

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Remimazolam (Byfavo[®])

PAION Pharma

Modul 3 A

*Remimazolam wird angewendet bei Erwachsenen zur
prozeduralen Sedierung*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 18.12.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	44
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	52
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	57
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	58
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	59
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	73
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	73
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	75
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	82
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	85
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	86
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	87
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	88
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	91
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	91
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	100
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	100
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	101
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	102
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	102
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	102
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	104
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	105

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	106
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	116

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Liste der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel gemäß der jeweiligen Fachinformation.....	11
Tabelle 3-2: Stufen der Sedierung/Analgesie.....	20
Tabelle 3-3: MOAA/S-Skala.....	20
Tabelle 3-4: Ramsay-Skala	21
Tabelle 3-5: ASA-Klassifizierungssystem Aktuelle Definitionen	24
Tabelle 3-6: OPS-Codes für diagnostische Endoskopien von Interesse für die Jahre 2022 - 2024.....	46
Tabelle 3-7: OPS-Codes für therapeutische Endoskopien für das Jahr 2021 in den definierten OPS-Code Gruppen	47
Tabelle 3-8: Verhältnis der therapeutischen zu diagnostischen Endoskopien basierend auf der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik bis zum kodierbaren Endpunkt im Jahre 2021	48
Tabelle 3-9: OPS-Code basierte Fallzahlen für Endoskopien in Krankenhäusern in Deutschland.....	49
Tabelle 3-10: Fallzahl ambulante Endoskopien	50
Tabelle 3-11: Gesamtanzahl endoskopischer Prozeduren inklusive der Berücksichtigung der Sedierungsrate	51
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	53
Tabelle 3-13: Zur Bestimmung des ASA > II Anteils genutzte Literatur	55
Tabelle 3-14: Vergleich Fallzahlen gemäß Anwendungsgebiet und der Subpopulation	56
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	58
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-18: Zeitliche Verteilung der Prozeduren in den klinischen Phase III-Studien von Remimazolam.....	77
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	81
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	83
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	84
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	85

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	85
Tabelle 3-24: Dosierungsleitfaden für Erwachsene*	92
Tabelle 3-25: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen	97
Tabelle 3-26: Ausgewählte Nebenwirkungen	98
Tabelle 3-27: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	101
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	104
Tabelle 3-29: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	107

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Vorgehen bei der Herleitung der Inzidenz der prozeduralen Sedierungen in Deutschland.....	46
Abbildung 3-2: Herleitung der hochspezialisierten Subpopulation von Remimazolam.....	54

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Herstellers
ASA	American Society of Anesthesiologists Physical Status
AVP	Apothekenverkaufspreis
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankungen (Cardiovascular Diseases)
DBP	Diastolischer Blutdruck (Diastolic Blood Pressure)
DGAI	Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EBA	European Board of Anesthesiology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMU	Emulsion
EPAR	European Public Assessment Report
ESA	European Society of Anesthesiology
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Herstellerabgabepreis
IFK	Infusionslösungskonzentrat
i.v.	Intravenös
LPI	Last Patient In
LPFV	Last Patient First Visit
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MOAA/S	Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale
MwSt	Mehrwertsteuer
OPS	Operations- und Prozedurenschlüssel
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PZN	Pharmazentralnummer
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
SBP	Systolischer Blutdruck (Systolic Blood Pressure)

SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Produkteigenschaften (Summary of Product Characteristics)
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) vermieden. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Remimazolam 20 mg wird angewendet zur prozeduralen Sedierung bei erwachsenen Patienten [1].

Der Nachweis des Zusatznutzens wird gegenüber der folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) erbracht:

- Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung der Komorbiditäten sowie der Art und Dauer des diagnostischen oder chirurgischen Eingriffs unter Verwendung einer Auswahl von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nicht zutreffend.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der

zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die Bestimmung der zVT wurden folgende Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 Verfahrensordnung (VerfO) berücksichtigt:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Zu 1. Übersicht der zugelassenen Arzneimittel in der Indikation **prozeduralen Sedierung**:

Tabelle 3-1: Liste der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel gemäß der jeweiligen Fachinformation

Wirkstoff	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
Propofol [2; 3]	<p>Propofol 1 % (10 mg/1 ml) MCT Fresenius ist ein kurz wirkendes intravenöses Narkosemittel zur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 1 Monat, • Sedierung bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen, allein oder in Kombination mit einer Lokal- oder Regionalanästhesie bei Erwachsenen, Jugendlichen oder Kindern über 1 Monat, • Sedierung von beatmeten Patienten über 16 Jahre im Rahmen der Intensivbehandlung.

Wirkstoff	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
	<p>Propofol 2 % (20 mg/1 ml) MCT Fresenius Emulsion (EMU) zur Injektion oder Infusion ist ein kurz wirkendes intravenöses Narkosemittel zur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 3 Jahre, • Sedierung bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen, allein oder in Kombination mit einer Lokal- oder Regionalanästhesie bei Erwachsenen, Jugendlichen oder Kindern über 3 Jahre, • Sedierung von beatmeten Patienten über 16 Jahre im Rahmen der Intensivbehandlung.
Midazolam [4]	<p>Midazolam B. Braun ist ein kurz wirksames Sedativum mit folgenden Indikationen: Bei Erwachsenen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analosedierung (bei erhaltenem Bewusstsein) vor und während diagnostischer Verfahren oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhesie • Allgemeinanästhesie <ul style="list-style-type: none"> – Prämedikation vor Einleitung einer Allgemeinanästhesie – Einleitung einer Allgemeinanästhesie – Als sedierende Komponente bei Kombinationsnarkosen • Sedierung auf der Intensivstation
Lorazepam [5]	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische Kurzzeitbehandlung von Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen sowie dadurch bedingten Schlafstörungen, wenn diese Zustände schwerwiegend sind, den Patienten beeinträchtigen oder ihn unzumutbaren Belastungen aussetzen • Sedierung vor diagnostischen sowie vor und nach operativen Eingriffen
Dexmedetomidin [6]	<ul style="list-style-type: none"> • Für die Sedierung erwachsener, intensivmedizinisch behandelter Patienten, die eine Sedierungstiefe benötigen, die ein Erwecken durch verbale Stimulation noch erlaubt (dies entspricht einer Klassifikation von 0 bis -3 nach der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)).

Wirkstoff	Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Für die Sedierung erwachsener nicht intubierter Patienten vor und/oder während diagnostischer oder chirurgischer Maßnahmen, die eine Sedierung erfordern, d. h. prozedurale Sedierung/Wachsedierung.
Etomidat [7]	<ul style="list-style-type: none"> • Etomidat-Lipuro ist indiziert zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen, Säuglingen und Kleinkindern ab 6 Monaten sowie Kindern und Jugendlichen. • Zur Kurznarkose (nur in Verbindung mit einem Analgetikum)

zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zVT nicht in Frage.

zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine orientierte Handsuche nach deutschen Leitlinien abgebildet.

