<sup>61</sup> In vier Fällen wurde eine Koloskopie durchgeführt,<sup>63-65, 67</sup> in zwei Studien eine Untersuchung des oberen Gastrointestinaltraktes,<sup>62, 68</sup> einmal eine Bronchoskopie<sup>66</sup> und einmal eine Hysteroskopie.<sup>69</sup> Nachfolgend sind alle Ergebnisse in Form von Tabellen aufgelistet,

darunter befinden sich die zugehörigen Forest-Plots der einzelnen Endpunkte zusammen mit statistischen Kenngrößen der betrachteten Gruppen.

## 3.2 Ergebnisse zur Wirksamkeit

Jede der neun untersuchten Studien mit insgesamt 2181 Teilnehmern beinhalteten verwendbare Ergebnisse zur Wirksamkeit von Remimazolam.

### 3.2.1 Kontinuierliche Endpunkte

Zu den kontinuierlichen Outcomes zählen:

- Zeit bis zur vollen Aufmerksamkeit ab der letzten Dosis
- Zeit bis zur vollen Aufmerksamkeit ab Ende des Eingriffs
- Fentanyl dosis
- Zeit bis zur Bereitschaft für die Entlassung nach letzter Dosis
- Zeit bis zur Bereitschaft für die Entlassung nach Ende des Eingriffs
- Zeit bis zum Wirkungseintritt.

Bei der Datenanalyse der Zeit bis zur vollen Aufmerksamkeit nach letzter Dosis in Minuten waren vier Studien beteiligt.<sup>63-66</sup> Es zeigte sich, dass die Zeit bis zur vollen Aufmerksamkeit der Probanden signifikant geringer war bei Remimazolam als bei Midazolam oder Placebo (MD = -6,32, p-Wert < 0,0001; MD = -10,31, p-Wert < 0,0001). Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 zu sehen. Drei Studien brachten Daten für Zeit bis zur vollen Aufmerksamkeit nach Ende des Eingriffs in Minuten. Auch diese ist signifikant geringer bei Remimazolam als bei der Kontrollgruppe Midazolam und Placebo. Die zugehörigen Ergebnisse sind: MD = -5,87, p-Wert < 0,0001; MD = -7,72, p-Wert = 0,003, zu sehen in Tabelle 14.

Tabelle 13: Zeit bis zur vollen Aufmerksamkeit nach letzter Dosis

	MD, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	-6,32 [-8,89, -3,75]	< 0,0001	92
RM vs Placebo	-10,31 [-14,16, -6,46]	< 0,0001	90

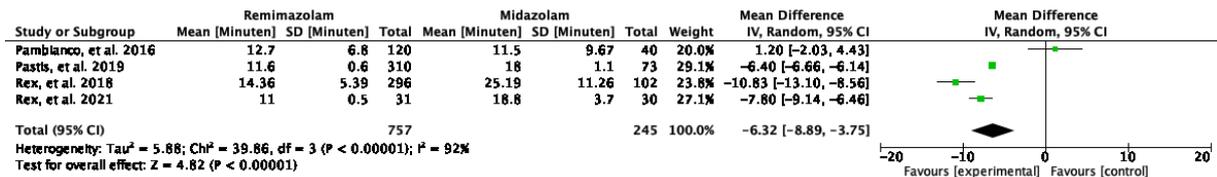


Abbildung 2. Zeit bis zur vollen Aufmerksamkeit nach letzter Dosis: Remimazolam vs. Midazolam

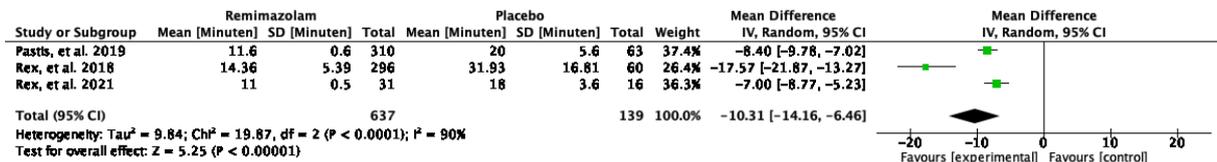


Abbildung 3. Zeit bis zur vollen Aufmerksamkeit nach letzter Dosis: Remimazolam vs. Placebo

Tabelle 14: Zeit bis zur vollen Aufmerksamkeit nach Ende des Eingriffs

	MD, 95% CI	p-Wert	$I^2$ (%)
RM vs Midazolam	-5,87 [-7,66, -4,08]	< 0,0001	90
RM vs Placebo	-7,72 [-12,83, -2,61]	0,003	95

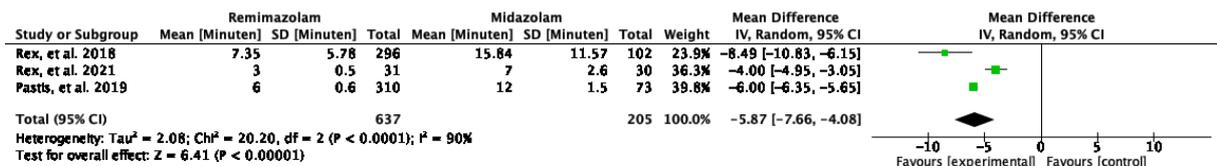


Abbildung 4. Zeit bis zur vollen Aufmerksamkeit nach Ende des Eingriffs: Remimazolam vs. Midazolam

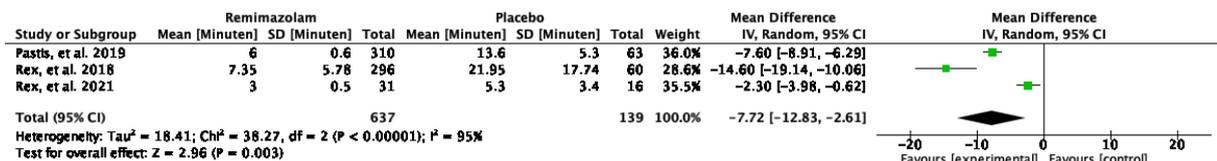


Abbildung 5. Zeit bis zur vollen Aufmerksamkeit nach Ende des Eingriffs: Remimazolam vs. Placebo

Die Werte betreffend der Zeitdauer in Minuten, bis die Probanden bereit waren zur Entlassung nach letzter Dosis und der Zeitdauer bis die Probanden bereit waren zur Entlassung nach Ende der Prozedur sind den Tabellen 15 und 16 zu entnehmen. Dabei wurden Daten aus drei Studien<sup>63, 64, 66</sup> zusammengefasst; Remimazolam wurde mit Midazolam und Placebo verglichen. Die Zeit in Minuten bis Bereit zur Entlassung nach letzter Dosis ist bei Remimazolam signifikant geringer als bei Midazolam (MD = -5,34, p-Wert = 0,0001) und als bei Placebo (MD = -21,70, p-Wert = 0,004). Auch signifikant niedriger waren die Werte der Zeit in Minuten bis Bereit zur Entlassung nach Ende des Eingriffs verglichen mit Midazolam und Placebo (MD = -5,96, p-Wert < 0,0001; MD = -16,06, p-Wert = 0,002).

Tabelle 15: Zeit bis bereit zur Entlassung nach letzter Dosis in Minuten

	MD, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	-5,34 [-8,07, -2,62]	0,0001	68
RM vs Placebo	-21,70 [-36,39, -7,00]	0,004	97

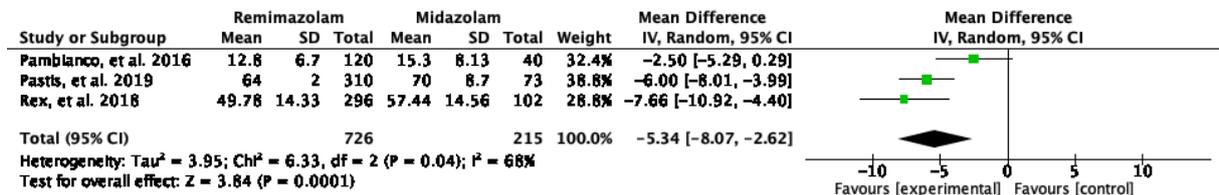


Abbildung 6. Zeit bis bereit zur Entlassung nach letzter Dosis: Remimazolam vs. Midazolam

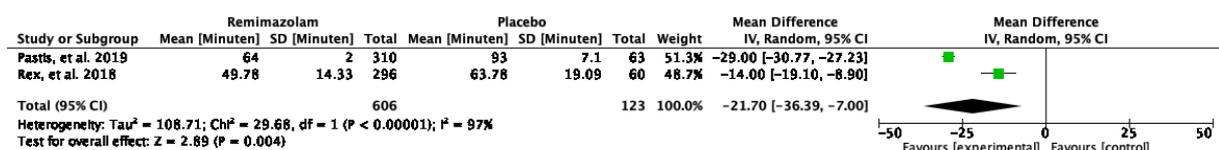


Abbildung 7. Zeit bis bereit zur Entlassung nach letzter Dosis: Remimazolam vs. Placebo

Tabelle 16: Zeit bis bereit zur Entlassung nach Ende des Eingriffs in Minuten

	MD, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	-5,96 [-6,68, -5,25]	< 0,0001	0
RM vs Placebo	-16,06 [-26,30, -5,82]	0,002	92

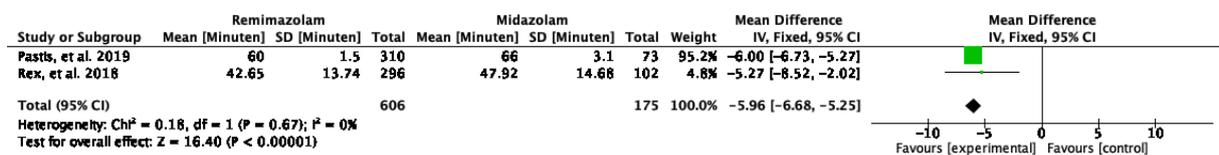


Abbildung 8. Zeit bis bereit zu Entlassung nach Ende des Eingriffs: Remimazolam vs. Midazolam

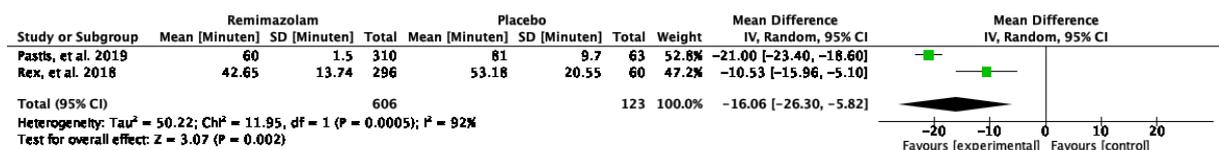


Abbildung 9. Zeit bis bereit zur Entlassung nach Ende des Eingriffs: Remimazolam vs. Placebo

Für die Zeit bis zum Wirkungseintritt in Minuten wurden zwei Studien analysiert.<sup>63, 64</sup> Verglichen wurde Remimazolam mit Midazolam und mit Placebo (Tabelle 17). Die Zeit bei der Remimazolamgruppe ist verglichen mit beiden Kontrollgruppen signifikant geringer: MD = -11,63, p-Wert < 0,0001, verglichen mit Midazolam und: MD = -14,05, p-Wert < 0,0001, verglichen mit Placebo.

Tabelle 17: Zeit bis zum Wirkungseintritt

	MD, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	-11,63 [-12,84, -10,43]	< 0,0001	0
RM vs Placebo	-14,05 [-17,06, -11,04]	< 0,0001	65

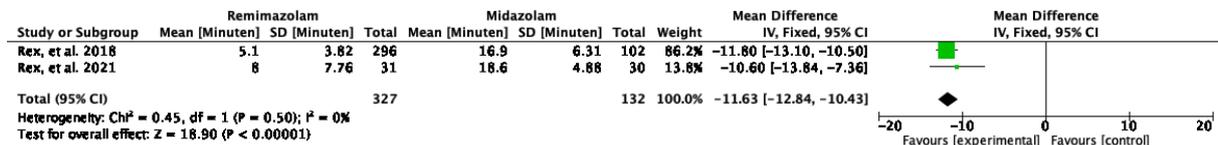


Abbildung 10. Zeit bis zum Wirkungseintritt: Remimazolam vs. Midazolam

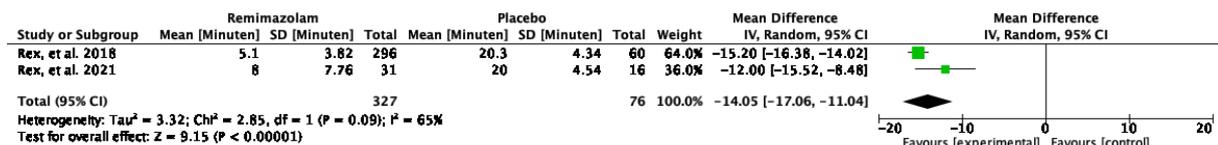


Abbildung 11. Zeit bis zum Wirkungseintritt: Remimazolam vs. Placebo

Für die gesamte verabreichte Fentanylldosis wurden zwei Studien analysiert.<sup>64, 66</sup> Es zeigte sich, dass bei der Remimazolamgruppe keine signifikant geringere Dosis an Fentanyl verabreicht wurde als bei der Midazolamgruppe oder der Placebogruppe. Die Ergebnisse werden in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Fentanylldosis gesamt in Mikrogramm

	MD, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	-15,43 [-33,03, 2,18]	0,09	69
RM vs Placebo	-21,59 [-51,39, 8,22]	0,16	84

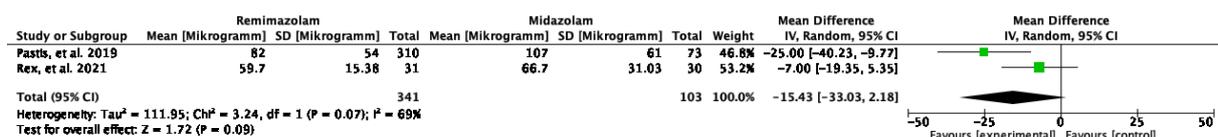


Abbildung 12. Fentanylldosis: Remimazolam vs. Midazolam

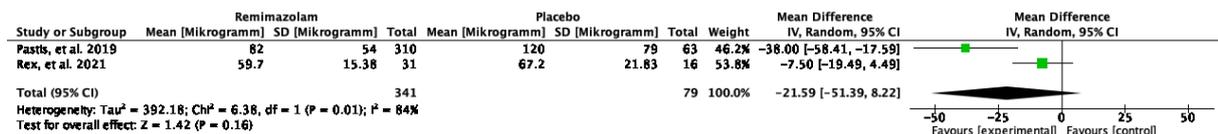


Abbildung 13. Fentanylldosis: Remimazolam vs. Placebo

### 3.2.2 Dichotome Endpunkte

Die Daten zu den dichotomen Endpunkten betreffend die Wirksamkeit von Remimazolam wurden aus sieben Studien<sup>62-69</sup> zusammengefasst und verglichen. Es wurden die folgenden Endpunkte untersucht:

- Fertigstellung des Eingriffs
- kein Gebrauch einer Notfallmedikation
- Erfolg des Eingriffs
- Erfolg der Sedierung
- keine Gabe von mehr als fünf Dosen innerhalb eines 15 Minuten Intervalls.

