

Remimazolam – The future of TIVA?

V. Scheckenbach · P. Hofmann · B. Drexler

Remimazolam – Die Zukunft der TIVA?

► **Zitierweise:** Scheckenbach V, Hofmann P, Drexler B: Remimazolam – Die Zukunft der TIVA? Anästh Intensivmed 2021;62:111–117. DOI: 10.19224/ai2021.111

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Tübingen (Direktor: Prof. Dr. P. Rosenberger)

Danksagung

Die Autoren danken Frau Dipl.-Biol. Ina Pappe für die Gestaltung der Abbildung und Frau Dipl.-Biol. Claudia Holt für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Interessenkonflikt

V.S., P.H. und B.D. waren als Prüfer an der Durchführung einer klinischen Studie mit Remimazolam (CNS 7056-022, A phase III confirmatory efficacy and safety trial of remimazolam (CNS 7056) compared with propofol for intravenous anaesthesia during elective surgery, Eudract 2018-000174-29) beteiligt. Daraus erwuchs ihnen kein persönlicher finanzieller Vorteil.

Schlüsselwörter

Remimazolam – Remifentanyl – Midazolam – Propofol – Total Intravenöse Anästhesie

Keywords

Remimazolam – Remifentanyl – Midazolam – Propofol – Total Intravenous Anaesthesia

Zusammenfassung

Remimazolam ist ein Benzodiazepin und besitzt innerhalb dieser Gruppe eine einmalige Kinetik: es wird organunabhängig innerhalb von Minuten in einen nichtaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Die ultrakurze Wirkdauer erklärt sich durch den Abbau über ubiquitär vorkommende unspezifische Gewebsesterasen. Dieser Metabolismus verleiht auch dem ultrakurz wirksamen Opioid Remifentanyl und dem Betablocker Esmolol ihre spezifischen, in der klinischen Anästhesiologie geschätzten Eigenschaften. Damit ist es erstmals möglich, die spezifischen Vorteile von Benzodiazepinen in der Narkoseführung auch bei kurzen und sehr kurzen Eingriffen zu nutzen. Besonders kardial schwer vorerkrankte Patienten können von den im Vergleich mit Propofol und Barbituraten geringeren kardiovaskulären Nebenwirkungen profitieren. Ziel des vorliegenden Artikels ist es, das momentan verfügbare Wissen zu diesem, in der Europäischen Union aktuell noch in der klinischen Prüfung befindlichen Medikament zusammenzustellen und mögliche Anwendungsgebiete zu erörtern.

Summary

Remimazolam is a new short-acting benzodiazepine; within the group of benzodiazepines, it possesses unique kinetics. It is rapidly converted by esterases into a non-active metabolite. The same mechanism terminates the action of the ultrashort-acting opioid remifentanyl and the beta blocker esmolol, enabling their

specific and well appreciated characteristics in clinical anaesthesiology. For the first time, it is now possible to employ the advantages of benzodiazepines for short and very short surgical and diagnostic procedures. Especially patients with severe cardiac impairment may benefit from remimazolam's reduced cardiovascular side effects compared to alternative hypnotic agents like propofol. Remimazolam could therefore be advantageous in the treatment of patients with cardiac impairment. The present article aims to review the current knowledge about this drug, which is still in clinical investigation in the European Union, and discuss potential fields of application.

Einleitung

Viele wichtige Medikamente und Wirkstoffe, wie z. B. das Penicillin, waren Zufallsentdeckungen [1]. In der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts war es weithin üblich, Stoffe zu synthetisieren und diese dann auf ihr pharmakologisches Potenzial hin zu untersuchen, mitunter auch im Selbstversuch [2]. Im Laufe der Zeit hat sich hingegen das physiologische Verständnis für die molekularen Wirkmechanismen deutlich verbessert und den Weg für eine neue Art der pharmakologischen Entwicklung freigemacht. Im sogenannten rationalen Wirkstoffdesign wird versucht, neue Medikamente passgenau für ein Anwendungsgebiet herzustellen. Ein häufiger Ansatzpunkt ist hierbei die Modifikation

von bereits bekannten Wirkstoffen, um deren Pharmakokinetik zu verbessern. Remimazolam ist das Ergebnis eben solcher Bemühungen. Es verbindet quasi die pharmakodynamischen Vorteile von Midazolam mit der Pharmakokinetik von Remifentanyl [3].

Bei kardiochirurgischen Eingriffen ist Midazolam ein beliebtes Hypnotikum. Im Gegensatz zu Alternativsubstanzen wie Propofol oder gar Barbituraten sind die vasodilatativen und kardiodepressiven Nebenwirkungen weniger stark ausgeprägt [4]. Durch die lange Wirkdauer von Midazolam in hypnotischer Dosierung limitiert sich jedoch der Einsatz auf länger dauernde Eingriffe und solche mit geplanter Nachbeatmung auf Intensivstation [5]. Bedingt durch den demografischen Wandel müssen allerdings zunehmend relativ kurze Eingriffe bei Hochrisikopatienten durchgeführt werden [6]. Remimazolam könnte in solchen Situationen seine Vorteile ausspielen.