Das geplante Anwendungsgebiet adressiert die prozedurale Sedierung und umfasst minimalinvasive sowie chirurgische Prozeduren. Es liegen keine Leitlinien vor, die das gesamte Spektrum der prozeduralen Sedierung abdecken. Aufgrund dessen wird auf verschiedene fachspezifische Leitlinien wie die S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ [8], S2k -Leitlinie zur „Sicherheit der diagnostischen flexiblen Bronchoskopie bei Erwachsenen“ [9], Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) zur „Analgesedierung in der Kardiologie“ [10] sowie der Leitlinien der European Society of Anaesthesiology (ESA) und des European Board of Anaesthesiology (EBA) zur prozeduralen Sedierung und Analgesie bei Erwachsenen [11] zurückgegriffen. Diese Leitlinien bieten evidenzbasierte Empfehlungen für häufige und repräsentative Gruppen von Prozeduren, die auf andere Eingriffe übertragen werden können. In allen genannten Leitlinien werden unter Berücksichtigung der individuellen Patientencharakteristika vor allem Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin als Sedativa empfohlen.

Propofol wird in den relevanten deutschen Leitlinien als das bevorzugte Sedativum beschrieben und aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit, guten Steuerbarkeit und hohen Patientenzufriedenheit bevorzugt eingesetzt. Diese Eigenschaften machen es besonders geeignet für Eingriffe, die eine präzise Steuerung der Sedierung erfordern [8-10]. Insbesondere bei Bronchoskopien wird Propofol im Versorgungsalltag fast ausschließlich von den Anwendern bevorzugt eingesetzt [12]. Auch auf europäischer Ebene sprechen die ESA und das EBA für Propofol für die prozedurale Sedierung eine Empfehlung aus, insbesondere für

Patienten mit moderatem bis hohem Risiko, da es eine schnelle Erholung ermöglicht [11]. Anzumerken ist jedoch, dass laut Fachinformation Propofol nur in Krankenhäusern oder in adäquat ausgerüsteten anderen Einrichtungen von anästhesiologisch bzw. intensivmedizinisch ausgebildeten Ärzten verabreicht werden darf [2; 3], wodurch die Anwendung eingeschränkt ist.

Midazolam war über lange Zeit das am häufigsten verwendete kurzwirkende Benzodiazepin [13], wurde als Sedativum jedoch zunehmend von Propofol abgelöst. Dennoch nimmt Midazolam nach wie vor einen wichtigen Platz im Praxisalltag ein und wird gegenüber anderen Benzodiazepinen wie Diazepam und Lorazepam bevorzugt angewendet. Midazolam kommt vor allem zum Einsatz, wenn Propofol nicht geeignet ist, beispielsweise bei Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen oder bei Patienten, bei denen eine moderate Sedierung ausreicht [8]. Im europäischen Kontext ist Midazolam ebenfalls eine wichtige Alternative zu Propofol, insbesondere bei weniger invasiven Eingriffen [11].

Eine weitere wichtige Option im Kontext der Sedierung nimmt Dexmedetomidin ein. Dexmedetomidin ist seit 2011 in Deutschland zugelassen und wird gemäß Leitlinien als Sedativum für spezifische Patientengruppen erwogen. Dexmedetomidin spielt vor allem eine Rolle für Patienten mit erhöhtem Risiko für respiratorische Komplikationen, bei denen eine stabile Atemwegsfunktion besonders wichtig ist. Insbesondere die ESA betont die Vorteile von Dexmedetomidin bei Patienten mit Komorbiditäten wie obstruktiver Schlafapnoe, da ein geringeres Risiko für Atemdepression besteht [8]. Im Rahmen des Konsensuspapiers der DGK und DGAI werden zusätzlich Vorteile bei grenzwertigen Hochrisikopatienten oder auch älteren Patienten diskutiert und benennt Dexmedetomidin damit als bevorzugte Option für Eingriffe mit erhöhtem Risiko [10]. Diese Empfehlungen zeigen die Notwendigkeit der Berücksichtigung hoch spezialisierter Fälle, für die Propofol trotz der weiten Empfehlungen und Verbreitung im Versorgungsalltag keine sichere Wahl ist und demnach für einzelne Patientengruppen eine sichere und verträgliche Alternative zur Verfügung stehen sollte.

Andere Sedativa wie Opiode, Ketamin, Inhalationsanästhetika oder Neuroleptika werden in den Leitlinien zwar erwähnt, jedoch nicht als primäre Optionen für die prozedurale Sedierung empfohlen. Beispielsweise wird Ketamin aufgrund seiner analgetischen Eigenschaften und psychotropen Nebenwirkungen primär als Ergänzung in Kombinationstherapien eingesetzt. Etomidat umfasst ein leicht anderes Anwendungsgebiet als das hier vorliegende, wird jedoch in den Leitlinien genannt. Aufgrund seines Nebenwirkungsprofils und seiner eingeschränkten Steuerbarkeit wird es aber häufig nicht als geeignete Therapie angesehen [8].

In der Praxis kommen in Deutschland zur Sedierung und unter Berücksichtigung der individuellen Patientencharakteristika somit insbesondere die Sedativa Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin zur Anwendung. Eine klare Therapieempfehlung zugunsten eines einzelnen Wirkstoffes lässt sich anhand der vorliegenden Evidenz nicht ableiten.

Auf Basis der oben genannten Kriterien und des für das Anwendungsgebiet der allgemeinen Anästhesie durchgeführten Beratungsgesprächs vom 26.08.2021 [14] sowie des Beschlusses vom 21.07.2022 zu Isofluran [15] wird als zVT für die prozeduralen Sedierung eine

individualisierte Therapie bestimmt. Diese berücksichtigt die spezifischen Anforderungen der Prozedur sowie die individuellen Patienteneigenschaften und basiert auf den verfügbaren Evidenzen und Leitlinienempfehlungen. Daher wird die individualisierte Therapie unter Berücksichtigung der Komorbiditäten sowie der Art und Dauer des diagnostischen oder chirurgischen Eingriffs bzw. der Prozedur unter Verwendung einer Auswahl aus Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin als zweckmäßiger Vergleichstherapie für Remimazolam im Anwendungsgebiet der prozeduralen Sedierung bei Erwachsenen hergeleitet.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zur zugelassenen Indikation wurden der Fachinformation [1] entnommen. Die Angaben zur zVT entstammen einer orientierenden Handsuche und können der nachfolgenden Referenzliste entnommen werden.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. PAION Pharma GmbH 2024. Byfavo 20 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung - Stand: 07/2024.
2. Fresenius Kabi 2024. Propofol 1 % (10 mg/1 ml) MCT Fresenius, Emulsion zur Injektion oder Infusion - Stand 07/2024.
3. Fresenius Kabi 2024. Propofol 2% (20 mg/1 ml) MCT Fresenius Emulsion zur Injektion oder Infusion - Stand 07/2024.
4. B. Braun 2023. Midazolam B. Braun 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung - Stand 06/2023.
5. Neuraxpharm; 2024. Lorazepam neuraxpharm® - Stand: 11/2024.
6. Ratiopharm GmbH 2022. Dexmedetomidin-ratiopharm 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation - Stand 07/22.
7. B. Braun 2022. Etomidat-®Lipuro 2 mg/ml Emulsion zur Injektion - Stand 06/2022.
8. Wehrmann, T., Riphaut, A., Eckardt, A. J., Klare, P., Kopp, I., von Delius, S., Rosien, U. & Tonner, P. H. 2023. Updated S3 Guideline "Sedation for Gastrointestinal Endoscopy" of the German Society of Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) - June 2023 - AWMF-Register-No. 021/014. *Z Gastroenterol*, 61, e654–e705.