Tabelle 19 zeigt die Daten zur Fertigstellung des Eingriffs aus fünf verschiedenen Studien.<sup>62-66</sup> Remimazolam wurde dabei mit Midazolam und Placebo verglichen. Beide Vergleiche lieferten keine signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 19: Fertigstellung des Eingriffs

	OR, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	1,55 [0,61, 3,92]	0,35	0
RM vs Placebo	1,42 [0,46, 4,41]	0,54	0

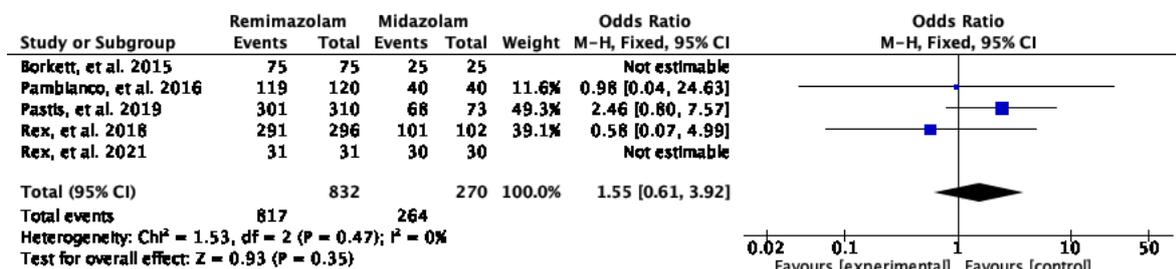


Abbildung 14. Fertigstellung des Eingriffs: Remimazolam vs. Midazolam

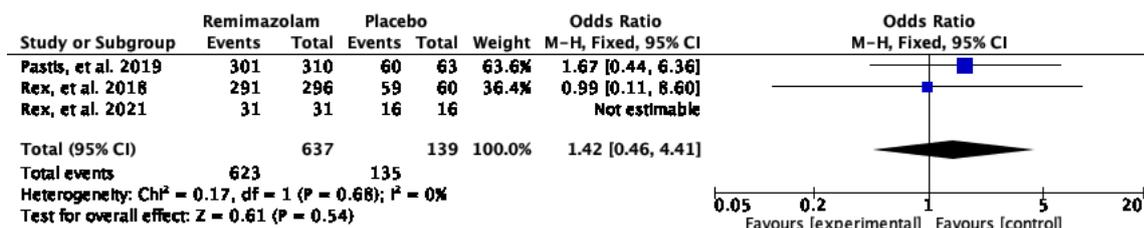


Abbildung 15. Fertigstellung des Eingriffs: Remimazolam vs. Placebo

Es lagen ebenso fünf Studien vor, die Daten zum Gebrauch einer Notfallmedikation enthielten.<sup>62-66</sup> Dabei wurde Remimazolam mit Midazolam und Placebo verglichen, die Ergebnisse sind in Tabelle 20 dargelegt. Eine Notfallmedikation nach Remimazolamgabe wurde bei signifikant weniger Probanden verabreicht als bei Midazolam (OR = 10,83, p-Wert = 0,0008) und als bei Placebo (OR = 208,16, p-Wert < 0,0001).

Tabelle 20: Kein Gebrauch einer Notfallmedikation

	OR, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	10,83 [2,69, 43,53]	0,0008	91
RM vs Placebo	208,16 [27,16, 1595,30]	< 0,0001	81

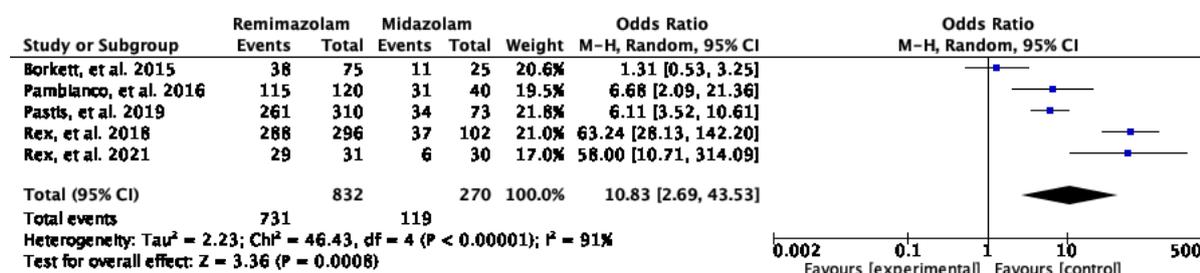


Abbildung 16. Kein Gebrauch einer Notfallmedikation: Remimazolam vs. Midazolam

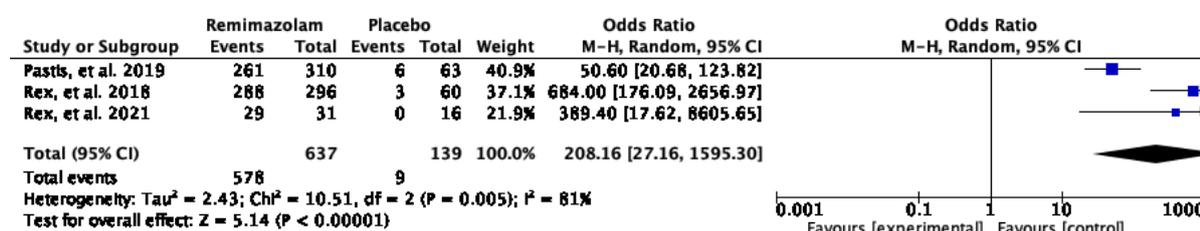


Abbildung 17. Kein Gebrauch einer Notfallmedikation: Remimazolam vs. Placebo

Tabellen 21 und 22 zeigen den Erfolg der Sedierung und den Erfolg des Eingriffes. Der Erfolg der Sedierung konnte aus vier Studien ermittelt werden,<sup>62, 65, 68, 69</sup> wobei Remimazolam mit Midazolam und Propofol verglichen wurde. Beide Vergleiche lieferten dabei keine signifikanten Ergebnisse. Der Erfolg des Eingriffes allerdings war signifikant höher bei Remimazolam als bei Midazolam und der Placebo Kontrollgruppe (OR = 9,73, p-Wert = 0,0001; OR = 181,17, p-Wert < 0,0001). Die zugehörigen Daten wurden aus fünf verschiedenen Studien entnommen.<sup>62-66</sup>

Tabelle 21: Erfolg der Sedierung

	OR, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	0,41 [0,02, 8,14]	0,56	Keine Angabe
RM vs Propofol	0,07 [0,00, 1,33]	0,08	Keine Angabe

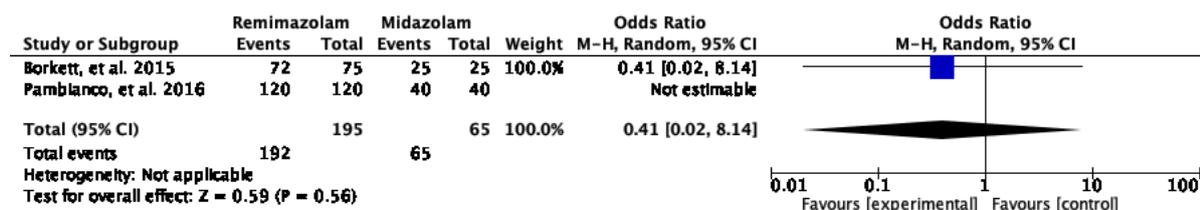


Abbildung 18. Erfolg der Sedierung: Remimazolam vs. Midazolam

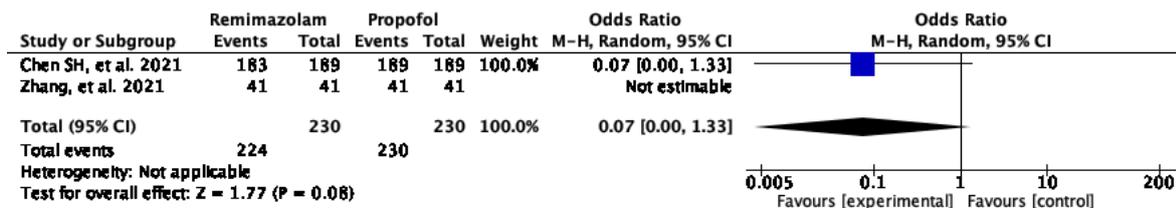


Abbildung 19. Erfolg der Sedierung: Remimazolam vs. Propofol

Tabelle 22: Erfolg des Eingriffs

	OR, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	9,73 [3,05, 31,02]	0,0001	90
RM vs Placebo	181,17 [46,41, 707,26]	< 0,0001	35

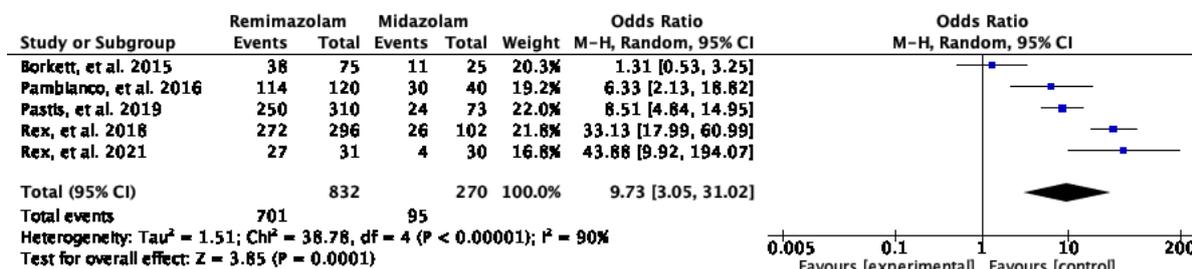


Abbildung 20. Erfolg des Eingriffs: Remimazolam vs. Midazolam

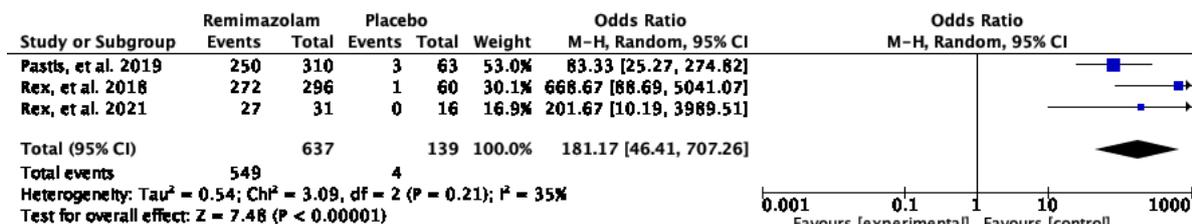


Abbildung 21. Erfolg des Eingriffs: Remimazolam vs. Placebo

Ein weiterer Endpunkt untersucht, ob der entsprechende Wirkstoff innerhalb eines 15 Minutenintervalls mehr als fünfmal verabreicht wurde, um die Sedierung aufrecht zu erhalten. Die Ergebnisse, zu sehen in Tabelle 23, lieferten drei Studien;<sup>63, 64, 66</sup> verglichen wurde Remimazolam mit Midazolam und mit Placebo. Beide Vergleiche zeigten, dass bei sowohl der Midazolamgruppe als auch der Placebogruppe der Wirkstoff signifikant öfter mehr als fünfmal in einem 15 Minutenintervall verabreicht wurde (OR = 15,96, p-Wert = 0,0007; OR = 23,80, p-Wert = 0,002).

Tabelle 23: Nicht mehr als fünf Dosen in einem 15 Minutenintervall

	OR, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	15,97 [3,22, 79,32]	0,0007	88
RM vs Placebo	23,80 [3,27, 173,16]	0,002	90

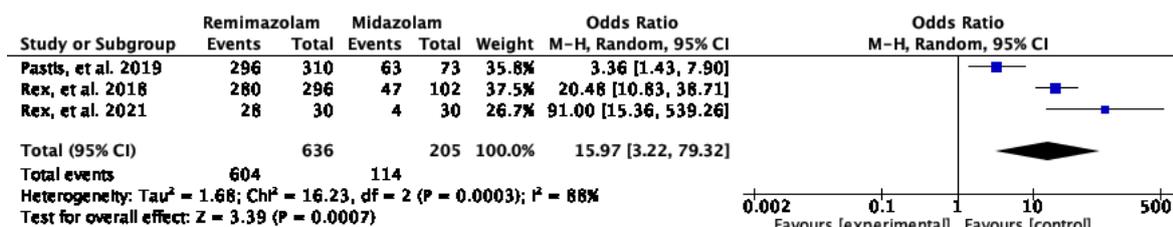


Abbildung 22. Nicht mehr als fünf Dosen in einem 15 Minutenintervall: Remimazolam vs. Midazolam

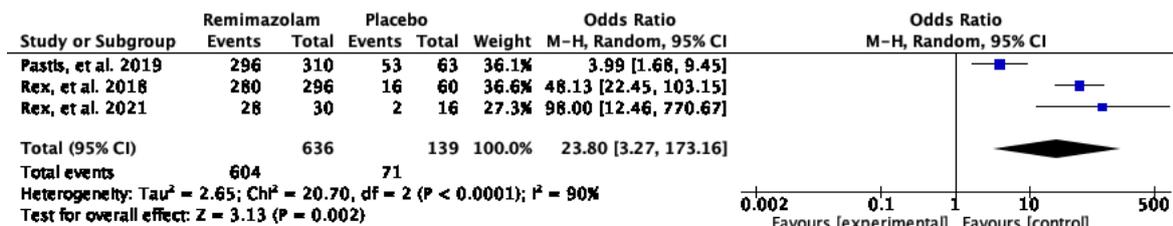


Abbildung 23. Nicht mehr als fünf Dosen in einem 15 Minutenintervall: Remimazolam vs. Placebo.

### 3.2.3 Übersicht über signifikante Ergebnisse der Wirksamkeit

Tabelle 24 gewährt eine Übersicht über die signifikanten Testergebnisse bei kontinuierlichen Endpunkten, die sich im Vergleich von Remimazolam mit Midazolam, Placebo und Propofol zeigten. Insgesamt konnte eine höhere Wirksamkeit von Remimazolam festgestellt werden im Vergleich mit den Kontrollgruppen Midazolam und Placebo.