Vorläufersubstanzen

Der Name Remimazolam ist recht suggestiv und erinnert einerseits an Remifentanyl und andererseits an Midazolam, was selbstverständlich kein Zufall ist.

Remifentanyl

Remifentanyl gehört zur Gruppe der 4-Anilinopiperidin-Opiode und ist ein reiner μ -Agonist. Mit einer Potenz von ca. 100 im Vergleich zu Morphin zählt es zu den stark wirksamen Opioiden. Remifentanyl hat die kürzeste Wirkdauer aller klinisch eingesetzter Opiode, da es eine Esterbindung enthält. Diese Esterbindung kann von ubiquitär vorkommenden unspezifischen Gewebs-esterasen gespalten werden. Der inaktive Metabolit wird anschließend unverändert über die Niere ausgeschieden. Durch diesen organunabhängigen Abbau sind Dosisanpassungen bei Leber- oder Niereninsuffizienz unnötig [7]. Im Gegensatz zu anderen Medikamenten (z. B. Mivacurium) spielt hier die Expression der Pseudocholinesterase keine Rolle und es kann auch bei Patienten mit Pseudocholinesterasemangel eingesetzt werden [8].

Dieser Metabolismus erklärt die kurze kontextsensitive Halbwertszeit von nur 3–4 Minuten. Remifentanyl ist dadurch gut steuerbar und führt auch bei längerer oder repetitiver Gabe nicht zu Akkumulation. Damit eignet es sich gut für kurze und tiefe Narkosen und gut steuerbare Sedierungen auf Intensivstationen [9].

Midazolam

Midazolam hat seit 2011 das Diazepam in der WHO-Liste der unentbehrlichen Medikamente verdrängt [10]. Die verschiedenen Indikationen reichen von der präoperativen Anxiolyse bis zur Initialtherapie des Status epilepticus. Wegen seiner geringen kardiozirkulatorischen Nebenwirkungen eignet es sich außerdem zur Narkoseinduktion bei kardiologisch schwer vorerkrankten Patienten, z. B. mit akutem Koronarsyndrom oder im kardiogenen Schock [5].

Wie alle Benzodiazepine entfaltet Midazolam seine Wirkungen am GABA_A-Rezeptor. Dieser ist ein ligandengesteuerter Chloridkanal, der bei Aktivierung zu einem Chlorideinstrom in die Zelle führt und diese somit hyperpolarisiert. Entsprechend nimmt die Erregbarkeit der Zelle ab. Benzodiazepine sind positive allosterische Modulatoren des GABA_A-Rezeptors [11], sie verstärken die inhibitorische Wirkung des Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA). Da Benzodiazepine ohne GABA selbst keine Wirkung entfalten, unterliegen sie einem ausgeprägten Ceiling-Effekt. Nach Erreichen der Maximalwirkung kann durch Dosissteigerung keine Wirksteigerung mehr erreicht werden [12].

An dieser Stelle sei der Vollständigkeit halber erwähnt, dass neben dem GABA_A-

Rezeptor auch noch der G-Protein-gekoppelte GABA_B-Rezeptor existiert. Ein typischer Agonist am GABA_B-Rezeptor ist Baclofen [13]. GABA_B-Rezeptoren besitzen jedoch keine Bedeutung für die Wirkung von Benzodiazepinen.

Im Gegensatz zu Diazepam hat Midazolam eine relativ kurze Wirkdauer. Dennoch besitzt Midazolam die ausgeprägte Tendenz zur Akkumulation, besonders bei repetitiven Gaben, da sein Hauptmetabolit 1-Hydroxymidazolam ebenfalls, wenn auch in geringerem Maße, aktiv ist [14].

Als wasserlösliches Medikament verursacht es im Gegensatz zu nicht wasserlöslichen Substanzen wie Diazepam oder Propofol jedoch kaum Injektionsschmerz [15].

Midazolam wird über das Cytochrom P450 3A4 metabolisiert. Daraus ergeben sich viele potenzielle Interaktionen mit verschiedensten klinisch relevanten Medikamenten, zusammengefasst in Tabelle 1.

Verschiedene Antibiotika oder Antiarrhythmika, darunter Metoprolol und Propranolol sowie Atorvastatin und das Antikonvulsivum Valproat, verlängern die Wirkdauer von Midazolam [5,14,16]. Umgekehrt führen Induktoren des Cytochromabbaus, wie z. B. Rifampizin, Carbamazepin und Johanniskraut, zu einer verkürzten Wirkdauer [5,12]. Da der Abbau über die Leber stattfindet, besteht auch bei Patienten mit Leberinsuffizienz die Gefahr der Akkumulation [17]. Ein großer Vorteil der Benzodiazepine ist die schnelle und sichere Antagonisierbarkeit mit Flumazenil [12].

Tabelle 1

Einflussfaktoren auf die Wirkdauer von Midazolam.