9. Hübner, R.-H. H., Jürgen; Hagemeyer, Lars 2025. S2k-Leitlinie Sicherheit der diagnostischen flexiblen Bronchoskopie bei Erwachsenen.
10. Tilz, R. R., Busch, S., Chun, K., Frerker, C., Gaede, L., Steven, D., Tiefenbacher, C., Eckardt, L., Sander, M. & Zwißler, B. 2024. Analgosedierung in der Kardiologie. *Die Kardiologie*, 18, 187–99.
11. 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. 2018. European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *Eur J Anaesthesiol*, 35, 6–24.
12. Boschung, K., Hetzel, J., Hübner, R. H., Pohl, F., Treml, M., Darwiche, K., Eberhardt, R., Holland, A., Bauer, T., Randerath, W., Windisch, W. & Hagemeyer, L. 2025. [The reality of bronchoscopy care in Germany: a survey by the German Respiratory Society]. *Pneumologie*, 79, 206–15.
13. Ladas, S. D., Aabakken, L., Rey, J.-F., Nowak, A., Zakaria, S., Adamonis, K., Amrani, N., Bergman, J. J. G. H. M., Boix Valverde, J., Boyacioglu, S., Cremers, I., Crowe, J., Deprez, P., Dítě, P., Eisen, M., Eliakim, R., Fedorov, E. D., Galkova, Z., Gyokeres, T., Heuss, L. T., 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, L. B., Sweidan, W., Sylvan, A., Teague, R., Tryfonos, M., Urbain, D., Weber, J. & Zavoral, M. 2007. 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.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-201. Remimazolam zur Einleitung und Aufrechterhaltung der allgemeinen Anästhesie bei erwachsenen Patienten.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Isoflurane (sedation of mechanically ventilated patients during intensive care). https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5532/2022-07-21_AM-RL-XII_Isofluran_D-765_EN.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Sedierung ist ein wesentlicher Bestandteil der modernen medizinischen Praxis. Sie soll die Toleranz der Patienten bei schmerzhaften oder belastenden medizinischen Eingriffen fördern und gleichzeitig die kardiorespiratorische Funktion aufrechterhalten [1; 2]. Ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Patientenkomfort und Sicherheit ist besonders wichtig für Risikopatienten, die aufgrund ihrer gesundheitlichen Verfassung anfälliger für sedierungsbedingte Komplikationen sind. Dazu zählen Patienten mit einem American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA) > II, ältere Patienten, Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) und Patienten mit diagnostizierter obstruktiver Schlafapnoe (OSA) [3-5].

Die Anwendung der prozeduralen Sedierung wird voraussichtlich zunehmen. Gleichzeitig haben steigende Erwartungen der Patienten hinsichtlich Komfort, Sicherheit und klinischer Ergebnisse die Qualität der Sedierung zu einem zentralen Fokus der laufenden Forschung gemacht [6]. Darüber hinaus führt die alternde Bevölkerung in Deutschland dazu, dass die Sicherheits- und Eignungskriterien für prozedurale Sedierungen angesichts des erhöhten Komplikationsrisikos für ältere Patienten immer weiter in den Fokus rücken [5; 7; 8]. Zusätzlich haben jüngste Reformen in Deutschland die Ambulantisierung von stationären Prozeduren maßgeblich vorangetrieben – ein Wandel, der entscheidend ist, um die Ressourceneffizienz zu verbessern und Herausforderungen wie Fachkräftemangel und steigende Gesundheitskosten zu bewältigen [9; 10]. Wirkstoffe für die prozedurale Sedierung nehmen daher einen immer höheren Stellenwert ein. Die prozedurale Sedierung wird vorwiegend in endoskopischen Prozeduren, wie Koloskopien, obere gastrointestinale Endoskopien und Bronchoskopien, eingesetzt [11]. Solche Prozeduren sind entscheidend für die Erkennung und Diagnose von verschiedenen Krankheiten und können dazu beitragen, die Morbidität und Mortalität der Gesamtbevölkerung zu reduzieren. Ihre Wirksamkeit hängt jedoch maßgeblich davon ab, dass Patienten die Untersuchungen wahrnehmen [12-15]. Eine sichere und wirksame Sedierung ist ein wesentlicher Bestandteil dieser Verfahren, um die Angst und mögliche negative Erfahrungen der Patienten zu lindern und so die Teilnahme und Zusammenarbeit sicherzustellen [16-18].

Trotz ihrer zunehmenden Bedeutung und der nachgewiesenen Vorteile ist die Sedierung bei medizinischen Eingriffen nicht frei von Risiken. Insbesondere bei Risikopatienten bleibt das

Auftreten unerwünschter Ereignisse ein zentraler Anlass zur Besorgnis [5; 19]. Unerwünschte Ereignisse, darunter kardiorespiratorische und kognitive Beeinträchtigungen, die zu einer fehlgeschlagenen Sedierung führen, können Verzögerungen bei Eingriffen, Absagen künftiger Termine und unerwartete Krankenhauseinweisungen zur Folge haben [5]. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, dass die Sedierung während des Eingriffs sowohl wirksam als auch gut verträglich ist und eine schnelle und vorhersehbare Erholungszeit ermöglicht. Dies trägt dazu bei, eine effiziente Durchführung diagnostischer und therapeutischer Eingriffe sicherzustellen und den Patienten eine rasche Rückkehr in ihre vertraute Umgebung sowie ihren Alltag zu ermöglichen. Zusammenfassend ist der anhaltende Bedarf an Sedativa, die eine hohe Erfolgsrate bei Eingriffen, einen schnellen Wirkungseintritt und eine zügige Erholung sowie ein günstiges Sicherheitsprofil bieten, insbesondere bei Hochrisikopatienten, hervorzuheben.

Remimazolam ist ein neuartiges ultrakurz wirksames Benzodiazepin, das sich als vielversprechende Sedierungsoption speziell für Hochrisikopatienten herausgestellt hat. Sein schneller Wirkungseintritt und -abklingen, seine kurze Wirkungsdauer, seine Reversibilität und sein günstiges Sicherheitsprofil machen es besonders vorteilhaft für vulnerable Patienten, die anfälliger für sedierungsbedingte Komplikationen sind [20-22]. Remimazolam weist damit Eigenschaften auf, die es potenziell zu einer geeigneteren Option für ältere Patienten im Vergleich zu bereits verfügbaren Alternativen machen könnten [4]. Ältere Patienten müssen aufgrund ihres erhöhten Risikos für Komplikationen bei der Anwendung der derzeit verfügbaren Wirkstoffe besonders sorgfältig überwacht und individuell dosiert werden [23]. Remimazolam bietet für diese Patientengruppe eine verbesserte Sicherheit und höhere Zufriedenheit bei ambulanten Eingriffen wie Bronchoskopien und Koloskopien im Vergleich zum bisherigen Behandlungsstandard. Damit trägt Remimazolam zur Verringerung sedierungsbedingter Komplikationen und zur Entlastung des Gesundheitswesens bei und verbessert gleichzeitig die allgemeine geriatrische Versorgung [24-26].