Tabelle 24: Übersicht über signifikante Ergebnisse der Wirksamkeit bei kontinuierlichen Endpunkten

	MD, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
Zeit bis zur vollen Aufmerksamkeit nach letzter Dosis			
RM vs Midazolam	-6,32 [-8,89, -3,75]	< 0,0001	92
RM vs Placebo	-10,31 [-14,16, -6,46]	< 0,0001	90
Zeit bis zur vollen Aufmerksamkeit nach Ende des Eingriffs			
RM vs Midazolam	-5,87 [-7,66, -4,08]	< 0,0001	90
RM vs Placebo	-7,72 [-12,83, -2,61]	0,003	95
Bereit zur Entlassung nach letzter Dosis in Minuten			
RM vs Midazolam	-5,34 [-8,07, -2,62]	0,0001	68
RM vs Placebo	-21,70 [-36,39, -7,00]	0,004	97
Bereit zur Entlassung nach Ende der Prozedur in Minuten			
RM vs Midazolam	-5,96 [-6,68, -5,25]	< 0,0001	0
RM vs Placebo	-16,06 [-26,30, -5,82]	0,002	92
Zeit bis zum Wirkungseintritt			
RM vs Midazolam	-11,63 [-12,84, -10,43]	< 0,0001	0
RM vs Placebo	-14,05 [-17,06, -11,04]	< 0,0001	65

In Tabelle 25 ist eine Zusammenfassung der signifikanten dichotomen Ergebnisse der Wirksamkeit von Remimazolam für dichotome Endpunkte zu sehen. Es zeigten sich signifikante Ergebnisse bei den Vergleichen mit Placebo und Midazolam.

Tabelle 25: Übersicht über signifikante Ergebnisse der Wirksamkeit bei dichotomen Endpunkten

	OR, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
Kein Gebrauch einer Notfallmedikation			
RM vs Midazolam	10,83 [2,69, 43,53]	0,0008	91
RM vs Placebo	208,16 [27,16, 1595,30]	< 0,0001	81
Erfolg des Eingriffs			
RM vs Midazolam	9,73 [3,05, 31,02]	0,0001	90
RM vs Placebo	181,17 [46,41, 707,26]	< 0,0001	35
Nicht mehr als fünf Dosen in einem 15 Minutenintervall			
RM vs Midazolam	15,97 [3,22, 79,32]	0,0007	88
RM vs Placebo	23,80 [3,27, 173,16]	0,002	90

### 3.3 Ergebnisse zur Verträglichkeit

Für die Analyse der Nebenwirkungen wurden alle neun Studien mit einbezogen. Die dichotomen Ergebnisse zur Verträglichkeit enthielten folgende Endpunkte:

- Nebenwirkungen
- verringerte Atemfrequenz
- Tachykardie
- Bradykardie
- Hypertonie
- Atemdepression
- Hypotonie
- Injektionsschmerz
- Kopfschmerzen
- niedrige Sauerstoffsättigung
- Erbrechen
- Übelkeit
- Schwindel

### 3.3.1 Nebenwirkungsprofil

Für gesamte Nebenwirkungsprofil wurden sechs Studien analysiert und verglichen.<sup>62-64, 66-68</sup> Zu keinen signifikanten Ergebnissen kam es bei Vergleichen von Remimazolam mit Midazolam und mit Placebo. Signifikant weniger Nebenwirkungen traten jedoch bei Remimazolam auf, im Vergleich zu Propofol (OR = 0,44, p-Wert < 0,0001). Die Ergebnisse werden in Tabelle 26 aufgeführt.

Tabelle 26: Nebenwirkungen

	OR, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	0,69 [0,31, 1,52]	0,36	70
RM vs Placebo	1,18 [0,68, 2,06]	0,56	27
RM vs Propofol	0,44 [0,33, 0,59]	< 0,0001	0

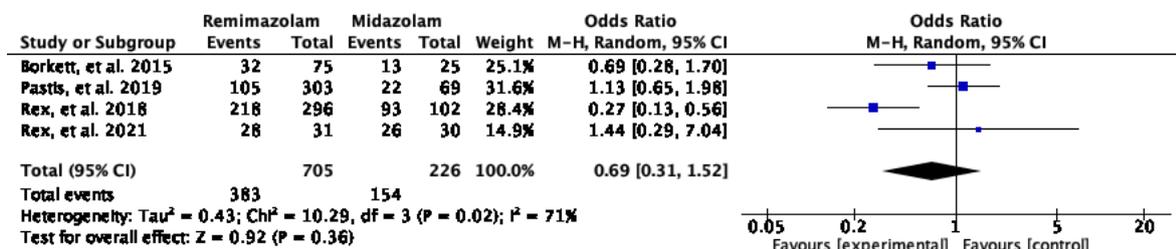


Abbildung 24. Nebenwirkungen: Remimazolam vs. Midazolam

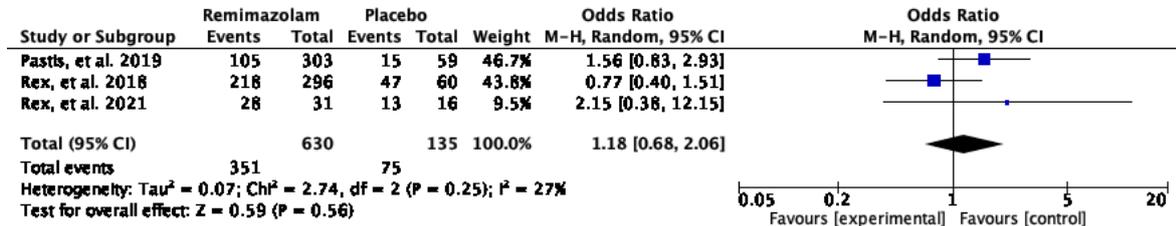


Abbildung 25. Nebenwirkungen: Remimazolam vs. Placebo

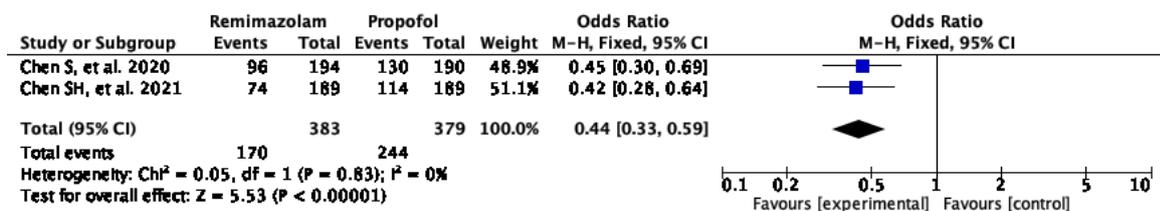


Abbildung 26. Nebenwirkungen: Remimazolam vs. Propofol

In den Tabellen 27 – 29 sind die Ergebnisse betreffend dem Sauerstoff-Stoffwechsel, die zugehörigen Daten wurden dabei aus allen der neun Studien extrahiert. Mit aufgeführt sind: Niedrige Sauerstoffsättigung, Atemdepression und Verringerte Atemfrequenz.

Für die Ergebnisse der in Tabelle 27 aufgeführten niedrigen Sauerstoffsättigung, wurden sieben Studien analysiert.<sup>61-63, 65-67, 69</sup> Die Vergleiche von Remimazolam zu

Midazolam und zu Placebo lieferten keine signifikanten Ergebnisse, jedoch war bei signifikant weniger Probanden der Remimazolamgruppe eine niedrige Sauerstoffsättigung festzustellen als bei der Propofolgruppe. Die zugehörigen Ergebnisse sind: OR = 0,07, p-Wert < 0,0001

Tabelle 28 zeigt die Ergebnisse zum Vorkommen einer Atemdepression an, wobei vier Studien dafür die Daten geliefert haben.<sup>63, 66-68</sup> Auch hier lieferten die Vergleiche zwischen Remimazolam mit Midazolam und mit Placebo keine signifikanten Ergebnisse. Allerdings wurden signifikante Ergebnisse beim Vergleich von Remimazolam mit Propofol festgestellt. Es zeigte sich, dass Propofol signifikant häufiger eine Atemdepression auslöst als Remimazolam (OR = 0,15, p-Wert < 0,0001). Die Analyse der Inzidenz einer verringerten Atemfrequenz führte zu keinem signifikanten Ergebnis (Tabelle 29), zugehörige Daten entstammen drei der neun an der Metaanalyse beteiligten Studien.<sup>63, 64, 66</sup>

Tabelle 27: Niedrige Sauerstoffsättigung

	OR, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	1,11 [0,65, 1,87]	0,71	0
RM vs Placebo	0,75 [0,24, 2,39]	0,63	42
RM vs Propofol	0,07 [0,02, 0,23]	< 0,0001	0

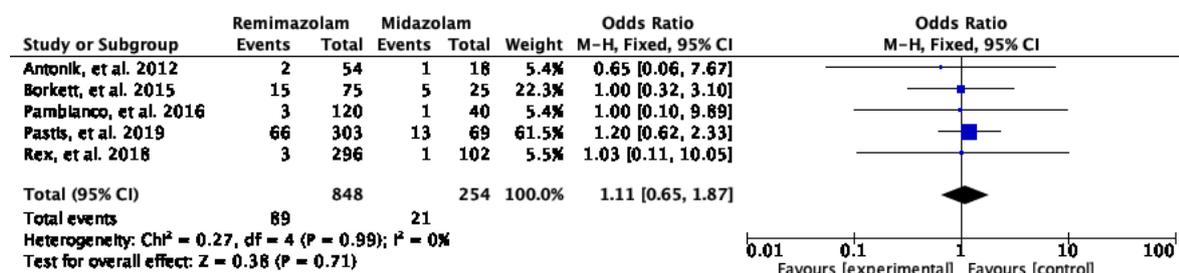


Abbildung 27. Niedrige Sauerstoffsättigung: Remimazolam vs. Midazolam

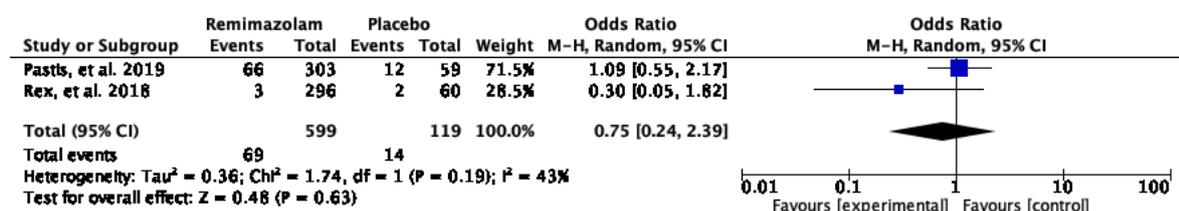


Abbildung 28. Niedrige Sauerstoffsättigung: Remimazolam vs. Placebo

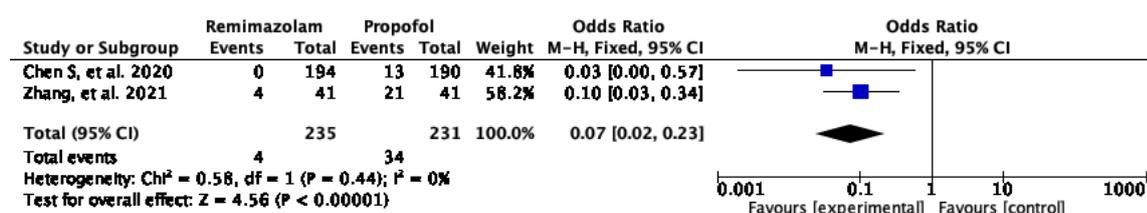


Abbildung 29. Niedrige Sauerstoffsättigung: Remimazolam vs. Propofol

Tabelle 28: Atemdepression

	OR, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	0,48 [0,14, 1,63]	0,24	0
RM vs Placebo	0,66 [0,16, 2,77]	0,57	0
RM vs Propofol	0,15 [0,07, 0,33]	< 0,0001	0

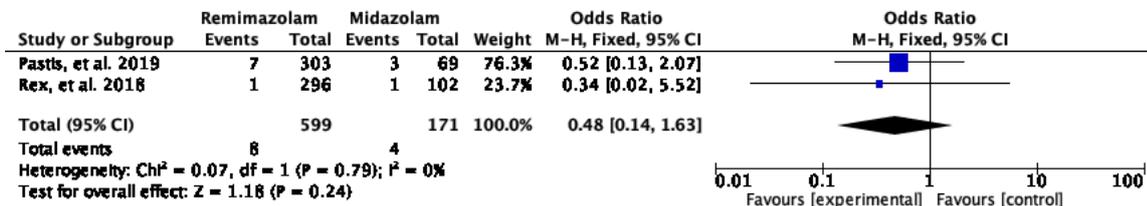


Abbildung 30. Atemdepression: Remimazolam vs. Midazolam

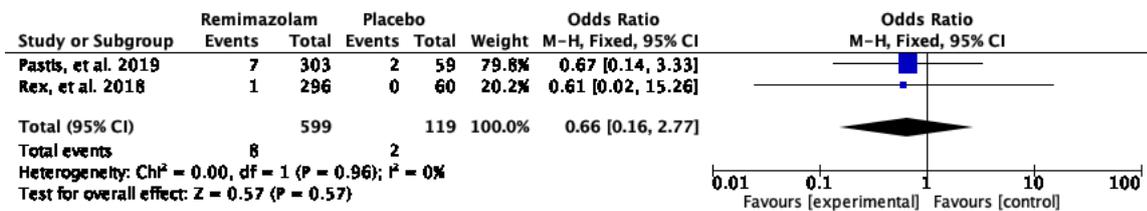


Abbildung 31. Atemdepression: Remimazolam vs. Placebo

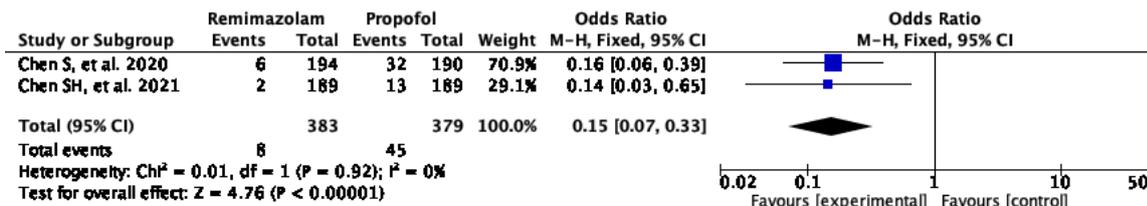


Abbildung 32. Atemdepression: Remimazolam vs. Propofol

Tabelle 29: Verringerte Atemfrequenz

	OR, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	0,51 [0,19, 1,38]	0,18	0
RM vs Placebo	0,75 [0,22, 2,59]	0,65	0

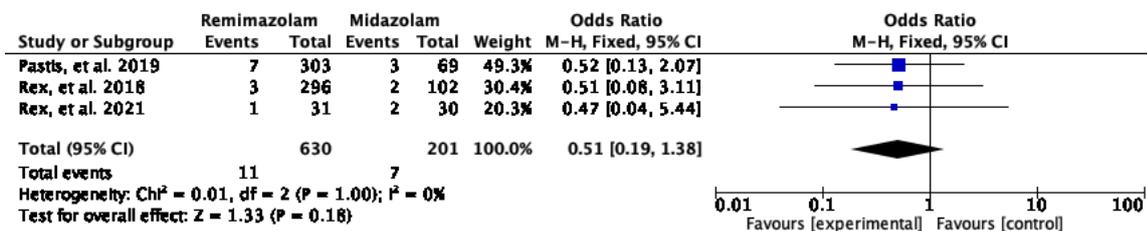


Abbildung 33. Verringerte Atemfrequenz: Remimazolam vs. Midazolam

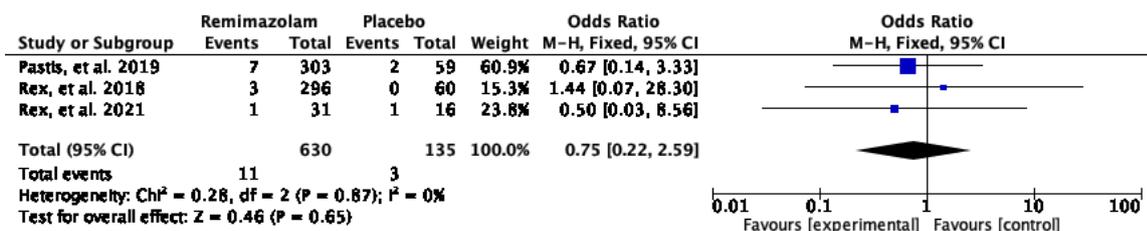


Abbildung 34. Verringerte Atemfrequenz: Remimazolam vs. Placebo

Daten zur kreislaufbezogenen Verträglichkeit wurden aus acht verschiedenen Studien entnommen;<sup>61-64, 66-69</sup> Ergebnisse sind den Tabellen 30 bis 33 zu entnehmen. Aufgeführt sind Tachykardie, Bradykardie, Hypertonie und Hypotonie.