Substanzklasse	Wirkverlängerung	Wirkverkürzung
Antibiotika	Erythromycin, Clarithromycin	Rifampizin
Antiarrhythmika	Diltiazem, Amiodaron	-
Statine	Atorvastatin	-
Antiepileptika	Valproat	Carbamazepin
Beta-Blocker	Metoprolol, Propranolol	-
weitere Substanzen	Grapefruit	Johanniskraut

Aufgrund der teilweise deutlich verlängerten kontextsensitiven Halbwertszeit und der Akkumulation des aktiven Metaboliten 1-Hydroxymidazolam ist aber nach Ende der Flumazenilwirkung mit Reboundeffekten zu rechnen. Patienten, die Flumazenil erhalten haben, müssen daher entsprechend lange überwacht werden [18]. Eine Zusammenfassung der Eigenschaften der beiden Vorläufersubstanzen von Remimazolam findet sich in Tabelle 2.

Propofol

Propofol hat wie keine andere Substanz die klinische Anästhesie verändert [19]. Es eignet sich sowohl zur Narkoseeinführung als auch zur Narkoseaufrechterhaltung [20]. Als Sedativum auf Intensivstationen wird es ebenfalls häufig eingesetzt [21]. Da es den cerebralen Sauerstoffverbrauch und den intracranialen Druck senkt, eignet es sich besonders gut für Narkosen bei Eingriffen am zentralen Nervensystem [22].

Wie auch die Gruppe der Benzodiazepine entfaltet Propofol seine Hauptwirkung am GABA_A-Rezeptor [23,24]. Die Bindungsstelle ist allerdings mit der von Benzodiazepinen nicht identisch. Im Gegensatz zu Benzodiazepinen kann Propofol in hoher Dosierung den GABA_A-Rezeptor selbst aktivieren und ist somit auch ein kompetitiver Agonist. Aus diesem Grund unterliegt Propofol nicht dem für Benzodiazepine typischen Ceiling-Effekt [25].

Da Propofol nicht wasserlöslich ist, liegt es in einer Fettemulsion vor. Daher werden schnelle i.v.-Applikationen insbesondere in kleine Gefäße häufig als schmerzhaft beschrieben [26]. Nach längerer Lagerzeit in angebrochenem Zustand sind in dieser Fettemulsion bakterielle Verunreinigungen möglich [27]. Bei längerer Anwendung in hohen Dosen kann es das sogenannte Propofol-infusionssyndrom auslösen [28]. Diese seltene, aber potenziell tödliche Komplikation ist durch erhöhte Serumlipide, metabolische Azidose, Rhabdomyolyse, Hepatomegalie, akutes Nierenversagen und Herzrhythmusstörungen charakterisiert.

Tabelle 2

Übersicht über Vorläufersubstanzen von Remimazolam.

	Remifentanyl	Midazolam
Wirkmechanismus	μ-Agonist	positiver allosterischer Modulator am GABA _A -Rezeptor
Vasodilatation	(-)	+
Abbau	Gewebeesterasen	Leber: Cytochrom P450-System
Dosisanpassung Leberinsuffizienz	Nein	Ja
Dosisanpassung Niereninsuffizienz	Nein	Nein
Antagonisierbarkeit	Naloxon	Flumazenil

Weitere häufige Nebenwirkungen von Propofol sind dosisabhängige Blutdruckschwankungen. Propofol wirkt an arteriellen Gefäßen vasodilatierend und senkt somit den systemischen Widerstand. Dadurch kann es zu kritischen Blutdruckabfällen vor allem bei Narkoseeinführungen führen. Insbesondere ältere sowie kardiovaskulär vorerkrankte Patienten haben hierfür ein deutlich erhöhtes Risiko [29].

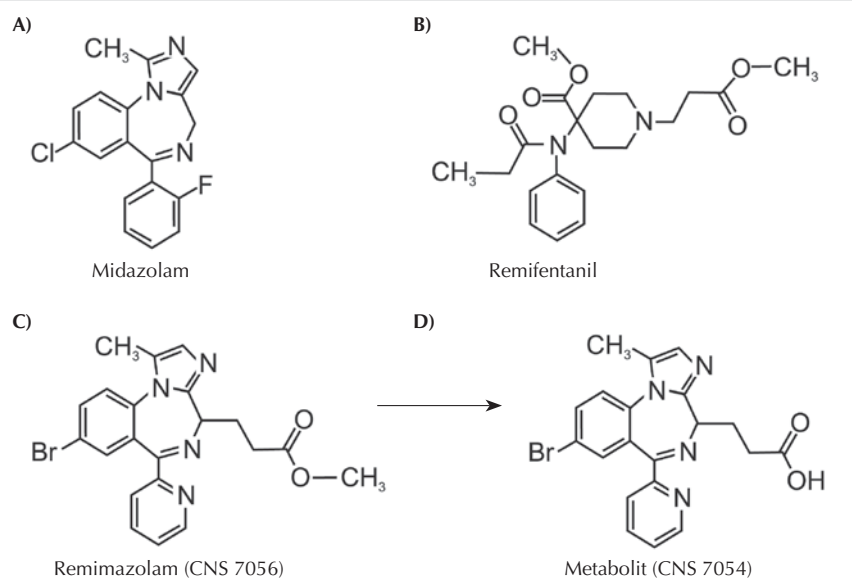
Der Abbau erfolgt wie im Falle des Midazolams über das Cytochrom P450-System in der Leber. Daraus ergeben

sich mögliche Wechselwirkungen mit anderen über diese Wege abgebauten Medikamenten [30]. Anschließend werden die glukuronidierten Moleküle über die Niere ausgeschieden.