In Deutschland fällt die Inanspruchnahme von Früherkennungs- und Krebsvorsorgeuntersuchungen, wie beispielsweise Koloskopien, niedrig aus. Ein Grund hierfür ist oft die Angst vor dem Eingriff von Seiten der Patienten [27]. Weniger als die Hälfte der Frauen und Männer im Alter zwischen 55 und 59 Jahren gaben an, sich in den letzten 10 Jahren einer Koloskopie unterzogen zu haben, obwohl Darmkrebs zu den 3 häufigsten Krebsarten bei Erwachsenen in Deutschland gehört [28]. Darüber hinaus nehmen weniger als 20 % der infrage kommenden Bevölkerung in Deutschland die Angebote zur Vorsorgekoloskopie in Anspruch, mit weiterer sinkender Teilnahme bei zunehmendem Alter [29].

Eine sichere und effektive prozedurale Sedierung mit Remimazolam könnte beispielsweise den Zugang für Patienten, die sich einer diagnostischen Koloskopie zur Früherkennung von Darmkrebs unterziehen, erweitern. Die beschriebene prozedurale Sedierung spielt eine wichtige Rolle bei der Steigerung des Patientenkomforts und der Toleranz, indem sie Ängste und Sorgen, die mit bestimmten Verfahren verbunden sind, reduziert und gleichzeitig ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist [17; 18; 30].

Prozedurale Sedierung verstehen: Patientenkomfort und Sicherheit im Einklang für mehr Toleranz bei schmerzhaften Eingriffen

Die prozedurale Sedierung ist eine Technik, die darauf abzielt, die Toleranz der Patienten gegenüber unangenehmen oder schmerzhaften Eingriffen zu fördern, indem ein kontrollierter Zustand reduzierten Bewusstseins herbeigeführt wird, während die kardiorespiratorische Funktion aufrechterhalten bleibt. Dabei wird ein Sedativum häufig in Kombination mit einem Analgetikum (Opioid) verabreicht [1; 2; 18]. Opioide sind Arzneimittel, die zur Schmerzbehandlung eingesetzt werden. Sie werden mit Sedativa kombiniert, um über zentrale oder periphere Mechanismen Schmerzlinderung zu erzielen, während Sedativa den Patienten während des Eingriffs ruhig halten [1; 31]. Remimazolam kann zusammen mit Opioiden verabreicht werden, wenn der Patient engmaschig überwacht wird [32]. Die prozedurale Sedierung nimmt in der modernen Medizin eine zentrale Rolle ein und ist sowohl in der Krankenhauspraxis als auch in ambulanten Einrichtungen fest etabliert. Ein besonders verbreitetes Anwendungsbeispiel sind endoskopische Eingriffe [11; 33].

Die American Society of Anesthesiologists definiert Sedierung als ein Kontinuum, das von minimaler Sedierung (Anxiolyse) bis zur Vollnarkose reicht. Es werden hierbei unterschiedliche Grade der Reaktionsfähigkeit, Atemwegskontrolle und kardiovaskulären Stabilität unterschieden (Tabelle 3-2) [34]. Es wird somit eine Möglichkeit der Unterteilung der Sedierungstiefe geschaffen. Bei minimaler Sedierung können Patienten normal auf verbale Anweisungen reagieren, während bei moderater Sedierung gezielte Reaktionen auf verbale oder taktile Reize erfolgen. Bei tiefer Sedierung hingegen sind wiederholte oder schmerzhafte Reize erforderlich, um gezielte Reaktionen hervorzurufen, zudem kann eine Unterstützung der Atemwege erforderlich sein [2; 34]. Das Anwendungsgebiet von Remimazolam umfasst alle benannten Sedierungsstufen vor Erreichen der Vollnarkose [32]. Das Ziel der Sedierung ist es, ein Gleichgewicht zwischen Komfortaspekten und der Sicherheit des Patienten zu erreichen.

Tabelle 3-2: Stufen der Sedierung/Analgesie

	Minimale Sedierung/ Anxiolyse	Moderate Sedierung/ Analgesie	Tiefe Sedierung/ Analgesie	Allgemein- anästhesie
Reaktionsfähigkeit	Normale Reaktion auf verbale Stimulation	Zielgerichtete Reaktion auf verbale oder taktile Stimulation	Zielgerichtete Reaktion nach wiederholter oder schmerzhafter Stimulation	Keine Reaktion, selbst bei schmerzhaften Reizen
Atemwege	Unbeeinträchtigt	Keine Intervention erforderlich	Intervention kann erforderlich sein	Intervention häufig erforderlich
Spontanatmung	Unbeeinträchtigt	Ausreichend	Kann unzureichend sein	Häufig unzureichend
Kardiovaskuläre Funktion	Unbeeinträchtigt	In der Regel erhalten	In der Regel erhalten	Kann beeinträchtigt sein
Quelle: American Society of Anesthesiologists 2024 [34]				

Der Großteil der durchgeführten prozeduralen Sedierungen werden als moderate Sedierung eingestuft. Da Patienten unterschiedlich auf Sedativa reagieren können, müssen Ärzte bereit sein, einzugreifen, wenn der Sedierungsgrad die beabsichtigte Tiefe überschreitet [2; 34]. Weitere validierte Methoden zur Definition und Bewertung des Sedierungsgrades sind die Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (MOAA/S) und die Ramsay-Skala [5]. Die MOAA/S-Skala ist eine Methode zur Beurteilung der Sedierungstiefe, die ein subjektives Sechs-Punkte-Bewertungssystem (0 bis 5) auf der Grundlage der Reaktionsfähigkeit des Patienten auf Reize bietet und eine qualitative Beurteilung der Wachsamkeit ermöglicht (Tabelle 3-3) [35; 36].

Tabelle 3-3: MOAA/S-Skala

MOAA/S-Skala	Score	Tiefe der Sedierung
Reagiert rasch auf ausgesprochenen eigenen Namen in normalem Ton	5	Minimal
Reagiert lethargisch auf ausgesprochenen eigenen Namen in normalem Ton	4	Mäßig
Reagiert nur, wenn eigener Name laut oder wiederholt gerufen wird	3	Mäßig
Reagiert nur nach leichtem Anstupsen oder Rütteln	2	Mäßig
Reagiert nicht nach leichtem Anstupsen oder Rütteln	1	Tief
Reagiert nicht auf tiefgehenden Stimulus	0	Tief/ Allgemeinanästhesie
Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden. Quelle: Kim <i>et al.</i> 2015 [36]		

Die Ramsay-Skala umfasst 5 Stufen, wobei die höchste Stufe (Stufe 5) einer Vollnarkose entspricht (Tabelle 3-4). Während die Unterschiede zwischen den ersten beiden Sedierungsstufen nicht immer eindeutig sind, steigt mit zunehmender Sedierungstiefe (Stufe 3 oder 4) auch das Risiko für potenziell lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse, die eine umgehende Behandlung erfordern [1; 5].