Für die Analyse der Inzidenz von Tachykardie wurden drei Studien herangezogen,<sup>63, 64, 66</sup> wobei Remimazolam mit Midazolam und mit Placebo verglichen wurde. Beide Vergleiche lieferten keine signifikanten Ergebnisse, wie in Tabelle 30 ersichtlich. Ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse lieferte die Analyse der Bradykardie und die der Hypertonie, in Tabellen 31 und 32. Die Daten der Nebenwirkung Bradykardie basieren auf sechs verschiedenen Studien<sup>63, 64, 66-69</sup> und verglichen wurde Remimazolam mit Midazolam, Placebo und Propofol. Die Daten der Nebenwirkung Hypertonie basieren auf vier Studien<sup>61, 63, 64, 66</sup> und Remimazolam wurde mit Midazolam und mit Placebo verglichen. Die einzigen signifikanten Ergebnisse aus der Gruppe der kreislaufbedingten Unverträglichkeiten ergaben sich aus dem Vergleich von Remimazolam mit Propofol und mit Midazolam bezüglich der Hypotonie. Remimazolam führte signifikant seltener zu einer Hypotonie als Propofol (OR = 0,25, p-Wert < 0,0001) und ebenfalls signifikant seltener als Midazolam (OR = 0,58, p-Wert = 0,05). Der Vergleich mit Placebo fiel nicht signifikant aus. Untersucht wurden sieben Studien.<sup>62-64, 66-69</sup> Die Ergebnisse werden in Tabelle 33 präsentiert.

Tabelle 30: Tachykardie

	OR, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	0,64 [0,32, 1,28]	0,21	0
RM vs Placebo	0,58 [0,27, 1,27]	0,17	0

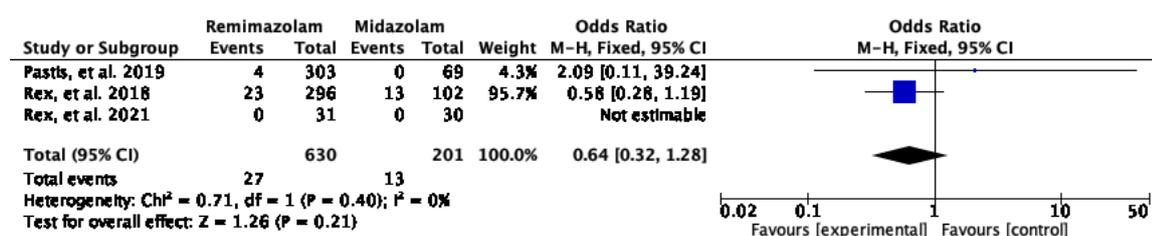


Abbildung 35. Tachykardie: Remimazolam vs. Midazolam

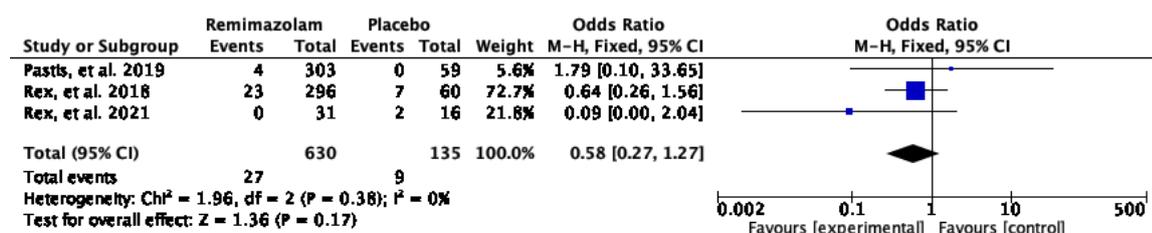


Abbildung 36. Tachykardie: Remimazolam vs. Placebo

Tabelle 31: Bradykardie

	OR, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	0,66 [0,38, 1,14]	0,14	0
RM vs Placebo	0,80 [0,41, 1,56]	0,51	0
RM vs Propofol	0,29 [0,08, 1,06]	0,06	0

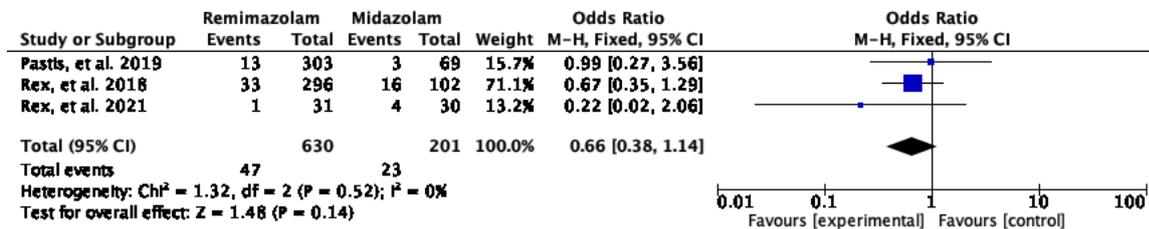


Abbildung 37. Bradykardie: Remimazolam vs. Midazolam

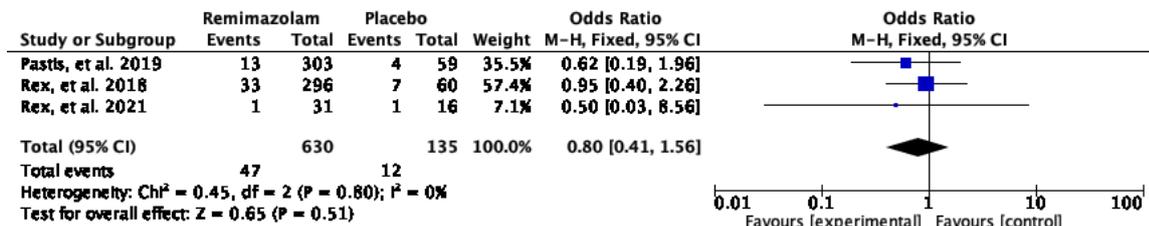


Abbildung 38. Bradykardie: Remimazolam vs. Placebo

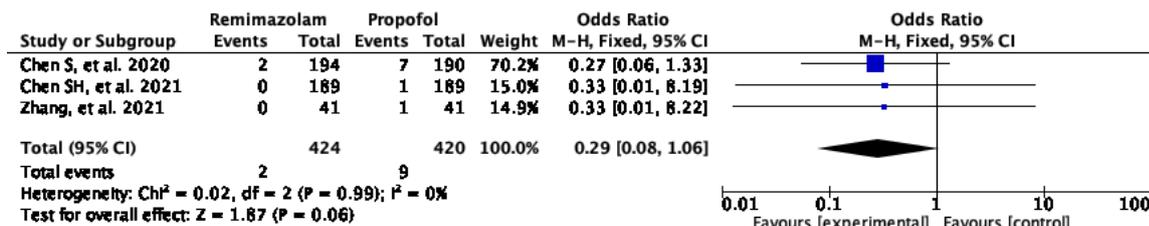


Abbildung 39. Bradykardie: Remimazolam vs. Propofol

Tabelle 32: Hypertonie

	OR, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	1,67 [0,69, 4,00]	0,25	79
RM vs Placebo	1,01 [0,56, 1,81]	0,98	47

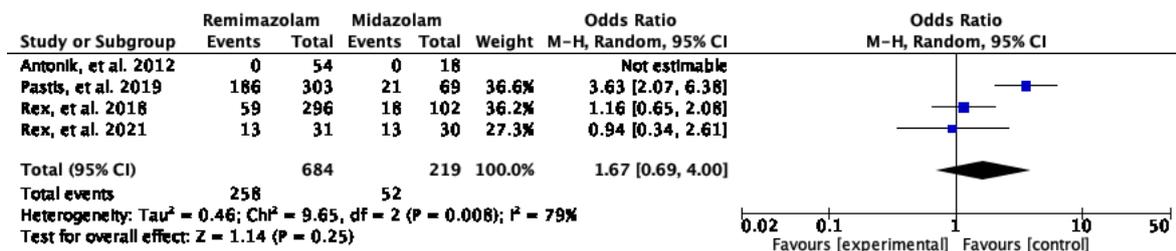


Abbildung 40. Hypertonie: Remimazolam vs. Midazolam

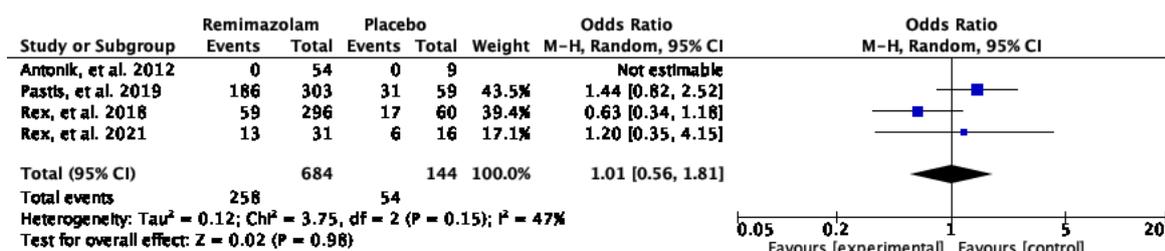


Abbildung 41. Hypertonie: Remimazolam vs. Placebo

Tabelle 33: Hypotonie

	OR, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	0,58 [0,34, 1,00]	0,05	49
RM vs Placebo	0,62 [0,37, 1,04]	0,07	36
RM vs Propofol	0,25 [0,18, 0,34]	< 0,0001	0

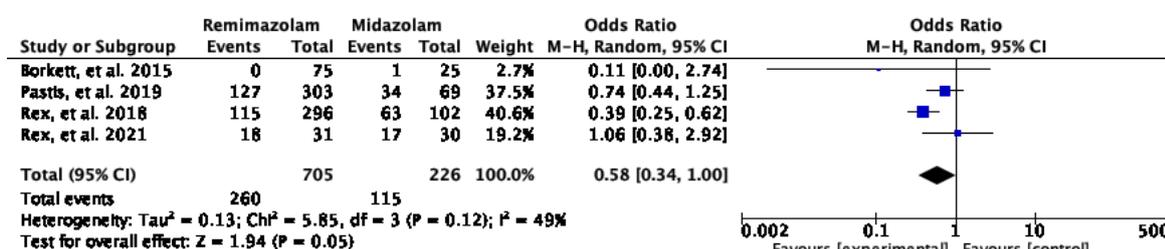


Abbildung 42. Hypotonie: Remimazolam vs. Midazolam

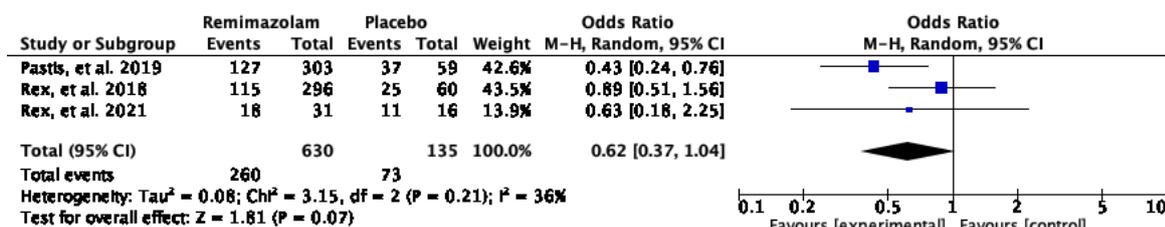


Abbildung 43. Hypotonie: Remimazolam vs. Placebo

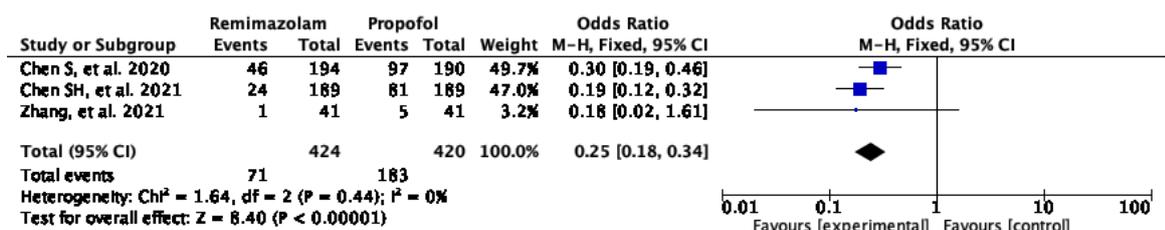


Abbildung 44. Hypotonie: Remimazolam vs. Propofol

Für die Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit und Schwindel wurden keine signifikanten Ergebnisse gefunden. Daten zur Analyse von Erbrechen und Übelkeit wurden aus zwei verschiedenen Studien gewonnen<sup>63, 66</sup> und in beiden Fällen wurde mit Midazolam und Placebo als Kontrollgruppen verglichen (Tabellen 34 und 35). Die Daten zu den aufgetretenen Nebenwirkungen Schwindel und Kopfschmerzen sind in Tabellen 36 und 37 zu sehen. Dabei wurde im Falle Schwindel Remimazolam mit Propofol verglichen und im Falle der Kopfschmerzen Remimazolam mit einer

Kontrollgruppe, welche Midazolam verabreicht bekam. Daten zu den Vergleichen wurden aus zwei Studien für Schwindel<sup>67, 69</sup> und ebenfalls aus zwei Studien für Kopfschmerzen<sup>61, 63</sup> entnommen.