Remimazolam

Remimazolam entfaltet seine Wirkung wie Midazolam ebenfalls am GABA_A-Rezeptor und wirkt somit Benzodiazepin-typisch als Sedativ-Hypnotikum. Die molekulare Struktur von Remimazolam sowie seinen Vorläufersubstanzen ist in der Abbildung 1 wiedergegeben.

Abbildung 1



Molekulare Struktur von Midazolam (A), Remifentanyl (B) sowie Remimazolam (C) und dessen Metabolit „CNS 7054“ (D).

Die molekulare Grundstruktur der Vorläufersubstanz Midazolam findet sich deutlich sichtbar auch im Remimazolam wieder. Vom Remifentanyl stammt lediglich das Prinzip der Esterbindung im Molekül, welche rasch durch unspezifische Gewbesterasen gespalten wird. Der Remimazolam-Metabolit „CNS 7054“ besitzt allenfalls noch geringe Affinität zum GABA_A-Rezeptor, dadurch ist seine klinische Wirkung vernachlässigbar.

Pharmakokinetik

Remimazolam ist das Ergebnis von gezielten Wirkstoffmodifikationen. Hauptziel war es, ein gut steuerbares Benzodiazepin mit kurzer Wirkdauer zu entwickeln. Als Methylester wird es organunabhängig von Gewbesterasen hydrolysiert und inaktiviert. Das Hauptabbauprodukt CNS 7054 hat allenfalls geringe intrinsische Aktivität [31].

Praktische Anwendung von Remimazolam

Dosierung

Verschiedene pharmakokinetische Untersuchungen ergaben, dass das Körpergewicht und der BMI nicht zu signifikanten Unterschieden in der systemischen Verfügbarkeit von Remimazolam führen. Daher wird für Remimazolam aktuell ein festes, nicht körpergewichtsadaptiertes Dosierungsschema vorgeschlagen [32]. Bei der Applikation von Remimazolam fällt also ein Rechenschritt und damit eine mögliche Fehlerquelle weg. In der praktischen Anwendung kann dies zu mehr Patientensicherheit führen. Bisher bekannte Dosierungsschemata sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Wirkeintritt und Beendigung

Der hypnotische Effekt von Remimazolam setzt bei intravenöser Applikation nach ca. 1–3 Minuten ein. Die mittlere Halbwertszeit beträgt ca. 7–8 min. Nach 3 Stunden Infusionsdauer erwachten die Patienten im Schnitt nach 16 Minuten [32,33]. Somit bleibt die kontextsensitive Halbwertszeit von Remimazolam auch bei längerer Infusionsdauer konstant. Auch bei kontinuierlicher oder

Tabelle 3

Beispieldosierungen für Remimazolam [32].

Anwendungsgebiet	Initialdosis	Erhaltungsdosis
Coloskopie	6–6,5 mg als KI	2–2,5 mg alle 2 min
Intubationsnarkose	6–12 mg/min über 2 min	0,7–2,5 mg/min

Vereinzelt werden jedoch auch auf das Körpergewicht bezogene Dosierungen angegeben:

- endoskopische Eingriffe: 0,075–0,2 mg/kg KG [3,33]
- Intubationsnarkose 6–12 mg/kg KG/h [3].

intermittierender Gabe über Stunden ist nicht mit einer Akkumulation zu rechnen. Somit wäre auch bei krankhaft übergewichtigen Patienten der Einsatz von Remimazolam denkbar, da durch die hohe Abbaukapazität eine Anreicherung im Fettgewebe mit anschließendem Rebound weniger wahrscheinlich erscheint [3].

Mögliche Einsatzgebiete von Remimazolam

Sedierung

Besonders in den USA wurden bereits mehrere Studien über den Einsatz von Remimazolam bei endoskopischen Eingriffen durchgeführt. Worthington et al. konnten zeigen, dass bereits eine Einzeldosis von Remimazolam in $\frac{3}{4}$ der Fälle zu einer ausreichenden Sedierung für Koloskopien führt [34]. Laut Borkett et al. ist die Anschlagszeit mit 1,5–2,5 Minuten deutlich kürzer als bei der Verwendung von Midazolam (5 Minuten) [35]. Laut mehrerer weiterer Studien erwachten die Patienten in der Remimazolamgruppe schneller und konnten früher auf periphere Stationen verlegt bzw. ambulant entlassen werden als die Patienten in der Midazolamgruppe [36]. Als Benzodiazepin löst Remimazolam im Gegensatz zu Propofol keine signifikante Atemdepression aus und kann daher auch von nicht im Atemwegmanagement trainiertem Personal relativ sicher angewandt werden [37].