Tabelle 3-4: Ramsay-Skala

Stufe	Beschreibung
Stufe 1	Vollständig wach.
Stufe 2	Schläfrig.
Stufe 3	Scheint zu schlafen, kann aber durch normale Sprache geweckt werden.
Stufe 4	Scheint zu schlafen, reagiert jedoch auf standardisierte physische Reize (z. B. Klopfen auf die Stirn).
Stufe 5	Schläft, reagiert jedoch nicht auf starke physische Reize (komatös).
Quelle: Breugelmans <i>et al.</i> 2024 [5]	

Die klinische Bedeutung der prozeduralen Sedierung liegt in der Unterstützung der Patienten während invasiver oder unangenehmer Eingriffe, indem sie psychische und physische Belastungen verringert. Sie kann sowohl von Anästhesisten als auch von gut geschultem nicht-anästhesiologischem Personal sicher durchgeführt werden [37]. Durch die Minimierung der psychischen und physischen Belastung trägt die prozedurale Sedierung zu reibungsloseren und schnelleren Eingriffen bei und erhöht gleichzeitig die Sicherheit für Patienten und medizinisches Personal. Insgesamt können auf diese Weise die klinischen Ergebnisse optimiert werden, was die prozedurale Sedierung zu einem unverzichtbaren Instrument in der modernen Gesundheitsversorgung macht [1; 2]. Sie ist besonders vorteilhaft für nicht-invasive und/oder minimal-invasive Eingriffe außerhalb des Operationssaals, wie z. B. zahnärztliche Eingriffe, Endoskopien, Frakturversorgungen, Verbrennungsdebridements und interventionelle Radiologien [1; 2; 38]. Darüber hinaus findet die Sedierung häufig Anwendung bei Herzoperationen wie der Herzkatheteruntersuchung, die sowohl diagnostische als auch therapeutische Zwecke bei Herz- und Gefäßerkrankungen erfüllt [39; 40]. In den vergangenen Jahrzehnten haben Fortschritte bei solchen kardialen Eingriffen bekräftigt, dass die hier eingesetzte prozedurale Sedierung individuell an das Alter und die zugrunde liegenden Gesundheitszustände jedes Patienten angepasst werden sollte [41].

Die prozedurale Sedierung findet zudem häufige Anwendung in der Notaufnahme, zur Durchführung schmerzhafter Eingriffe und zur gleichzeitigen Minimierung der Erholungszeit und Nebenwirkungen [2; 38]. Obwohl sie in verschiedenen klinischen Bereichen weit verbreitet ist, wird sie am häufigsten in der Endoskopie eingesetzt [11; 38].

Endoskopische Eingriffe: Fortschrittliche Diagnostik mit sedierungsunterstütztem Patientenkomfort

Die Endoskopie ist ein medizinisches Verfahren, das eine präzise Untersuchung innerer Strukturen des Körpers ermöglicht. Dabei kommen verschiedene Arten endoskopischer Verfahren zum Einsatz, die jedoch alle auf dem gleichen grundlegenden Prinzip basieren [42]. Bei endoskopischen Verfahren wie Bronchoskopie, Koloskopie und Ösophago-Gastro-Duodenoskopie wird häufig eine Sedierung eingesetzt, um den Komfort für den Patienten zu erhöhen und das Verfahren zu erleichtern [43].

Trotz ihres klinischen Nutzens lösen endoskopische Verfahren bei vielen Patienten Ängste und Sorgen aus, was die Therapietreue beeinträchtigt und die Bereitschaft zur Teilnahme an zukünftigen Vorsorgeuntersuchungen senken kann [43; 44]. Die Sedierung spielt eine zentrale Rolle dabei, diese Barrieren zu überwinden, indem sie sichere und akzeptable Bedingungen sowohl für den Patienten als auch für den Endoskopisten schafft. Sie hilft, Ängste zu lindern, Stress zu reduzieren, die Kooperation der Patienten zu fördern und eine Amnesie herbeizuführen, wodurch sie maßgeblich zum Erfolg des Verfahrens beiträgt [44].

Bronchoskopie

Die Bronchoskopie, ein Verfahren zur Untersuchung von Anomalien in der Lunge, ist aufgrund ihres invasiven Charakters sowie der möglichen Atembeschwerden und Schmerzen häufig mit erheblichen Ängsten bei Patienten verbunden [44-48]. Dabei ist die Durchführung insbesondere bei Verdacht auf Lungenkrebs von großer Bedeutung, da sie eine frühzeitige Erkennung und Diagnose kleiner Knötchen ermöglicht, was zu einer deutlichen Verbesserung der Behandlungsergebnisse und der Lebensqualität der Patienten beitragen kann [46].

Die Sedierung spielt eine entscheidende Rolle bei der Minimierung von auftretenden Beschwerden während des Eingriffs und der Sicherstellung der Mitarbeit des Patienten während dieses etwa 40-minütigen Eingriffs [45; 47]. Sie ermöglicht es Patienten, sich zu entspannen, während sie gleichzeitig wach und ansprechbar bleiben, wodurch ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Komfort und Sicherheit gewährleistet wird [45]. Dies ist insbesondere für ältere Patienten oder solche mit Vorerkrankungen von Bedeutung, da diese Patientengruppen häufig ein erhöhtes Maß an Angst im Zusammenhang mit Bronchoskopieverfahren aufweisen [49].

Koloskopie

Die Koloskopie ist ein maßgebliches Verfahren in der Darmkrebsvorsorge, bei dem der Einsatz einer Sedierung empfohlen wird. Mit einer durchschnittlichen Dauer von 30 bis 45 Minuten ist das Verfahren häufig mit Bedenken der Patienten hinsichtlich Schmerzen und Schamgefühl verbunden, was erhebliche Hürden für die Teilnahme an Darmkrebsvorsorgeprogrammen darstellen kann [17; 50-52]. Wie oben genannt, nehmen in Deutschland weniger als 20 % der berechtigten Personen an Vorsorge-Koloskopieprogrammen teil, obwohl Darmkrebs zu den 3 häufigsten Krebsarten zählt [28; 29]. Diese psychologischen Barrieren führen häufig zur Ablehnung des Verfahrens, was die rechtzeitige Diagnose und Behandlung erheblich beeinträchtigen kann. Zudem können die während des Eingriffs auftretenden Schmerzen und

Beschwerden die Belastung der Patienten verstärken und einen Kreislauf aus Angst, Unruhe und Vermeidung fördern [17].

Eine hohe Teilnahmequote an Vorsorgeuntersuchungen ist entscheidend, da Koloskopien nachweislich die Sterblichkeit durch Darmkrebs in der Allgemeinbevölkerung um 22 bis 31 % senken können [16]. Der Einsatz einer Sedierung kann dazu beitragen, die Hemmschwelle für die Teilnahme zu senken, indem sie Schmerzen, Stress und Angst während des Eingriffs reduziert. Dadurch wird die Therapietreue und Kooperation der Patienten verbessert, was letztlich den Erfolg von Vorsorgeprogrammen unterstützt [43].