Tabelle 34: Erbrechen

	OR, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	1,01 [0,25, 4,07]	0,99	0
RM vs Placebo	0,59 [0,16, 2,21]	0,43	0

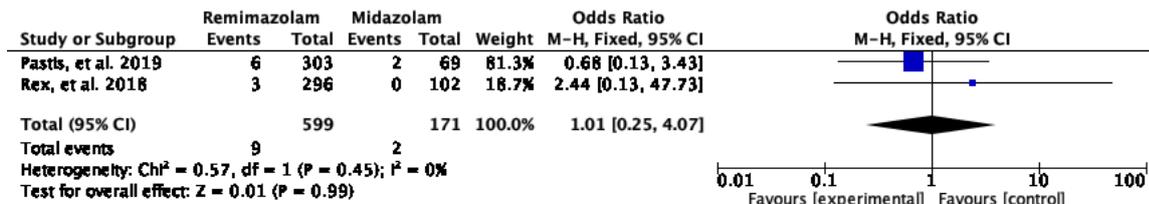


Abbildung 45. Erbrechen: Remimazolam vs. Midazolam

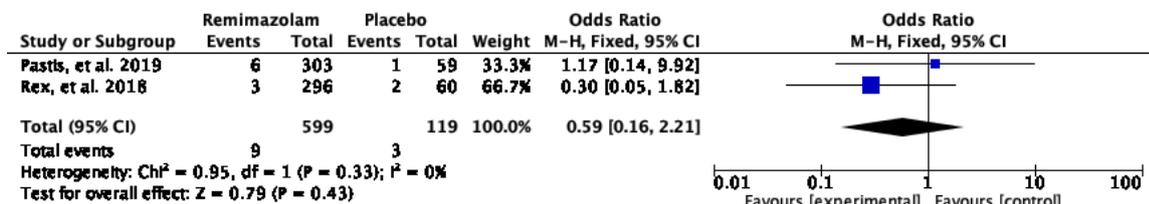


Abbildung 46. Erbrechen: Remimazolam vs. Placebo

Tabelle 35: Übelkeit

	OR, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	1,02 [0,34, 3,13]	0,97	0
RM vs Placebo	0,51 [0,11, 2,46]	0,40	58

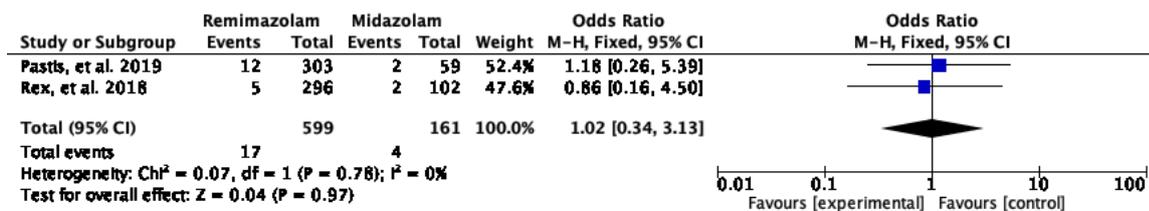


Abbildung 47. Übelkeit: Remimazolam vs. Midazolam

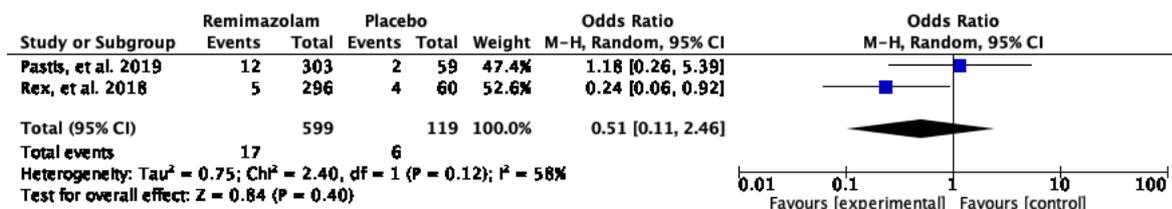


Abbildung 48. Übelkeit: Remimazolam vs. Placebo

Tabelle 36: Schwindel

	OR, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Propofol	0,25 [0,01, 6,95]	0,41	81

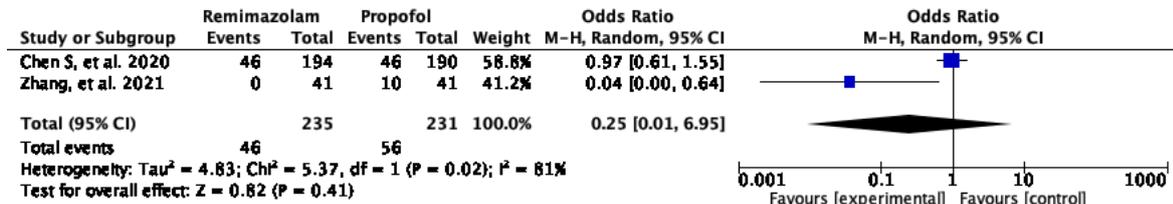


Abbildung 49. Schwindel: Remimazolam vs. Propofol

Tabelle 37: Kopfschmerzen

	OR, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Midazolam	0,76 [0,23, 2,52]	0,65	0

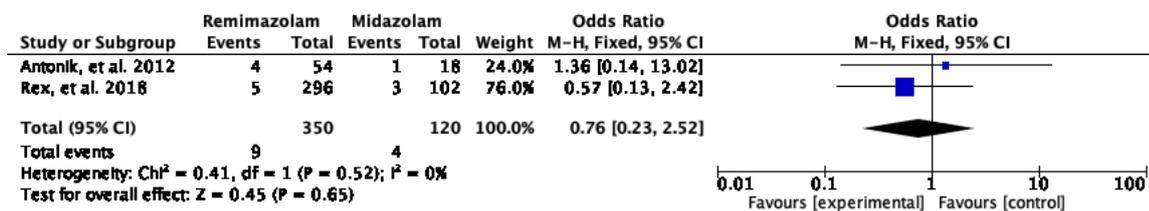


Abbildung 50. Kopfschmerzen: Remimazolam vs. Midazolam

Eine Beurteilung der Nebenwirkung Injektionsschmerz wurde ebenfalls in die Metaanalyse aufgenommen. Daten hierzu wurden aus drei verschiedenen Studien entnommen und sind in Tabelle 38 ausgestellt.<sup>67-69</sup> Es zeigte sich, dass Remimazolam signifikant seltener Schmerzen bei der Injektion auslöste als es bei Probanden, welchen Propofol injiziert wurde, der Fall war (OR = 0,02, p-Wert = < 0,0001).

Tabelle 38: Injektionsschmerz

	OR, 95% CI	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
RM vs Propofol	0,02 [0,00, 0,07]	< 0,0001	0

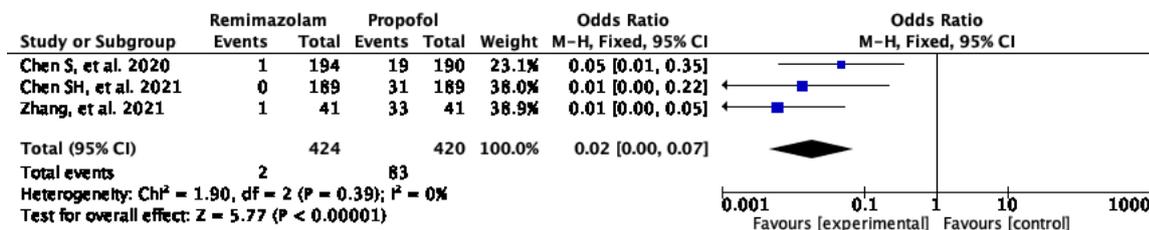


Abbildung 51. Injektionsschmerz: Remimazolam vs. Propofol

### 3.3.2 Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Eine Zusammenfassung aller signifikanten Ergebnisse der Verträglichkeit von Remimazolam verglichen mit den Kontrollgruppen ist Tabelle 39 zu entnehmen.

Tabelle 39: Signifikante Ergebnisse der Verträglichkeit

	OR, 95%	p-Wert	I <sup>2</sup> (%)
Nebenwirkungen			
RM vs Propofol	0,44 [0,33, 0,59]	< 0,0001	0
Niedrige Sauerstoffsättigung			
RM vs Propofol	0,07 [0,02, 0,23]	< 0,0001	0
Atemdepression			
RM vs Propofol	0,15 [0,07, 0,33]	< 0,0001	0
Hypotonie			
RM vs Midazolam	0,58 [0,34, 1,00]	0,05	49
RM vs Propofol	0,25 [0,18, 0,34]	< 0,0001	0
Injektionsschmerz			
RM vs Propofol	0,02 [0,00, 0,07]	< 0,0001	0

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Erkenntnisse

Bei der Analyse der vorliegenden Daten zeigte sich, dass sowohl das Einsetzen der Wirkung von Remimazolam als auch das Abklingen schneller vonstatten ging als es bei Midazolam oder Placebo der Fall war. Auch das Eintreten der Wirkung benötigte signifikant weniger Zeit als bei den beiden Kontrollgruppen Midazolam und Placebo. Bei der verabreichten Fentanylmenge zeichneten sich keine signifikanten Unterschiede ab. Die Zeit, gemessen in Minuten ab der Verabreichung der letzten Dosis bis zur vollen Aufmerksamkeit der Probanden, war signifikant geringer bei Remimazolam, als es bei Midazolam oder Placebo der Fall war. Ebenso war die Zeit, gemessen ab Beendigung des Eingriffs bis zur vollen Aufmerksamkeit der Probanden, signifikant geringer bei Remimazolam als bei der Kontrollgruppe Midazolam und Placebo. Die Probanden waren zudem signifikant schneller wieder in der Verfassung entlassen zu werden, einmal mit der letzten verabreichten Dosis als Startpunkt, einmal mit dem Ende der Prozedur als Startpunkt, als es bei sowohl Midazolam als auch Placebo der Fall war.

Die dichotomen Endpunkte ergaben verschiedene Ergebnisse. Während bei der Fertigstellung des Eingriffs keine signifikanten Unterschiede zwischen Remimazolam und Midazolam bzw. Placebo festgestellt werden konnten, wurde in der Remimazolamgruppe signifikant seltener eine Notfallmedikation angewandt als bei jenen beiden Kontrollgruppen. Der Erfolg der Sedierung ergab keine signifikanten Unterschiede von Remimazolam verglichen mit Midazolam und Propofol, wohingegen der Erfolg der Prozedur bei Remimazolam signifikant höher war als bei Midazolam und Placebo. Bei den Vergleichsgruppen Midazolam und Placebo wurde der Wirkstoff signifikant häufiger mehr als fünfmal in einem 15 Minutenintervall verabreicht als es bei der Remimazolamgruppe der Fall war.

Remimazolam wies in einigen Endpunkten bezüglich der Verträglichkeit signifikante Unterschiede zu den Kontrollgruppen von Propofol auf. Zu keinen signifikanten Ergebnissen kam es bei Vergleichen von Remimazolam mit Midazolam und mit Placebo. Signifikant weniger Nebenwirkungen traten bei Remimazolam auf im Vergleich zu Propofol. Niedrige Sauerstoffsättigung und Atemdepression kamen ebenfalls signifikant häufiger bei Propofol vor als bei Remimazolam. Der Endpunkt

„verringerte Atemfrequenz“ zeigte keine signifikanten Unterschiede. Es wurde keine signifikant höhere Inzidenz von Tachycardie, Bradycardie, Hypertonie, Erbrechen, Übelkeit, Schwindel und Kopfschmerzen verglichen mit den Kontrollgruppen festgestellt. Signifikant seltener Hypotonie und Injektionsschmerz traten allerdings bei Remimazolam verglichen mit Propofol auf.

## 4.2 Heterogenität

Eine Auffälligkeit der Metaanalyse ist die hohe Heterogenität. Diese wird bemessen anhand von  $I^2$  und beschreibt den prozentualen Anteil der Gesamtvariation zwischen den Studien. Bei Werten an 25 %, 50 % oder 75 % wird von einer geringen, mäßigen bzw. großen Heterogenität ausgegangen.  $I^2$  kann dabei unabhängig von der Art der Ergebnisdaten und der Wahl des Effektmaßes sein.<sup>54</sup>

Die meisten hohen und die höchsten Werte von  $I^2$  wurden im Bereich der Wirksamkeit festgestellt. Die Werte erreichten bis zu 97% und waren bei fast allen signifikanten Ergebnissen über 75%. Im Bereich der Verträglichkeit hingegen traten nur bei sechs von dreizehn Endpunkte mäßig bis hohe Prozentwerte auf, bei den restlichen Endpunkten der Verträglichkeit betrug  $I^2$  0%. Eine hohe Heterogenität lässt sich durch verschiedene Faktoren erklären. Die Ursachen können beispielsweise Unterschiede in der Behandlung, Unterschiede in der behandelten Population, das Studiendesign oder die Datenanalysemethode sein.<sup>70</sup> Einige dieser Punkte treffen auch auf die vorliegende Metaanalyse Studie zu, vor allem in Bezug auf die Unterschiede in der Behandlung und des Studiendesigns. So waren unter anderem die Dosierungsschemata, der zeitliche Ablauf und die Auswertungsmethoden bei den einzelnen Studien teilweise unterschiedlich, was die Heterogenität steigern könnte.

Außerdem wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass die  $I^2$ -Werte nicht von der Anzahl der in eine Meta-Analyse eingeschlossenen Studien abhängig ist. Allerdings vermindert eine niedrige Anzahl an Studien die Aussagekraft der  $I^2$ -Statistik, so dass es möglicherweise zu irreführenden Heterogenitätswerten kommen kann.<sup>54, 70</sup> Zwar verfügt diese Metaanalyse mit neun klinischen prospektiven Studien über eine eher geringe Anzahl an RCTs, jedoch ist das keine Seltenheit. Eine deskriptive Analyse aus dem Jahr 2011 mit 22 453 analysierten Metaanalysen ergab, dass der Median bei drei Studien pro Metaanalyse ist.<sup>71</sup>

Für die Schwankungen der Heterogenitätswerte in der Metaanalyse gibt es auch eine Erklärung. Generell weisen Analysen, welche kontinuierliche Ergebnisse auswerten, häufiger hohe Heterogenitäten auf als Analysen, welche sich mit dichotomen Ergebnissen befassen. Dieser Sachverhalt trat auch in den hier vorgenommenen Analysen der dichotomen und kontinuierlichen Ergebnisse auf.<sup>72</sup>

Aufgrund der hohen Heterogenität allerdings sind die Ergebnisse infolgedessen nicht als definitiv anzusehen. Nichtsdestotrotz sind die Analysen und Erkenntnisse dieser Studie relevant und können Wissenschaftlern sowie Klinikern einen Anhaltspunkt betreffend die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Remimazolam im Vergleich zu Placebo, Midazolam und Propofol geben.