Remimazolam kann gewichtsunabhängig dosiert werden. Aufgrund dessen sinkt die Gefahr für kritische Über- oder Unterdosierungen. Insbesondere bei endoskopischen Eingriffen im ambulanten Setting könnte dies von entscheidendem

Vorteil sein, da viele Anwender nicht anästhesiologisch geschult sind.

Totalintravenöse Anästhesie

Im Moment ist Propofol das weltweit meist genutzte Hypnotikum. Trotz seiner Vorteile im Bereich der kurzen Wirkdauer und einer angenehmen Aufwachphase weist es auch unübersehbare Nachteile auf. Besonders seine negativen Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Stabilität bei Risikopatienten sind hierbei zu erwähnen [29].

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass Remimazolam als Hypnotikum zur Durchführung von totalintravenösen Narkosen geeignet ist und den Vergleichssubstanzen Propofol und Midazolam nicht unterlegen war [3,38]. Laut japanischen Studien sind Anschlags- und Aufwachzeit mit Propofol vergleichbar. In Japan hat Remimazolam die Zulassung zur Verwendung bei Vollnarkosen im Januar 2020 erhalten [39]. In der EU, den USA und China befindet sich Remimazolam aktuell in der Phase der Zulassung. Die Vorteile von Remimazolam liegen vor allem in der größeren kardiovaskulären Stabilität. Eine schwerwiegende kardiale Komplikation bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen ist die sogenannte MINS (myocardial injury during noncardiac surgery). Schätzungen gehen davon aus, dass ca. 8 % aller Patienten, die sich einem großen, nicht-kardiochirurgischen Eingriff unterziehen müssen, im Verlauf eine MINS entwickeln. Prädestinierend dafür scheint eine myokardiale Sauerstoffminderversorgung in Phasen mit niedrigem Blutdruck zu sein [40]. Bisherige Daten zeigen, dass bei Remimazolam signifikant weniger Patienten unter intermittierenden Blutdruckschwankungen litten [3]. Aufgrund

seiner im Vergleich mit Propofol weniger kardiodepressiven und vasodilatierenden Eigenschaften könnte Remimazolam die Morbidität und Mortalität in diesem Zusammenhang senken [39]. Eine weitere europäische Studie, deren Datenerhebung im April 2020 beendet wurde, verglich Blutdruckstabilität und Vasopressorenbedarf bei vorerkrankten Patienten (ASA III/IV). Die Ergebnisse dieser Studie liegen zurzeit noch nicht vor [41].

Im Gegensatz zu Propofol steht für Remimazolam mit Flumazenil ein spezifischer Antagonist zur Verfügung, der die Wirkung schnell und zuverlässig aufhebt [12]. Dies trägt im Management von akzidentellen Überdosierungen wesentlich zur Patientensicherheit bei. Da Remimazolam wasserlöslich ist, benötigt es im Gegensatz zu Propofol keine fettthaltige Emulsionslösung. Der für Patienten sehr unangenehme und häufig vorkommende Injektionsschmerz bei Propofolgabe wird maßgeblich mit seiner öligen Zubereitungsform in Zusammenhang gebracht [26]. In bisher vorliegenden Studien gaben Patienten bei Remimazolamgabe keine Injektionsschmerzen an [39].

Prämedikation

Zur präoperativen Anxiolyse und Sedierung sind Benzodiazepine sehr beliebt. Sie werden sowohl oral als auch intravenös, zum Teil kurz vor dem Eingriff, zum Teil bereits am Abend zuvor verabreicht [42]. Obwohl ängstliche und agitierte Patienten präoperativ einfacher führbar sind, ist der Einsatz von Benzodiazepinen in diesem Zusammenhang keineswegs unumstritten. Patienten benötigen mehr Zeit bis zur Extubation, und besonders bei älteren Patienten

wurden prodelirante Effekte beschrieben [43]. Diese negativen Auswirkungen stehen höchstwahrscheinlich auch mit der relativ langen Wirkdauer der bisher bekannten Benzodiazepine in direktem Zusammenhang. Eventuell bietet sich hier ein weiteres Einsatzgebiet für Remimazolam.

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit wäre eine orale, buccale oder intranasale Applikationsform zur präoperativen Anxiolyse wünschenswert, z. B. bei Kindern zur erleichterten Anlage eines i.v.-Zugangs. Hier wird bisher häufig Midazolam als Saft eingesetzt [44]. Bei sehr kurzen Eingriffen, z. B. Metallentfernungen und Tonsillotomien, ist dabei aber durchaus ein postoperativer Überhang von Midazolam möglich. Bisher wurden jedoch keine Daten über die orale Bioverfügbarkeit von Remimazolam vorgelegt.