Ösophago-Gastro-Duodenoskopie

Der Einsatz eines Sedativums bei einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, einem Verfahren zur Untersuchung des oberen Verdauungstrakts, bietet ebenfalls erhebliche Vorteile. Der Eingriff, der bis zu 45 Minuten in Anspruch nehmen kann, dient häufig der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen wie gastroösophagealem Reflux, Ulzera oder Tumoren [53; 54]. Durch den Einsatz einer Sedierung bleiben die Patienten entspannt und schmerzfrei, was es dem Gastroenterologen ermöglicht, eine umfassende Untersuchung des oberen Verdauungstrakts durchzuführen [53].

Prozedurale Sedierung: Durchbrechen von Schmerz-, Angst- und Stresskreisläufen für mehr Patientenkomfort und Therapietreue bei endoskopischen Eingriffen

Aufgrund der alternden Bevölkerung und der steigenden Anforderungen an Diagnose- und Vorsorgeprogramme wächst die Nachfrage nach den oben genannten endoskopischen Verfahren. Infolgedessen stehen viele Zentren unter zunehmendem Druck, Eingriffe effizient zu gestalten, um die Wartezeiten für Patienten zu reduzieren [55]. Die Durchführung der Sedierung erfordert medizinisches Fachpersonal mit fundierter Erfahrung und Qualifikation im Umgang mit Sedativa und Analgetika. Zudem ist es von entscheidender Bedeutung, potenzielle Komplikationen frühzeitig zu erkennen und adäquat zu behandeln, insbesondere um übermäßige Sedierung und daraus resultierende Atemdepressionen sicher zu vermeiden [56]. Bei endoskopischen Verfahren kann bereits eine geringfügige Erhöhung der Sedativa-Dosierung, insbesondere in Kombination mit opioidartigen Substanzen, dazu führen, dass ein Patient unvorhersehbar von einer tiefen Sedierung in eine Vollnarkose übergehen kann. Hochrisikopatienten sind besonders anfällig für diese schwerwiegende Komplikation, die häufig durch eine schnelle und unvorhersehbare Progression gekennzeichnet ist. Umgekehrt kann eine unzureichende Sedierung Husten oder Laryngospasmus hervorrufen, während eine übermäßige Dosierung zu Apnoe führen kann. Beide Szenarien bergen das Risiko einer Hypoxämie. Eine unzureichende oder übermäßige Sedierung kann daher schwerwiegende Komplikationen verursachen und in einigen Fällen eine erhebliche Gefährdung für die Patienten darstellen [57].

Die Sedierung ist zwar unverzichtbar, um den Komfort und die Kooperation der Patienten während endoskopischer Eingriffe sicherzustellen, birgt jedoch auch Risiken – insbesondere

für vulnerable Patientengruppen wie ältere Menschen oder Patienten mit Begleiterkrankungen, die ein erhöhtes Risiko für Komplikationen aufweisen.

Bewältigung der Herausforderungen bei Hochrisikopatienten

Eine sorgfältige präoperative Beurteilung ist entscheidend, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen vor der Durchführung von Sedierung und möglicher Analgesie zu identifizieren. Diese sollte eine umfassende Analyse des allgemeinen Gesundheitszustands, bestehender Begleiterkrankungen sowie potenzieller Atemwegsprobleme beinhalten [5]. Zudem heben Leitlinien zur Sedierung bei gastrointestinalen Endoskopien und Bronchoskopien die Bedeutung strenger Überwachungsprotokolle während der Eingriffe hervor, insbesondere bei Hochrisikopatienten, da diese ein erhöhtes Risiko für kardiopulmonale Komplikationen aufweisen [23; 56].

Zu den Hochrisikogruppen gehören Patienten, die als ASA > II eingestuft werden, ältere Patienten, Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Patienten mit dokumentierter oder vermuteter OSA [5; 57]. Ein Großteil der Patienten, die sich endoskopischen Eingriffen unterziehen, gehört aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters und bestehender Vorerkrankungen häufig den ASA-Kategorien > II an. Diese Patientengruppe weist eine erhöhte Anfälligkeit für Komplikationen wie Hypotonie, kognitive Beeinträchtigungen und Atemdepression während der Sedierung mit Analgesie auf, was eine besonders sorgfältige Planung und individuelle Behandlungsstrategie erfordert [5].

Das ASA-Klassifizierungssystem wird in der Praxis verwendet, um das Risiko von Patienten vor einer Sedierung zu stratifizieren, und hat sich als geeignetes Instrument zur Vorhersage von Morbidität und Mortalität erwiesen. Der ASA-Score dient als subjektive Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands eines Patienten und ist in sechs Klassen unterteilt (Tabelle 3-5) [3]. Patienten, die als ASA > II eingestuft werden und sich einer Sedierung und Analgesie unterziehen, sind einem erhöhten Komplikationsrisiko ausgesetzt [5].

Tabelle 3-5: ASA-Klassifizierungssystem Aktuelle Definitionen

ASA-Klassifizierung	Definition
ASA I	Ein normal(er) gesunder Patient
ASA II	Ein Patient mit einer leichten systematischen Erkrankung
ASA III	Ein Patient mit schwerer systematischer Erkrankung
ASA IV	Ein Patient mit schweren systematischen Erkrankungen, die eine ständige Bedrohung für das Leben darstellen
ASA V	Ein sterbender Patient, von dem nicht erwartet wird, dass er ohne Operation überleben kann
ASA VI	Ein für hirntot erklärter Patient, dessen Organe für Spenderzwecke entfernt werden
Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden. Quelle: American Society of Anesthesiologists 2020 [3]	

Erhöhte Risiken bei ASA III- und ASA IV-Patienten: Einblicke in die erhöhte Anfälligkeit während der Sedierung

ASA III umfasst Patienten mit schweren systemischen Erkrankungen, die erhebliche funktionelle Einschränkungen mit sich bringen. Dazu zählen unter anderem unzureichend kontrollierter Diabetes oder Bluthochdruck, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, terminale Nierenerkrankungen, eine Vorgeschichte von Myokardinfarkten sowie morbide Adipositas [3]. Studien zeigen, dass krankhaft adipöse Patienten während der Sedierung bei gastrointestinalen Endoskopien ein neunfach erhöhtes Risiko für eine Sauerstoffunterversorgung aufweisen, was die besonderen Risiken für diese Patientengruppe zusätzlich unterstreicht [58].

ASA IV umfasst Patienten mit schweren systemischen Erkrankungen, die eine ständige Bedrohung für das Leben darstellen. Dazu gehören beispielsweise Personen mit kürzlich erlittenem Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorischer ischämischer Attacke, koronarer Herzkrankheit, Schock oder Sepsis, akute respiratorische Insuffizienz und symptomatischen angeborenen Herzfehlern [3].