### **4.3 Anwendung von Remimazolam in der Klinik**

#### **4.3.1 Dosierung**

Remimazolam ist ein ultrakurz wirksames Benzodiazepin. Dies bringt Vorteile wie einen schnellen Wirkungseintritt und wiederum einen schnellen Abklang der Wirkung mit sich (Kapitel 4.1). Allerdings ergeben sich dadurch im Falle von Remimazolam auch Nachteile. Beispielsweise stellten Chen et al.<sup>68</sup> fest, dass Remimazolam bei Eingriffen, wie bei der Endoskopie des oberen Verdauungstrakts, auch zu kurzwirksam sein kann. Die Patienten erhielten Remimazolam in Form einer einzigen intravenösen Injektion über einen Zeitraum von einer Minute. Es stellte sich heraus, dass es während der Injektion so schnell abgebaut wurde, dass eine große Anzahl zusätzlicher Dosen während des Endoskopieverfahrens erforderlich wurde. Infolgedessen wurde bei 54,89 % der Patienten eine angemessene Sedierung bereits mit der ersten Dosis Remimazolam erreicht, während dies bei 94,97 % der Patienten mit der ersten Dosis Propofol der Fall war. In der Remimazolamgruppe benötigten 18,1 % der Patienten zwei oder mehr zusätzliche Dosen, um eine ausreichende Sedierung für den endoskopischen Eingriff zu erreichen. Dadurch verlängerte sich zwangsläufig die Zeit bis zur Sedierung. Chen et al. stellten daraufhin die eventuell zu geringe Dosis von 5,0mg in Frage und schlugen weitere Untersuchungen zur Initialdosis vor.<sup>68</sup>

### 4.3.2 Der MOAA/S Score

Es wurden verschiedene Bewertungsmethoden entwickelt, die weithin zur Definition und Beurteilung des Sedierungsgrades verwendet werden, darunter zum Beispiel die Ramsay-Skala,<sup>73</sup> die MOAA/S-Skala<sup>74</sup> und oder die verschiedenen von der American Society of Anesthesiologists<sup>75</sup> definierten Sedierungsgrade. Obwohl die Details dieser Skalen nicht identisch sind, umfassen sie alle Stufen von minimaler Sedierung über tiefe Sedierung bis hin zur Vollnarkose. Die Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation (MOAA/S)-Skala ist eine validierte 6-Punkte-Skala zur Bewertung des Reaktionsvermögens von Patienten.<sup>76</sup> In allen klinischen Studien, die in der Metaanalyse verwendet wurden, wurde der MOAA/S Score zur Bewertung der Sedierungstiefe verwendet. Der Score ist schnell und einfach anzuwenden und benötigt für die Anwendung wenig bis kein Training. Er ist optimal, um die Sedierungstiefe über einen Zeitraum hinweg festzustellen.<sup>74</sup>

In den hier verwendeten Papers kommen auch andere Skalen zur Bewertung der Sedierungstiefe, wie zum Beispiel dem Bispectral Index (BIS) vor. Dieser wurde ursprünglich zur Messung der Propofol-Sedierung entwickelt, jedoch ist die Korrelation dieses Indexes mit der Sedierungstiefe bei Benzodiazepinen, wie z. B. Midazolam, schwächer.<sup>47</sup> Tabelle 40 zeigt eine Übersicht über die Score Levels mit den zugehörigen Responses. Die Score Level reichen von 5 (der Patient gibt bereitwillig eine Antwort, wenn er in einem normalen Ton angesprochen wird) bis Score Level 0 (der Patient reagiert nicht auf einen schädlichen Reiz, meistens ein Quetschen des Musculus Trapezius). Bei einem Score von 5 ist der Patient wach oder minimal sediert, bei einem Score von 0 befindet sich der Patient in einer Vollnarkose.<sup>77</sup> In den meisten der verwendeten Studien wurde der Wert von  $\leq 3$  als hinreichend sediert festgelegt, um die Prozedur starten zu können und ein Wert von  $\leq 4$  um die Sedierung ohne Abbruch aufrecht erhalten zu können. Bei Zhang et. al 2021<sup>69</sup> war es ein Wert von  $\leq 2$  und bei Antonik et al. 2012<sup>61</sup> wurden hierzu keine Angaben gemacht.

Tabelle 40: MOAA/S Score<sup>47</sup>

Response	Score level
Responds readily to name spoken in normal tone	5
Lethargic response to name spoken in normal tone	4
Responds only after name is called loudly or repeatedly	3
Responds only after mild prodding or shaking	2
Does not respond to mild prodding or shaking	1
Does not respond to noxious stimulation	0

### 4.3.3 Verwendung in der Zahnheilkunde

Der zahnärztliche Alltag birgt oft schwierige Situationen und Patienten, deren Behandlung besondere Methoden erfordern.<sup>78</sup> Invasive zahnärztliche Eingriffe können nur mit lokaler Anästhesie durchgeführt werden und in einigen Fällen kann es sinnvoll sein, die Verabreichung von Medikamenten zur Anxiolyse mit einer lokalen Anästhesie zu kombinieren. Die Zeit ist ein wichtiger Faktor in den meisten zahnärztlichen Behandlungen und diese kann sich erheblich verlängern, wenn der Patient ängstlich oder unkooperativ ist und die Behandlung deshalb unterbrochen werden muss.<sup>79</sup> Natürlich stellt sich auch an dieser Stelle die Frage nach Sicherheit und Effektivität einer Sedierung während einer zahnärztlichen Behandlung und die Sorge um Zwischenfälle bei einer solchen Prozedur. Eine 2001 im Journal of the American Dental Association veröffentlichte Studie, in der drei IV-Sedativa (Midazolam, Fentanyl, Methohexital) und ein Placebo bei 997 Patienten verglichen wurden, kam zu dem Schluss, dass die untersuchten Medikamente und Dosierungen in der ambulanten Praxis von therapeutischem Nutzen waren und dass die Inzidenz potenziell schwerwiegender unerwünschter Wirkungen minimal war.<sup>80, 81</sup> Eine andere Studie von 2017 kam zu dem Schluss, dass gute Kenntnisse der Pharmakodynamik, die Titration von Medikamenten auf den angemessenen Sedierungsgrad und strenge Richtlinien sowie die Verwendung von Überwachungsgeräten sich erheblich auf die Patientensicherheit und die Verbesserung der Ergebnisse bei der prozeduralen Sedierung auswirken.<sup>81, 82</sup> Bei Sedierungen im zahnmedizinischen Bereich gibt es allerdings einige Unterschiede im Vergleich zu Sedierungen beispielsweise im endoskopischen Bereich (acht der neun Studien, die für diese Metaanalyse herangezogen wurden, waren mit endoskopischen Eingriffen verbunden). Das Risiko

von Nebenwirkungen unterscheidet sich in einigen Punkten. Beispielsweise wurden Opioider wie Fentanyl oder Remifentanyl als Analgetika für eine erfolgreiche Sedierung verwendet; bei der zahnärztlichen Sedierung werden jedoch intraoperativ Lokalanästhetika und keine Opioider eingesetzt. Die Verwendung von Opioiden kann zu Atemdepression und Hypotonie führen, was bei Lokalanästhetika in der Zahnmedizin selten der Fall ist.<sup>47, 83</sup> Zudem ist die Dauer einer Behandlung unter zahnärztlicher Sedierung oft länger als bei den meisten medizinischen Verfahren, welche unter Sedierung vorgenommen werden. Die Koloskopie von Pambianco et al. betrug durchschnittlich ca. 13 Minuten,<sup>65</sup> die Bronchoskopie von Pastis et al. betrug ebenfalls ca. 13 Minuten.<sup>66</sup> Die längere Dauer von zahnärztlichen Eingriffen könnte die Häufigkeit von Nebenwirkungen während der Sedierung dadurch erhöhen, dass häufiger Remimazolam appliziert werden muss und somit die Gesamtmenge der verabreichten Remimazolamdosierung erheblich steigen könnte.<sup>47</sup> Ein weiterer Punkt ist die Art der Verabreichung von Remimazolam. Der sehr bittere Geschmack und eine niedrige orale Bioverfügbarkeit schließt eine orale Einnahme von Remimazolam praktisch aus, wodurch (momentan jedenfalls noch) eine intravenöse Applikation nötig ist. Dies könnte möglicherweise nicht von allen Patienten toleriert werden, zumal es in der Zahnmedizin Sedierungsmöglichkeiten wie zum Beispiel Diazepam (orale Einnahme möglich) oder die Lachgassedierung (Inhalation) gibt, welche keine Venenpunktion voraussetzen und somit weniger invasiv sind, was Patienten komfortabler erscheinen mag.<sup>36, 84, 85</sup>

#### 4.3.4 Kosten

Obwohl Remimazolam faktisch Vorteile bei der Anwendung im Rahmen einer Sedierung bietet (Kapitel 4.1), reichen bei einem neuen Wirkstoff gute Verträglichkeit und Wirksamkeit nicht immer aus, um Kliniker von einem neuen Arzneimittel zu überzeugen.<sup>41</sup> Es spielen häufig auch andere Faktoren eine Rolle wie beispielsweise die Gesundheitsökonomie. Der Stückpreis für Remimazolam liegt im Vergleich zu dem Alternativsedativum Midazolam deutlich höher. Remimazolam wird als lyophilisiertes Pulver zur Rekonstitution in 20-mg-Glasfläschchen für den Einmalgebrauch geliefert, was 27,2 mg Remimazolam-Besylat entspricht. Remimazolam kostet 46,80 US-Dollar pro 20-mg-Rekonstitutionslösung und ist damit etwa dreimal so teuer wie der

durchschnittliche Großhandelspreis von Midazolam (1,44-3,43 US-Dollar pro ml für die 5mg/ml-Lösung).<sup>45</sup> Hinzu kommt, dass durch die Ultrakurzwirksamkeit von Remimazolam eine Verwendung von vielen Dosen notwendig werden könnte. Beispielsweise hat Pambianco et al.<sup>65</sup> bis zu sechs Dosen erlaubt, um eine ausreichende Sedierung zu gewährleisten. Das könnte wiederum ebenfalls zu einem Anstieg der Kosten führen.<sup>40</sup> Auf der anderen Seite bietet Remimazolam auch Vorteile im Punkte Kosten. Die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam beträgt 1,8-6,4 Stunden, während die terminale Halbwertszeit von Remimazolam 37-53 Minuten beträgt. Kürzere Sedierungs- und Erholungszeiten können für chirurgische Zentren attraktiv sein, um Kosten zu senken und den Patientendurchsatz zu erhöhen.<sup>46</sup> Weitere pharmaökonomische Studien, einschließlich Studien zur Kostenwirksamkeit und Kostenminimierung, sind erforderlich, um festzustellen, ob Remimazolam auch mit den ökonomischen Vorteilen der Alternativsedativa mithalten kann.

#### 4.3.5 Vollnarkose

Benzodiazepine werden eingesetzt, um die hypnotische Komponente der Anästhesie bereitzustellen, aber sie werden aufgrund der Variabilität, der langen Wirkungsdauer und der mangelnden Kontrolle der Narkosetiefe nicht häufig verwendet.<sup>86</sup> Mit der Entdeckung von Remimazolam könnte sich dies jedoch ändern. Es existieren bereits Arzneimittelzulassungen in Japan und Südkorea für die Verwendung von Remimazolam in Vollnarkose. Die Anzahl und Qualität der bisher zugänglichen Studien lassen keinen quantitativen Vergleich im Sinne einer Metaanalyse zu, weshalb im Folgenden narrativ berichtet wird.

Derzeit gibt es zwei veröffentlichte klinische Studien, die über die Verwendung von Remimazolam in der Allgemeinanästhesie bei chirurgischen Patienten berichten, beide wurden in Japan durchgeführt. Bei diesen Studien handelte es sich um multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studien an Patienten, die sich einer elektiven Operation unterzogen und eine Allgemeinanästhesie erhielten.<sup>87, 88</sup> An der ersten Studie nahmen Patienten mit einem ASA-Status von I oder II teil und es zeigte sich, dass Remimazolam von den Probanden gut vertragen wurde. Obwohl die Zeit bis zum Bewusstseinsverlust und die Zeit bis zur Extubation bei der Verabreichung von Remimazolam im Vergleich zu Propofol länger war, wurde die Nichtunterlegenheit

von Remimazolam gegenüber Propofol in Bezug auf die sedierende Wirksamkeit bei Allgemeinanästhesie bestätigt.<sup>87</sup>

Zur Einleitung der Anästhesie wurde eine Infusion von 6 oder 12 mg/kg/h verwendet, zur Aufrechterhaltung der Anästhesie eine Dosis von 1-2 mg/kg/h. Die primären Endpunkte waren eine erfolgreiche Anästhesie, welche durch das Fehlen eines intraoperativen Erwachens oder Erinnerns, keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation und keine Körperbewegung charakterisiert war. Die primären Endpunkte wurden mit einer erfolgreichen Anästhesie bei allen Probanden in beiden Studien erreicht. Die Zeit bis zum Verlust des Bewusstseins war bei Remimazolam etwas länger als bei Propofol. Die Zeit von der Beendigung der Infusion des Medikaments bis zur Extubation war in den Remimazolam-Armen ebenfalls etwas länger als bei Propofol. Bei den mit Remimazolam behandelten Probanden trat eine geringere Inzidenz von Hypotonie auf als bei den mit Propofol behandelten. Weniger Patienten, die mit Remimazolam behandelt wurden, benötigten Vasopressoren oder eine Behandlung aufgrund einer aufgetretenen Bradykardie im Vergleich zur Propofol-Gruppe. Schmerzen bei der Injektion wurden von fast einem Fünftel der mit Propofol behandelten Probanden gemeldet, aber von keinem der mit Remimazolam behandelten. Interessant war, dass die einzige unerwünschte Arzneimittelwirkung, die in der Remimazolam-Gruppe häufiger auftrat als in der Propofol-Gruppe, Übelkeit und Erbrechen waren.<sup>87</sup> Eine im selben Jahr veröffentlichte zweite Studie untersuchte klinisch gefährdete Patienten (ASA-Klasse III), die eine vergleichbare Wirksamkeit und ein besseres Sicherheitsprofil von Remimazolam ähnlich wie bei den früheren ASA I-II-Patienten zeigte.<sup>88</sup> Es konnten also schon einige wichtige Erkenntnisse und Daten gesammelt werden, allerdings wird noch weitere Forschungsarbeit notwendig sein, um einen umfassenden, definitiven Vergleich von Remimazolam mit Alternativmedikamenten im Rahmen der Vollnarkose vornehmen zu können.