Langzeitsedierung auf Intensivstation

In der Intensivmedizin leiden viele Patienten unter akuten und/oder chronischen Nieren- und Leberfunktionsstörungen. Außerdem sind kardiale Einschränkungen an der Tagesordnung [45]. Insgesamt besteht in der Intensivmedizin ein großer Bedarf an adäquater Anxiolyse bei nur gering ausgeprägter Sedierung. Niedrig dosiertes Remimazolam zur sedierungsfreien Anxiolyse könnte daher für die Intensivmedizin sehr attraktiv sein. Möglicherweise kann der Gefahr von zu hohen Plasmakonzentrationen durch Spiegelbestimmungen entgegengewirkt werden [3]. Es ist allerdings gegenwärtig noch völlig unklar, ob Remimazolam unter diesen Umständen bisher verfügbaren Substanzen überlegen ist.

Auswahl an Koanästhetika

Remimazolam hat, wie andere Benzodiazepine auch, keinerlei analgetische Potenz. Daher muss es bei schmerzhaften Eingriffen mit einem Analgetikum, üblicherweise mit Opioid, kombiniert werden [5]. Um die Vorteile von Remimazolam nutzen zu können, bieten sich ebenfalls kurzwirksame Substanzen an. Hier ist natürlich allen voran Remifentanyl zu nennen. Aber auch Alfentanil kommt als Alternative in Frage. Um eine ausreichende Analgesie auch postoperativ sicherzustellen, eignen sich länger wirksame Opioide wie Sufentanil oder Piritramid als Analgetika. Bei rein diagnostischen Eingriffen oder zusammen mit einem Regionalanästhesieverfahren könnte Remimazolam auch als Monoanästhetikum eingesetzt werden. In diesem Zusammenhang sind bislang keine Medikamenteninteraktionen bekannt.

Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Remimazolam weist alle Nebenwirkungen der Substanzgruppe der Benzodiazepine auf. Dazu gehören paradoxe Reaktionen, ein Gewöhnungseffekt bei längerfristiger Gabe sowie Suchtpotenzial [46]. Die bekannten Kontraindikationen von Benzodiazepinen müssen beachtet werden. Dazu gehören u. a. Myasthenia gravis und bekannte Engwinkelglaukome [39].

Bisher liegen jedoch noch nicht ausreichende Erkenntnisse und spezifische Daten vor, um hierzu endgültige Aussagen treffen zu können. Weiterhin existieren bisher keine Daten über die Anwendung bei Kindern.

Ausblick

Remimazolam hat das Potenzial, die totalintravenöse Anästhesie der näheren Zukunft zu bereichern, so wie bereits Remifentanyl es vor Jahren getan hat. Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils besonders im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse und seines schnellen, organunabhängigen Abbaus scheint es in hohem Maße für den klinischen Alltag mit dem Anspruch nach möglichst kurzen Wechselzeiten bei gleichzeitig oft schwer vorerkrankten Patienten geeignet zu sein.

Die gewichtsunabhängige Dosierung und sichere Antagonisierbarkeit prädestinieren Remimazolam darüber hinaus auch zur Anwendung z. B. bei ambulanten endoskopischen Eingriffen. Aufgrund von pharmakologischen Überlegungen könnte sich Remimazolam auch zur Anxiolyse und Sedierung kritisch kranker Patienten eignen. Hier liegen allerdings noch keine ausreichenden Daten für eine weiterführende Beurteilung vor. Viele der hier angedachten Einsatzmöglichkeiten sind aktuell noch nicht Wirklichkeit. Bisher ist Remimazolam lediglich in Japan zur intravenösen Narkose zugelassen. Kürzlich erhielt es darüber hinaus in den USA und in China die Zulassung für Kurzzeitsedierungen. Das Zulassungsverfahren in der EU ist bereits in einem fortgeschrittenen Stadium [47], in Südkorea ist die Zulassung für die Indikation Allgemeinanästhesie bereits erfolgt [48]. Zukünftige Studien werden zeigen müssen, ob die großen Hoffnungen, die Remimazolam in der anästhesiologischen Fachwelt geweckt hat, gerechtfertigt sind.

Kernaussagen

- Remimazolam ist ein ultrakurzwirkendes Benzodiazepin, das in Japan bereits als i.v.-Anästhetikum zugelassen wurde und sich in Europa und den USA in der Phase der Zulassung befindet.
- Es kombiniert die Pharmakodynamik von Midazolam mit der Pharmakokinetik von Remifentanyl.

- Bisherige Daten zeigen eine im Vergleich zu Propofol erhöhte kardiovaskuläre Stabilität. Dies ist ein potenzieller Vorteil bei kardial vorerkrankten Patienten.
- Die Dosierung erfolgt gewichtsunabhängig, dadurch sinkt die Gefahr versehentlicher Über- oder Unterdosierungen.
- Die Metabolisierung erfolgt organunabhängig über unspezifische Gewebsesterasen. Dosisanpassungen bei Leber- oder Niereninsuffizienz sowie bei Pseudocholinesterasemangel sind somit nicht erforderlich.
- Remimazolam kann durch Flumazenil antagonisiert werden.
- Weitere Einsatzgebiete bei z. B. endoskopischen Eingriffen oder zur Anxiolyse kritisch kranker Patienten sind denkbar.