ASA V- und VI-Patienten machen nur einen sehr geringen Anteil der Patienten aus, die eine Sedierung während eines Eingriffs erhalten. Insbesondere Patienten der ASA-Kategorie V weisen ein erhebliches Mortalitätsrisiko auf und kommen nur selten für eine Sedierung infrage, es sei denn, diese ist absolut unvermeidbar. In Fällen, in denen die ASA-Klassifizierung ein außergewöhnlich hohes Risiko signalisiert, kann eine Sedierung sogar vollständig abgelehnt werden [23]. Darüber hinaus wird diese Patientengruppe häufig aus den meisten Sedierungsrichtlinien ausgeschlossen, was ihre begrenzte Repräsentation in der klinischen Praxis zusätzlich verdeutlicht [5; 23; 56].

Der ASA-Status ist ein entscheidender Faktor, der den Schweregrad von Komplikationen bei Patienten beeinflusst, die sich endoskopischen Eingriffen unter Sedierung unterziehen. Bei Patienten mit höheren ASA-Klassifikationen treten häufiger schwerwiegende Komplikationen wie Hypoxämie, Hypotonie und Aspiration auf oder diese verschlimmern sich [57]. Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen steigenden ASA-Klassifikationen und einem erhöhten Risiko für kardiopulmonale Ereignisse während einer Propofol-Sedierung im Rahmen einer Koloskopie festgestellt [59]. Zusätzlich ergab eine Untersuchung zu Komplikationen während einer moderaten Sedierung für Endoskopien, dass unerwünschte Ereignisse häufiger bei Patienten mit schweren Erkrankungen auftraten, wobei ein signifikanter Anteil dieser Patienten über 70 Jahre alt war [60]. In deutschen Bronchoskopie-Einrichtungen ist es in der Regel ausreichend, dass Patienten mit geringem Risiko (ASA I–II) unter der Aufsicht eines einzelnen Arztes behandelt werden. Bei 46 % der ASA-III-Patienten und 47 % der ASA-IV oder höheren Patienten wird zusätzlich ein zweiter Arzt hinzugezogen [61].

Erhöhte Anfälligkeit bei älteren Patienten: Umgang mit den Risiken der Sedierung

Mit steigender Lebenserwartung unterziehen sich immer mehr ältere Menschen medizinischen Eingriffen, die eine Sedierung erfordern. Dies stellt aufgrund ihrer besonderen physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften eine besondere Herausforderung dar. Geriatrische

Patienten weisen häufig einen veränderten Arzneimittelstoffwechsel und eine veränderte Organfunktion auf, was die Pharmakokinetik und -dynamik von Sedativa erheblich beeinflussen kann. Die zunehmende Prävalenz von Komorbiditäten in dieser Altersgruppe erschwert die Behandlung zusätzlich und beeinträchtigt sowohl die Sicherheit als auch die Wirksamkeit von Sedativa [4]. Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie für die Sedierung und Analgesie bei Eingriffen bei Erwachsenen definieren ältere Patienten als Personen im Alter von 70 Jahren und älter. Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass ältere Patienten ein erhöhtes Risiko für Komplikationen im Zusammenhang mit der prozeduralen Sedierung haben, darunter arterielle Hypotonie, Hypoxämie, Herzrhythmusstörungen und Aspiration [5]. Einer der Hauptfaktoren für diese Risiken ist die verminderte Reaktionsfähigkeit der Atemwege [57].

Mit der alternden Bevölkerung wird erwartet, dass die Zahl endoskopischer Prozeduren, die vor allem zur Diagnose, Stadieneinteilung oder Behandlung verschiedener Neoplasien durchgeführt werden, zunimmt. Damit steigt auch der Bedarf an einer angemessenen und sicheren Sedierung für diese Patientengruppe [57]. Studien zeigen zudem, dass ältere Patienten, die sich endoskopischen Eingriffen unterziehen, aufgrund ihres Alters ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Komplikationen aufweisen. Die Sedierung kann dieses Risiko zusätzlich erhöhen, weshalb bei älteren Patienten eine besonders sorgfältige Dosierung der Sedativa erforderlich ist, um unter anderem verlängerte Erholungszeiten zu vermeiden [62].

Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Neben älteren Patienten raten die Leitlinien zu einer systematischen Bewertung von Personen mit schweren CVD, bevor eine Sedierung im Rahmen eines Eingriffs durchgeführt wird [5]. Zu dieser Patientengruppe gehören beispielsweise Personen mit koronarer Herzkrankheit, zerebrovaskulären Erkrankungen, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Aortenatherosklerose [63]. Patienten mit bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen entwickeln während endoskopischer Untersuchungen unter Sedierung deutlich häufiger schwere Arrhythmien als Patienten ohne entsprechende Vorgeschichte (30 % vs. 6 %) [64]. Invasive Eingriffe, insbesondere unter Sedierung, können bei Patienten mit CVD Stressreaktionen mit Myokardischämie, kardialen Funktionsstörungen bis hin zum Herzversagen auslösen. Aufgrund der mit den derzeitigen Sedativa verbundenen Risiken wurde bereits zuvor die wichtige Rolle eines Anästhesisten bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hypotonie oder schwerer Herzfunktionsstörung betont [5].

Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe

Patienten mit OSA leiden unter wiederholtem Kollaps der pharyngealen Atemwege während des Schlafs, was hauptsächlich auf eine anatomisch enge oder kollabierbare Pharynxstruktur in Kombination mit einer schlafbedingten Reduktion der Muskelaktivität der oberen Atemwege zurückzuführen ist [65]. Patienten mit OSA sind während einer tiefen Sedierung besonders anfällig für medikamenteninduzierte kardiopulmonale Depressionen. Bei Patienten mit OSA kann selbst eine moderate Sedierung während eines Eingriffs aufgrund physiologischer Besonderheiten zu einer unerwartet tiefen Sedierung führen, was das Risiko für Hypoxämie, arterielle Hypotonie und einen vorzeitigen Abbruch des Eingriffs erhöht – selbst wenn das

Sedativum von einem Anästhesisten verabreicht wird. Darüber hinaus empfehlen die Leitlinien die Vermeidung von Medikamenten mit atemdepressiver Wirkung oder solchen, die die Atemwegsobstruktion verschlimmern [5]. Die Optimierung der Sedierung in dieser Patientengruppe erfordert eine gründliche präprozedurale Untersuchung auf unerkannte OSA, eine sorgfältige Auswahl der Sedativa, die Minimierung des Opioidgebrauchs sowie den Einsatz moderner Sauerstoffversorgungstechniken. Die Umsetzung dieser Strategien erhöht die Patientensicherheit und verbessert die Ergebnisse des Eingriffs, indem das Risiko von sedierungsbedingten Atemkomplikationen verringert wird [66].

Komplikationen der prozeduralen Sedierung: Auswirkungen auf Patienten und die Gesundheitsversorgung verstehen

Die prozedurale Sedierung birgt inhärente Risiken, und trotz sorgfältiger Präventionsmaßnahmen können dennoch unerwünschte Ereignisse auftreten [19]. Selbst bei sachgemäßer Verabreichung kann die Sedierung zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität beitragen und die mit dem diagnostischen oder therapeutischen Eingriff verbundenen Risiken erhöhen [5]. Eine tiefere Sedierung verbessert zwar oft den Komfort für den Patienten, erhöht aber auch die Wahrscheinlichkeit von Atemkomplikationen [67; 68].