#### **4.4 Stärken und Einschränkungen der Metaanalyse**

Die vorliegende Meta-Analyse umfasst alle relevanten Studien zu Remimazolam für die Kurzsedierung. Es wurden neun Studien mit 2181 Patienten eingeschlossen, die alle qualitativ hochwertige RCTs waren. Diese Metaanalyse ist die erste mit einem quantitativen Vergleich von allen momentan zugänglichen Studien zwischen

Remimazolam, Midazolam Placebo und Propofol. Allerdings weist die Metaanalyse auch Einschränkungen auf:

Teilweise wurde in den verwendeten Studien keine Standardabweichung zu den Durchschnittswerten geliefert, was für die Analyse der kontinuierlichen Ergebnisse jedoch erforderlich ist. Wenn ein Median mit Minimum und Maximum in den Ergebnissen angegeben war, wurden diese Werte zur Berechnung der erforderlichen Standardabweichung verwendet. Wurden keine Werte für die Standardabweichung angegeben, wurden kontinuierliche Daten nicht in die Analysen mit einbezogen. In manchen der Studien wurden Daten nur in prozentualen Angaben gemacht, welche in absolute Zahlen umgerechnet wurden, um einen quantitativen Vergleich möglich zu machen.

Remimazolam ist ein relativ neues Medikament (Markteinführung in Europa 2021; siehe Kapitel 1.3.1) und die Anzahl der Studien zu seiner Verwendung bei Sedierungen ist begrenzt. Wenn die Anzahl der Studien zunimmt, könnte sich die Stichprobengröße auf zukünftige Ergebnisse auswirken. In den eingeschlossenen Studien waren die Dosierungen von Remimazolam leicht unterschiedlich. Manche der Studien verwendeten eine feste, einmalig verabreichte Dosis, während andere intermittierende Zusatzdosen in Abhängigkeit von der sedierenden Wirkung verwendeten (siehe Abbildung 2) oder es wurde in Abhängigkeit des Körpergewichts dosiert. Die Dosierung von Midazolam war ebenfalls sehr unterschiedlich. Rex et. al 2021<sup>64</sup> hatte beispielsweise eine Initialdosis 1,0mg, Borkett et al.<sup>62</sup> im Gegensatz verwendete eine körpergewichtsbezogene Dosis von 0,075mg/kg was bei einem 70kg schweren Erwachsenen 5,25mg entsprechen würde, also mehr als das fünffache. Wesolowski et al.<sup>40</sup> merkte in einem Review von 2016 an, dass bei einer Dosis von 2mg Midazolam wie es bei Pambianco et al.<sup>65</sup> verabreicht wurde, eventuell einige Patienten unterdosiert wurden, zudem gab Rex et al.<sup>64</sup> in seiner klinischen Studie von 2021 an, streng nach der US-Packungsbeilage für Midazolam dosiert zu haben, was eine vorsichtigeren Verabreichung von Midazolam bedeutet, als sie in der klinischen Praxis üblich ist. So ist es möglich, dass Midazolam teilweise unterdosiert bzw. überdosiert wurde. Zudem war die Dosis der adjuvanten Opioid-Analgetika wie Fentanyl oder Remifentanyl in den Studien nicht einheitlich. Bei Rex et al.<sup>64</sup> waren es durchschnittlich etwa 60µg Fentanyl bei Patienten, welche Remimazolam zusätzlich verabreicht bekamen, bei Pambianco et al.<sup>65</sup> waren es durchschnittlich mehr als das doppelte, was die Ergebnisse ebenfalls beeinflusst haben könnte (die Daten zur

Fentanyl-dosis konnte im Falle von Pambianco et al.<sup>65</sup> nicht in die quantitative Analyse mitaufgenommen werden, da die Standardabweichung fehlte). In den neun verwendeten Studien wurde nicht immer die gleichen Methoden oder Beschreibungen für die Datenerhebung einzelner Endpunkte verwendet. So waren beispielsweise die Kriterien für die Bewertung einer erfolgreichen Sedierung in den meisten Studien ähnlich, allerdings nicht gleich. Bei Rex et al. 2018<sup>63</sup> beispielsweise bestand die Beschreibung einer erfolgreichen Sedierung in Fertigstellung der Koloskopie und keine Notwendigkeit für ein alternatives Beruhigungsmittel bzw. (im Falle von Remimazolam und Placebo), keine Notwendigkeit von mehr als 5 Top-up Dosen des verabreichten Medikaments innerhalb eines 15-Minuten-Zeitraums. Im Falle von Midazolam durften nicht mehr als 3 Dosen innerhalb eines 12-Minuten-Fensters erforderlich sein. Bei Borkett et al.<sup>62</sup> wurde es festgelegt mit: MOAA/S Score  $\leq 4$  bei 3 aufeinanderfolgenden Messungen, Fertigstellung der Endoskopie, keine Notwendigkeit für eine Notfallmedikation und keine manuelle oder mechanische Beatmung.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Diese Arbeit untersucht die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Remimazolam, einem ultrakurz wirksamen Benzodiazepin in Bezug auf Kurzsedierungen und vergleicht dieses quantitativ mit Midazolam, Propofol und Placebo. Hierzu wurde eine Literaturrecherche nach allen relevanten Publikationen betrieben. Durchsucht wurden die Datenbanken ClinicalTrialsGov, CochraneTrials, PubMed und Web of Science. Es handelte sich bei allen verwendeten Studien um prospektive, randomisierte und kontrollierte Studiendesigns. Es zeigte sich, dass sowohl das Einsetzen der Wirkung von Remimazolam als auch das Abklingen schneller vonstatten ging als es bei Midazolam oder Placebo der Fall war. Die Analyse der dichotomen Endpunkte ergaben, dass in der Remimazolamgruppe signifikant seltener eine Notfallmedikation angewandt wurde als es bei den Kontrollgruppen Midazolam und Placebo der Fall war. Der Erfolg der Prozedur war bei Remimazolam signifikant höher als bei Midazolam und Placebo. Bei den Vergleichsgruppen Midazolam und Placebo wurde der Wirkstoff signifikant häufiger mehr als fünfmal in einem 15 Minutenintervall verabreicht als es bei der Remimazolamgruppe der Fall war. Im Bereich der Verträglichkeit traten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Midazolam und Placebo auf, nur im Vergleich mit Propofol. Signifikant weniger Nebenwirkungen traten bei Remimazolam auf im Vergleich zu Propofol. Niedrige Sauerstoffsättigung und Atemdepression kam signifikant häufiger bei Propofol vor als bei Remimazolam und signifikant seltener trat Hypotonie und Injektionsschmerz bei Remimazolam auf verglichen mit Propofol. Die Analyse der Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Remimazolam zeigt deutliche Vorteile von Remimazolam gegenüber Midazolam und Propofol.

Das Wirkungsprofil von Remimazolam mit schnellem Einsetzen und Abklingen scheint also besser als das von Midazolam zu sein und das Verträglichkeitsprofil mit geringerer kardiovaskulärer und respiratorischer Depression, geringere Schmerzen bei der Injektion und die Verfügbarkeit eines Umkehrmittels bieten Vorteile gegenüber Propofol. Der organunabhängige Abbau durch Carboxylesterasen und die geringe Akkumulation könnte Remimazolam der Anästhesie besonders bei Hochrisikopatienten wertvoll machen. In Bezug auf die vorliegende Metaanalyse muss allerdings die hohe Heterogenität, welche bei der Analyse der vorhandenen Studien auftrat, berücksichtigt werden, was die Aussagekraft etwas verringert.

Die Endpunkte mit statistischer Signifikanz zeigen die potenziellen Vorteile in Bezug auf die klinischen Anwendungen von Remimazolam bei der Kurzsedierung. Allerdings sind die derzeit verfügbaren Daten nicht ausreichend, um eine definitive absolute Schlussfolgerung zu ziehen. Es werden in der Zukunft noch mehr hochwertige RCTs mit großen Teilnehmerzahlen benötigt.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Sedation, AURbtASoATFo, Non-Anesthesiologists, Ab: Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. *Anesthesiology*, 96: 1004-1017, 2002.
2. Murphy, MF: Sedation. *Ann Emerg Med*, 27: 461-463, 1996.
3. Clergue, F: The challenges of anaesthesia for the next decade: the Sir Robert Macintosh Lecture 2014. *Eur J Anaesthesiol*, 32: 223-229, 2015.
4. Riphaut, A, Wehrmann, T, Hausmann, J, Weber, B, von Delius, S, Jung, M, Tonner, P, Arnold, J, Behrens, A, Beilenhoff, U, Bitter, H, Domagk, D, In der Smitten, S, Kallinowski, B, Meining, A, Schaible, A, Schilling, D, Seifert, H, Wappler, F, Kopp, I: [S3-guidelines "sedation in gastrointestinal endoscopy" 2014 (AWMF register no. 021/014)]. *Z Gastroenterol*, 53: 802-842, 2015.
5. Olfson, M, King, M, Schoenbaum, M: Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*, 72: 136-142, 2015.
6. Zapantis, A, Leung, S: Tolerance and withdrawal issues with sedation. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 17: 211-223, 2005.
7. Lader, M: Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *Br J Clin Pharmacol*, 77: 295-301, 2014.
8. Olkkola, KT, Ahonen, J: Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol*: 335-360, 2008.
9. Sigel, E, Ernst, M: The Benzodiazepine Binding Sites of GABA(A) Receptors. *Trends Pharmacol Sci*, 39: 659-671, 2018.
10. Kim, JJ, Hibbs, RE: Direct Structural Insights into GABA(A) Receptor Pharmacology. *Trends Biochem Sci*, 46: 502-517, 2021.
11. Haefely, WE, Martin, JR, Richards, JG, Schoch, P: The multiplicity of actions of benzodiazepine receptor ligands. *Can J Psychiatry*, 38 Suppl 4: S102-108, 1993.
12. Cornett, EM, Novitch, MB, Brunk, AJ, Davidson, KS, Menard, BL, Urman, RD, Kaye, AD: New benzodiazepines for sedation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 32: 149-164, 2018.
13. Greenblatt, DJ, Shader, RI, Divoll, M, Harmatz, JS: Benzodiazepines: a summary of pharmacokinetic properties. *Br J Clin Pharmacol*, 11 Suppl 1: 11s-16s, 1981.
14. Hegarty, JE, Dundee, JW: Sequelae after the intravenous injection of three benzodiazepines--diazepam, lorazepam, and flunitrazepam. *Br Med J*, 2: 1384-1385, 1977.
15. Ladas, SD, Aabakken, L, Rey, JF, Nowak, A, Zakaria, S, Adamonis, K, Amrani, N, Bergman, JJ, Boix Valverde, J, Boyacioglu, S, Cremers, I, Crowe, J, Deprez, P, Dite, P, Eisen, M, Eliakim, R, Fedorov, ED, Galkova, Z, Gyokeres, T, Heuss, LT, Husic-Selimovic, A, Khediri, F, Kuznetsov, K, Marek, T, Munoz-Navas, M, Napoleon, B, Niemela, S, Pascu, O, Perisic, N, Pulanic, R, Ricci, E, Schreiber, F, Svendsen, LB, Sweidan, W, Sylvan, A, Teague, R, Tryfonos, M, Urbain, D, Weber, J, Zavoral, M: Use of sedation for routine diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy Survey of National Endoscopy Society Members. *Digestion*, 74: 69-77, 2006.
16. Dundee, JW, Halliday, NJ, Harper, KW, Brogden, RN: Midazolam. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 28: 519-543, 1984.
17. Cantor, DS, Baldridge, ET: Premedication with meperidine and diazepam for upper gastrointestinal endoscopy precludes the need for topical anesthesia. *Gastrointest Endosc*, 32: 339-341, 1986.

18. Heizmann, P, Eckert, M, Ziegler, WH: Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man. *Br J Clin Pharmacol*, 16 Suppl 1: 43s-49s, 1983.
19. Klotz, U, Reimann, I: Delayed clearance of diazepam due to cimetidine. *N Engl J Med*, 302: 1012-1014, 1980.
20. Byrne, MF, Baillie, J: Propofol for conscious sedation? *Gastroenterology*, 123: 373-375, 2002.
21. Eger, EI, 2nd: Characteristics of anesthetic agents used for induction and maintenance of general anesthesia. *Am J Health Syst Pharm*, 61 Suppl 4: S3-10, 2004.
22. Walsh, CT: Propofol: Milk of Amnesia. *Cell*, 175: 10-13, 2018.
23. Jurd, R, Arras, M, Lambert, S, Drexler, B, Siegwart, R, Crestani, F, Zaugg, M, Vogt, KE, Ledermann, B, Antkowiak, B, Rudolph, U: General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta3 subunit. *Faseb j*, 17: 250-252, 2003.
24. Simons, PJ, Cockshott, ID, Douglas, EJ, Gordon, EA, Hopkins, K, Rowland, M: Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of <sup>14</sup>C-propofol. *Xenobiotica*, 18: 429-440, 1988.
25. Perel, A: Non-anaesthesiologists should not be allowed to administer propofol for procedural sedation: a Consensus Statement of 21 European National Societies of Anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 28: 580-584, 2011.
26. Sahinovic, MM, Struys, M, Absalom, AR: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet*, 57: 1539-1558, 2018.
27. Tan, CH, Onsiang, MK: Pain on injection of propofol. *Anaesthesia*, 53: 468-476, 1998.
28. Hemphill, S, McMenamin, L, Bellamy, MC, Hopkins, PM: Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *Br J Anaesth*, 122: 448-459, 2019.
29. Kilpatrick, GJ: Remimazolam: Non-Clinical and Clinical Profile of a New Sedative/Anesthetic Agent. *Front Pharmacol*, 12: 690875, 2021.
30. Feldman, PL, James, MK, Brackeen, MF, Bilotta, JM, Schuster, SV, Lahey, AP, Lutz, MW, Johnson, MR, Leighton, HJ: Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort- to long-acting opioid analgetics. *J Med Chem*, 34: 2202-2208, 1991
31. Feldman, PL: Insights into the Chemical Discovery of Remifentanyl. *Anesthesiology*, 132: 1229-1234, 2020.
32. Becker, DE, Reed, KL: Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog*, 59: 90-101; quiz 102-103, 2012.
33. Savarese, JJ, Ali, HH, Basta, SJ, Embree, PB, Scott, RP, Sunder, N, Weakly, JN, Wastila, WB, el-Sayad, HA: The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BW B1090U). A short-acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug. *Anesthesiology*, 68: 723-732, 1988.
34. Erhardt, PW, Woo, CM, Anderson, WG, Gorczynski, RJ: Ultra-short-acting beta-adrenergic receptor blocking agents. 2. (Aryloxy)propranolamines containing esters on the aryl function. *J Med Chem*, 25: 1408-1412, 1982.
35. Wang, W, Sun, Q: Novel targeted drugs approved by the NMPA and FDA in 2019. *Signal Transduct Target Ther*, 5: 65, 2020.
36. Pesic, M, Stöhr, T, Ossig, J, Borkett, K, Donsbach, M, Dao, VA, Webster, L, Schippers, F: Remimazolam Has Low Oral Bioavailability and No Potential for Misuse in Drug-Facilitated Sexual Assaults, with or Without Alcohol: Results from Two Randomised Clinical Trials. *Drugs R D*, 20: 267-277, 2020.