Literatur

1. Fleming A: On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol* 1929;10:226–236
2. Nichols DE: Dark Classics in Chemical Neuroscience: Lysergic Acid Diethylamide (LSD). *ACS Chem Neurosci* 2018;9:2331–2343. DOI:10.1021/acscchemneuro.8b00043
3. Bansal S, Singhal S: Remimazolam (CNS 7056): an Emerging Sedative and General Anaesthetic. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2018;12:UE01-UE03. DOI:10.7860/JCDR/2018/30823.11263
4. Larijani GE, Gratz I, Afshar M et al: Clinical pharmacology of propofol: an intravenous anesthetic agent. *Dicp* 1989;23:743–749. DOI:10.1177/106002808902301001
5. Heck M, Fresenius M, Busch C. *Repetitorium Anästhesiologie* 8. Auflage. In: Springer 2017;213-217;224–226
6. Partridge L, Deelen J, Slagboom PE: Facing up to the global challenges of ageing. *Nature* 2018;561:45–56. DOI:10.1038/s41586-018-0457-8
7. Cohen J, Royston D: Remifentanyl. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:227–231. DOI:10.1097/00075198-200108000-00003
8. Manullang J, Egan TD: Remifentanyl's effect is not prolonged in a patient with pseudocholinesterase deficiency. *Anesth Analg* 1999;89:529–530. DOI:10.1097/0000539-199908000-00053
9. Wilhelm W, Wrobel M, Kreuer S, et al: Remifentanyl. An update. *Anaesthesist* 2003;52:473–494. DOI:10.1007/s00101-003-0540-9
10. WHO. World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. In: World Health Organization 2019
11. Drexler B, Grasshoff C, Rudolph U, et al: (The GABA(A) receptor family: possibilities for the development of better anesthetics). *Anaesthesist* 2006;55:287–295. DOI:10.1007/s00101-005-0950-y
12. Amrein R, Hetzel W: Pharmacology of Dormicum (midazolam) and Anexate (flumazenil). *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1990;92:6–15; discussion 47
13. Johnston GA: Rand Lecture, ASCEPT. GABA receptors: as complex as ABC? Australasian Society for Clinical and Experimental Pharmacologists and Toxicologists. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;21:521–526. DOI:10.1111/j.1440-1681.1994.tb02550.x
14. Balk M, Hentschke H, Rudolph U, et al: Differential depression of neuronal network activity by midazolam and its main metabolite 1-hydroxymidazolam in cultured neocortical slices. *Sci Rep* 2017;7:3503. DOI:10.1038/s41598-017-03154-5
15. Sneyd JR: Remimazolam: new beginnings or just a me-too? *Anesth Analg* 2012;115:217–219. DOI:10.1213/ANE.0b013e31823acb95
16. Mc Donnell CG, Harte S, O'Driscoll J, et al: The effects of concurrent atorvastatin therapy on the pharmacokinetics of intravenous midazolam. *Anaesthesia* 2003;58:899–904. DOI:10.1046/j.1365-2044.2003.03339.x
17. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, et al: Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 1984;61:27–35
18. Bauer TM, Ritz R, Haberthur C, et al: Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995;346:145–147. DOI:10.1016/s0140-6736(95)91209-6
19. Bateman BT, Kesselheim AS: Propofol as a transformative drug in anesthesia: insights from key early investigators. *Drug Discov Today* 2015;20:1012–1017. DOI:10.1016/j.drudis.2015.04.007
20. Trapani G, Altomare C, Liso G, et al: Propofol in anesthesia. Mechanism of