37. Hinkelbein, J, Lamperti, M, Akeson, J, Santos, J, Costa, J, De Robertis, E, Longrois, D, Novak-Jankovic, V, Petrini, F, Struys, M, Veyckemans, F, Fuchs-Buder, T, Fitzgerald, R: European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *Eur J Anaesthesiol*, 35: 6-24, 2018.
38. Kilpatrick, GJ, McIntyre, MS, Cox, RF, Stafford, JA, Pacofsky, GJ, Lovell, GG, Wiard, RP, Feldman, PL, Collins, H, Waszczak, BL, Tilbrook, GS: CNS 7056: a novel ultra-short-acting Benzodiazepine. *Anesthesiology*, 107: 60-66, 2007.
39. Aya, D, Hoshi, T, Yamaguchi, H: Predicting the amount of flumazenil needed to antagonize remimazolam. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 33: 1335-1336, 2021.
40. Wesolowski, AM, Zaccagnino, MP, Malapero, RJ, Kaye, AD, Urman, RD: Remimazolam: Pharmacologic Considerations and Clinical Role in Anesthesiology. *Pharmacotherapy*, 36: 1021-1027, 2016.
41. Sneyd, JR: Remimazolam: new beginnings or just a me-too? *Anesth Analg*, 115: 217-219, 2012.
42. Freyer, N, Knöspel, F, Damm, G, Greuel, S, Schneider, C, Seehofer, D, Stöhr, T, Petersen, KU, Zeilinger, K: Metabolism of remimazolam in primary human hepatocytes during continuous long-term infusion in a 3-D bioreactor system. *Drug Des Devel Ther*, 13: 1033-1047, 2019.
43. Jhuang, BJ, Yeh, BH, Huang, YT, Lai, PC: Efficacy and Safety of Remimazolam for Procedural Sedation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials With Trial Sequential Analysis. *Front Med (Lausanne)*, 8: 641866, 2021.
44. Zhu, X, Wang, H, Yuan, S, Li, Y, Jia, Y, Zhang, Z, Yan, F, Wang, Z: Efficacy and Safety of Remimazolam in Endoscopic Sedation-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*, 8: 655042, 2021.
45. Pantos, MM, Kennedy, DR, Nemec, EC: Remimazolam: A Novel Option for Procedural Sedation in High Risk Patients. *J Pharm Pract*: 8971900211027303, 2021.
46. Lee, A, Shirley, M: Remimazolam: A Review in Procedural Sedation. *Drugs*, 81: 1193-1201, 2021.
47. Oka, S, Satomi, H, Sekino, R, Taguchi, K, Kajiwara, M, Oi, Y, Kobayashi, R: Sedation outcomes for remimazolam, a new benzodiazepine. *J Oral Sci*, 63: 209-211, 2021.
48. Lamperti, M: Adult procedural sedation: an update. *Curr Opin Anaesthesiol*, 28: 662-667, 2015
49. Whizar, V, Garnica, C, Gastelum, R: Remimazolam: A New Ultra Short Acting Benzodiazepine. *Journal of anesthesia and critical care open access*, 4, 2016.
50. Egger, M, Smith, GD: Meta-Analysis. Potentials and promise. *Bmj*, 315: 1371-1374, 1997.
51. Melsen, WG, Bootsma, MC, Rovers, MM, Bonten, MJ: The effects of clinical and statistical heterogeneity on the predictive values of results from meta-analyses. *Clin Microbiol Infect*, 20: 123-129, 2014.
52. Normand, SL: Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Stat Med*, 18: 321-359, 1999.
53. Ravnskov, U: Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *Bmj*, 305: 15-19, 1992.
54. Higgins, JP, Thompson, SG, Deeks, JJ, Altman, DG: Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*, 327: 557-560, 2003.
55. Walker, E, Hernandez, AV, Kattan, MW: Meta-analysis: Its strengths and limitations. *Cleve Clin J Med*, 75: 431-439, 2008.

56. Dawson, DV, Pihlstrom, BL, Blanchette, DR: Understanding and evaluating meta-analysis. *J Am Dent Assoc*, 147: 264-270, 2016.
57. Lee, YH: An overview of meta-analysis for clinicians. *Korean J Intern Med*, 33: 277-283, 2018.
58. Gotzsche, PC: Why we need a broad perspective on meta-analysis. It may be crucially important for patients. *Bmj*, 321: 585-586, 2000.
59. Bradburn, MJ, Deeks, JJ, Berlin, JA, Russell Localio, A: Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*, 26: 53-77, 2007.
60. Higgins, J, Thomas, J, Chandler, J, Cumpston, M, Li, T, Page, M, Welch, V: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
61. Antonik, LJ, Goldwater, DR, Kilpatrick, GJ, Tilbrook, GS, Borkett, KM: A placebo- and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part I. Safety, efficacy, and basic pharmacokinetics. *Anesth Analg*, 115: 274-283, 2012.
62. Borkett, KM, Riff, DS, Schwartz, HI, Winkle, PJ, Pambianco, DJ, Lees, JP, Wilhelm-Ogunbiyi, K: A Phase IIa, randomized, double-blind study of remimazolam (CNS 7056) versus midazolam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy. *Anesth Analg*, 120: 771-780, 2015.
63. Rex, DK, Bhandari, R, Desta, T, DeMicco, MP, Schaeffer, C, Etzkorn, K, Barish, CF, Pruitt, R, Cash, BD, Quirk, D, Tiongco, F, Sullivan, S, Bernstein, D: A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 88: 427-437.e426, 2018.
64. Rex, DK, Bhandari, R, Lorch, DG, Meyers, M, Schippers, F, Bernstein, D: Safety and efficacy of remimazolam in high risk colonoscopy: A randomized trial. *Dig Liver Dis*, 53: 94-101, 2021.
65. Pambianco, DJ, Borkett, KM, Riff, DS, Winkle, PJ, Schwartz, HI, Melson, TI, Wilhelm-Ogunbiyi, K: A phase IIb study comparing the safety and efficacy of remimazolam and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 83: 984-992, 2016
66. Pastis, NJ, Yarmus, LB, Schippers, F, Ostroff, R, Chen, A, Akulian, J, Wahidi, M, Shojaee, S, Tanner, NT, Callahan, SP, Feldman, G, Lorch, DG, Jr., Ndukwu, I, Pritchett, MA, Silvestri, GA: Safety and Efficacy of Remimazolam Compared With Placebo and Midazolam for Moderate Sedation During Bronchoscopy. *Chest*, 155: 137-146, 2019.
67. Chen, S, Wang, J, Xu, X, Huang, Y, Xue, S, Wu, A, Jin, X, Wang, Q, Lyu, J, Wang, S, Li, Y, Yu, Y, Ai, D, Luo, A, Min, S, Li, L, Zou, X, Liu, J, Lv, P, Chai, X, Sun, X, Zhao, Z, Zhang, J: The efficacy and safety of remimazolam tosylate versus propofol in patients undergoing colonoscopy: a multicentered, randomized, positive-controlled, phase III clinical trial. *Am J Transl Res*, 12: 4594-4603, 2020.
68. Chen, SH, Yuan, TM, Zhang, J, Bai, H, Tian, M, Pan, CX, Bao, HG, Jin, XJ, Ji, FH, Zhong, TD, Wang, Q, Lv, JR, Wang, S, Li, YJ, Yu, YH, Luo, AL, Li, XK, Min, S, Li, L, Zou, XH, Huang, YG: Remimazolam tosylate in upper gastrointestinal endoscopy: A multicenter, randomized, non-inferiority, phase III trial. *J Gastroenterol Hepatol*, 36: 474-481, 2021.

69. Zhang, X, Li, S, Liu, J: Efficacy and safety of remimazolam besylate versus propofol during hysteroscopy: single-centre randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*, 21: 156, 2021
70. von Hippel, PT: The heterogeneity statistic I(2) can be biased in small meta-analyses. *BMC Med Res Methodol*, 15: 35, 2015.
71. Davey, J, Turner, RM, Clarke, MJ, Higgins, JP: Characteristics of meta-analyses and their component studies in the Cochrane Database of Systematic Reviews: a cross-sectional, descriptive analysis. *BMC Med Res Methodol*, 11: 160, 2011.
72. Alba, AC, Alexander, PE, Chang, J, Maclsaac, J, DeFry, S, Guyatt, GH: High statistical heterogeneity is more frequent in meta-analysis of continuous than binary outcomes. *J Clin Epidemiol*, 70: 129-135, 2016.
73. Rasheed, AM, Amirah, MF, Abdallah, M, P, JP, Issa, M, Alharthy, A: Ramsay Sedation Scale and Richmond Agitation Sedation Scale: A Cross-sectional Study. *Dimens Crit Care Nurs*, 38: 90-95, 2019.
74. Chernik, DA, Gillings, D, Laine, H, Hendler, J, Silver, JM, Davidson, AB, Schwam, EM, Siegel, JL: Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol*, 10: 244-251, 1990.
75. Practice Guidelines for Moderate Procedural Sedation and Analgesia 2018: A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Moderate Procedural Sedation and Analgesia, the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, American College of Radiology, American Dental Association, American Society of Dentist Anesthesiologists, and Society of Interventional Radiology. *Anesthesiology*, 128: 437-479, 2018.
76. Pastis, NJ, Hill, NT, Yarmus, LB, Schippers, F, Imre, M, Sohngen, W, Randall, O, Callahan, SP, Silvestri, GA: Correlation of Vital Signs and Depth of Sedation by Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation (MOAA/S) Scale in Bronchoscopy. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 29: 54-61, 2022.
77. Kim, TK, Niklewski, PJ, Martin, JF, Obara, S, Egan, TD: Enhancing a sedation score to include truly noxious stimulation: the Extended Observer's Assessment of Alertness and Sedation (EOAA/S). *Br J Anaesth*, 115: 569-577, 2015.
78. De Stefano, R: Psychological Factors in Dental Patient Care: Odontophobia. *Medicina (Kaunas)*, 55, 2019.
79. Fiorillo, L: Conscious Sedation in Dentistry. *Medicina (Kaunas)*, 55, 2019.
80. Dionne, RA, Yagiela, JA, Moore, PA, Gonty, A, Zuniga, J, Beirne, OR: Comparing efficacy and safety of four intravenous sedation regimens in dental outpatients. *J Am Dent Assoc*, 132: 740-751, 2001.
81. Southerland, JH, Brown, LR: Conscious Intravenous Sedation in Dentistry: A Review of Current Therapy. *Dent Clin North Am*, 60: 309-346, 2016.
82. Karamnov, S, Sarkisian, N, Grammer, R, Gross, WL, Urman, RD: Analysis of Adverse Events Associated With Adult Moderate Procedural Sedation Outside the Operating Room. *J Patient Saf*, 13: 111-121, 2017.
83. Ho, JTF, van Riet, TCT, Afrian, Y, Sem, K, Spijker, R, de Lange, J, Lindeboom, JA: Adverse effects following dental local anesthesia: a literature review. *J Dent Anesth Pain Med*, 21: 507-525, 2021.
84. Sivaramakrishnan, G, Sridharan, K: Nitrous Oxide and Midazolam Sedation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Prog*, 64: 59-65, 2017.
85. Zanette, G, Manani, G, Favero, L, Stellini, E, Mazzoleni, S, Cocilovo, F, Modolo, O, Ferrarese, N, Facco, E: Conscious sedation with diazepam and midazolam for dental patient: priority to diazepam. *Minerva Stomatol*, 62: 355-374, 2013.

86. Saari, TI, Uusi-Oukari, M, Ahonen, J, Olkkola, KT: Enhancement of GABAergic activity: neuropharmacological effects of benzodiazepines and therapeutic use in anesthesiology. *Pharmacol Rev*, 63: 243-267, 2011.
87. Doi, M, Morita, K, Takeda, J, Sakamoto, A, Yamakage, M, Suzuki, T: Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: a multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase IIb/III trial. *J Anesth*, 34: 543-553, 2020.
88. Doi, M, Hirata, N, Suzuki, T, Morisaki, H, Morimatsu, H, Sakamoto, A: Safety and efficacy of remimazolam in induction and maintenance of general anesthesia in high-risk surgical patients (ASA Class III): results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group comparative trial. *J Anesth*, 34: 491-501, 2020.

## 7 CURRICULUM VITAE

### **Persönliche Daten**

Name: Michael Ritter  
Adresse: Schimperstraße 7, 68167 Mannheim  
Telefon: +4917697628737  
Email: ritter.michael.1@web.de  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Geburtsdatum: 19.06.1996

### **Qualifikation**

Approbation als Zahnarzt

### **Studium**

01/2021 Erwerb der zahnärztlichen Approbation  
12/2020 Abschluss des Staatsexamens der Zahnmedizin  
10/2015 Immatrikulation an der Universität Heidelberg im Fach Zahnmedizin

### **Vorstudienjahr**

9/2014-06/2015 Gestaltung bei Werkbund-Werkstatt Nürnberg

### **Schule**

2006-2014 Gymnasium Eckental, Eschenau (Abitur 2014)

## 8 DANKSAGUNG

Ich bedanke mich herzlich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Christel Weiß für die Möglichkeit meine Promotion in ihrer Abteilung durchführen zu können, für die unkomplizierte und kompetente Betreuung und ihre schnellen Korrekturen.

Ebenso möchte ich Dr. Svetlana Hetjens meinen aufrichtigen Dank aussprechen für ihre Betreuung und dafür, dass sie mir bei Fragen immer helfend zur Seite stand.

Außerdem möchte ich meinen Eltern Doris und Horst Ritter von ganzem Herzen danken für ihre uneingeschränkte Unterstützung während meiner Promotion, während meines Studiums und der letzten 26 Jahre. Danke, dass ihr mir meinen Lebensweg möglich gemacht habt.

Mein Dank gilt ebenfalls meinen Brüdern Leo und Linus Ritter, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen und mir in vielerlei Hinsicht eine große Hilfe waren.