- action, structure-activity relationships, and drug delivery. *Curr Med Chem* 2000;7:249–271. DOI:10.2174/0929867003375335
21. Smuszkiewicz P, Wiczling P, Przybylowski K, et al: The pharmacokinetics of propofol in ICU patients undergoing long-term sedation. *Biopharm Drug Dispos* 2016;37:456–466. DOI:10.1002/bdd.2028
 22. Oddo M, Crippa IA, Mehta S, et al: Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Crit Care* 2016;20:128. DOI:10.1186/s13054-016-1294-5
 23. Jurd R, Arras M, Lambert S, et al: General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta3 subunit. *Faseb j* 2003;17:250–252. DOI:10.1096/fj.02-0611fje
 24. Reynolds DS, Rosahl TW, Cirone J, et al: Sedation and anesthesia mediated by distinct GABA(A) receptor isoforms. *J Neurosci* 2003;23:8608–8617. DOI:10.1523/jneurosci.23-24-08608.2003
 25. Trapani G, Latrofa A, Franco M, et al: Propofol analogues. Synthesis, relationships between structure and affinity at GABAA receptor in rat brain, and differential electrophysiological profile at recombinant human GABAA receptors. *J Med Chem* 1998;41:1846–1854. DOI:10.1021/jm970681h
 26. Desousa KA: Pain on propofol injection: Causes and remedies. *Indian J Pharmacol* 2016;48:617–623. DOI:10.4103/0253-7613.194845
 27. Zorrilla-Vaca A, Arevalo JJ, Escandón-Vargas K, et al: Infectious Disease Risk Associated with Contaminated Propofol Anesthesia, 1989–2014(1). *Emerg Infect Dis* 2016;22:981–992. DOI:10.3201/eid2206.150376
 28. Hemphill S, McMenamin L, Bellamy MC, et al: Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *British Journal of Anaesthesia* 2019;122:448–459. DOI:10.1016/j.bja.2018.12.025
 29. Jor O, Maca J, Koutna J, et al: Hypotension after induction of general anesthesia: occurrence, risk factors, and therapy. A prospective multicentre observational study. *J Anesth* 2018;32:673–680. DOI:10.1007/s00540-018-2532-6
 30. Favetta P, Degoute CS, Perdrix JP, et al: Propofol metabolites in man following propofol induction and maintenance. *Br J Anaesth* 2002;88:653–658. DOI:10.1093/bja/88.5.653
 31. Zhou Y, Hu P, Jiang J: Metabolite characterization of a novel sedative drug, remimazolam in human plasma and urine using ultra high-performance liquid chromatography coupled with synapt high-definition mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2017;137:78–83. DOI:10.1016/j.jpba.2017.01.016
 32. Wiltshire HR, Kilpatrick GJ, Tilbrook GS, et al: A placebo- and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part II. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation. *Anesth Analg* 2012;115:284–296. DOI:10.1213/ANE.0b013e318241f68a
 33. Antonik LJ, Goldwater DR, Kilpatrick GJ, et al: 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* 2012;115:274–283. DOI:10.1213/ANE.0b013e31823f0c28
 34. Worthington MT, Antonik LJ, Goldwater DR, et al: A phase Ib, dose-finding study of multiple doses of remimazolam (CNS 7056) in volunteers undergoing colonoscopy. *Anesth Analg* 2013;117:1093–1100. DOI:10.1213/ANE.0b013e3182a705ae
 35. Borkett KM, Riff DS, Schwartz HI, et al: A Phase IIa, randomized, double-blind study of remimazolam (CNS 7056) versus midazolam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy. *Anesth Analg* 2015;120:771–780. DOI:10.1213/ane.0000000000000548
 36. Pastis NJ, Yarmus LB, Schippers F, et al: Safety and Efficacy of Remimazolam Compared With Placebo and Midazolam for Moderate Sedation During Bronchoscopy. *Chest* 2019;155:137–146. DOI:10.1016/j.chest.2018.09.015
 37. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, et al: Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 2003;99:314–323. DOI:10.1097/0000542-200308000-00013
 38. Wesolowski AM, Zaccagnino MP, Malapero RJ, et al: Remimazolam: Pharmacologic Considerations and Clinical Role in Anesthesiology. *Pharmacotherapy* 2016;36:1021–1027. DOI:10.1002/phar.1806
 39. Keam SJ: Remimazolam: First Approval. *Drugs* 2020;80:625–633. DOI:10.1007/s40265-020-01299-8
 40. Khan J, Alonso-Coello P, Devereaux PJ: Myocardial injury after noncardiac surgery. *Curr Opin Cardiol* 2014;29:307–311. DOI:10.1097/hco.0000000000000069
 41. PAION. Paion UK Ltd. 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03661489> (Zugriffsdatum: 19.06.2020)
 42. van Beek S, Kroon J, Rijs K, et al: The effect of midazolam as premedication on the quality of postoperative recovery after laparotomy: a randomized clinical trial. *Can J Anaesth* 2020;67:32–41. DOI:10.1007/s12630-019-01494-6
 43. Maurice-Szamburski A, Auquier P, Viarre-Oreal V, et al: Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:916–925. DOI:10.1001/jama.2015.1108
 44. Salman S, Tang EKY, Cheung LC, et al: A novel, palatable paediatric oral formulation of midazolam: pharmacokinetics, tolerability, efficacy and safety. *Anaesthesia* 2018;73:1469–1477. DOI:10.1111/anae.14318
 45. Parrillo JE: Myocardial depression during septic shock in humans. *Crit Care Med* 1990;18:1183–1184. DOI:10.1097/00003246-199010000-00028
 46. O'Brien CP: Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry* 2005;66 Suppl 2:28–33
 47. PAION. In: PAION AG; 2020 <https://www.paion.com/remimazolam/indikationen/leitsubstanz-remimazolam/> (Zugriffsdatum: 19.06.2020)
 48. <https://www.paion.com/remimazolam/indikationen/leitsubstanz-remimazolam/> (Zugriffsdatum: 03.02.2021).

Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr. med.
Berthold Drexler**

Klinik für Anästhesiologie und
Intensivmedizin
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen, Deutschland

E-Mail:
berthold.drexler@uni-tuebingen.de
ORCID-ID: 0000-0001-7202-1511