Mehrere Faktoren beeinflussen diese Risiken, darunter patientenspezifische Merkmale wie Alter und Grunderkrankungen, sowie verfahrensbezogene Parameter wie Art und Dosierung der verwendeten Sedativa [19]. Die Sedierungstiefe kann je nach individueller Empfindlichkeit und Dosierung erheblich variieren. Patienten, die eine moderate Sedierung erhalten, können unbeabsichtigt in eine tiefe Sedierung übergehen. Fehlt dem Behandelnden eine ausreichende Ausbildung im Atemwegsmanagement, kann dieser Umstand zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen führen [57].

Sowohl eine Über- als auch eine Unterdosierung der Sedierung kann zu unerwünschten Ereignissen führen. Eine Überdosierung von Sedativa kann Atemdepression, hämodynamische Instabilität und eine erschwerte neurologische Beurteilung zur Folge haben, während eine unzureichende Dosierung mit Angstzuständen, Unruhe oder sogar einer intrakraniellen Hypertonie einhergehen kann. Eine inadäquate Sedierungstiefe – unabhängig davon, ob sie zu hoch oder zu niedrig ist – kann bei stationären Prozeduren zudem zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts und einer Erhöhung der Kosten für das Gesundheitssystem führen [69]. Eine tiefe Sedierung kann zudem die Diagnose eines Pneumothorax erschweren, einer Komplikation, die während einer Bronchoskopie auftreten kann, da der Patient keine typischen Symptome wie plötzliche Schmerzen zeigt [70; 71]. Ein Pneumothorax bezeichnet die Ansammlung von Luft im Pleuraraum zwischen der Lunge und der Thoraxwand. Diese Luftansammlung kann einen erhöhten Druck auf die Lunge ausüben, was zu einem partiellen oder vollständigen Kollaps des Lungengewebes führen kann. In schweren Fällen können daraus lebensbedrohliche Komplikationen wie Atemversagen oder ein kardiopulmonaler Stillstand resultieren [72].

Dies unterstreicht die Bedeutung der Verwendung eines kontrollierbaren und vorhersagbaren Sedativums, das eine präzise Titration ermöglicht, um den gewünschten Sedierungsgrad zu

erreichen und gleichzeitig die mit einer Über- oder Unterdosierung verbundenen Risiken zu minimieren.

Kardiopulmonale Ereignisse sind für mehr als 60 % der ungeplanten Zwischenfälle während einer Endoskopie verantwortlich. Viele dieser Komplikationen könnten durch sichere Sedierungspraktiken und eine sorgfältige präprozedurale Risikobewertung vermieden werden [73; 74]. Überschreitet die Sedierung das beabsichtigte Niveau, ist es entscheidend, dass die behandelnden Ärzte in der Lage sind, rechtzeitig einzugreifen und den Patienten sicher auf die angemessene Sedierungstiefe zurückzuführen [34].

Kardiovaskuläre Komplikationen

Kardiorespiratorische Komplikationen sind für etwa 50 % der potenziell schwerwiegenden Ereignisse sowie für rund 50 % aller verfahrensbedingten Todesfälle im Zusammenhang mit gastrointestinalen Endoskopieverfahren verantwortlich. Sedierungsbedingte Komplikationen können erhebliche Auswirkungen haben, insbesondere wenn sie nicht frühzeitig erkannt und adäquat behandelt werden. Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen ist eine besonders eng überwachte Sedierung erforderlich, um das Risiko solcher Komplikationen zu minimieren [19; 75]. Eine ungewollt tiefere Sedierung als beabsichtigt kann zudem das Auftreten unerwünschter Ereignisse begünstigen [34]. Zu den anerkannten Risiken der Sedierung während endoskopischer Eingriffe zählen hämodynamische Instabilitäten wie Hypotonie, Hypertonie und Bradykardie, die sowohl die Patientensicherheit als auch den Erfolg des Eingriffs beeinträchtigen können.

Hypotonie

Hypotonie bezeichnet einen Abfall des Blutdrucks unterhalb eines Grenzwertes und sollte bei behandelnden Ärzten eine umgehende Alarmreaktion auslösen. Der Blutdruck ist ein Indikator für das Herzzeitvolumen sowie den peripheren Gefäßwiderstand, wobei ein Abfall eines oder beider Parameter zu einer Reduktion des mittleren arteriellen Drucks (MAD) führt. In der Regel reicht ein systolischer Blutdruck (SBP) von 90 mmHg aus, um eine adäquate Gewebedurchblutung bei einem liegenden Patienten sicherzustellen. Sinkt der Blutdruck jedoch unter diesen Schwellenwert und treten klinische Zeichen einer unzureichenden Perfusion auf, ist eine sofortige therapeutische Intervention erforderlich. Hypotonie wird häufig durch die Verabreichung von Sedativa induziert, da diese durch ihre vasodilatatorische Wirkung eine Blutdrucksenkung bewirken können. Dieser Effekt wird verstärkt, wenn Sedativa in Kombination mit Opioiden eingesetzt werden [19]. Insbesondere während der Propofol-Sedierung im Rahmen endoskopischer Eingriffe treten Hypotonien häufig auf und werden mit potenziellen Langzeitfolgen wie kardialen und renalen Schäden, die das Risiko für chronische Erkrankungen erhöhen können, in Verbindung gebracht [76]. Bereits eine Phase von 5 Minuten mit einem SBP von < 90 mmHg wird als kritischer Schwellenwert für das Auftreten von Herz- und Nierenschäden angesehen [77]. Darüber hinaus ist ein MAD von < 80 mmHg über einen Zeitraum von 10 Minuten oder länger mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, wobei das Risiko proportional zur Dauer der Hypotonie und dem Ausmaß des Druckabfalls steigt [78]. Ein signifikanter Abfall des SBP erfordert unverzügliche Maßnahmen, einschließlich des Einsatzes von Vasopressoren, um die hämodynamische Stabilität wiederherzustellen. Obwohl

Vasopressoren eine effektive Stabilisierung des Kreislaufs ermöglichen, ist ihre Anwendung mit potenziellen Nebenwirkungen wie Arrhythmien, Tachykardie und Myokardischämie verbunden [79].

Hypertonie

Die Sedierung im Rahmen endoskopischer Eingriffe kann auch zu Hypertonie als Komplikation führen, insbesondere infolge von Stressreaktionen, Schmerzen oder Angstzuständen vor und während des Eingriffs. Hypertonie wird allgemein als ein SBP von > 160 mmHg definiert, während eine hypertensive Krise durch einen plötzlichen Anstieg des SBP (≥ 180 mmHg) oder des diastolischen Blutdrucks (DBP) ≥ 110 mmHg charakterisiert ist. Zu den häufigsten Ursachen für eine Hypertonie während der Sedierung zählen eine vorbestehende arterielle Hypertonie, Angstzustände, Schmerzen oder reflexartige Reaktionen auf den Eingriff [19]. Um Bluthochdruck aufgrund von Angstzuständen zu vermeiden, kann der Einsatz eines schnell wirksamen Sedativums von Vorteil sein, da dies einen zügigen Beginn des Eingriffs ermöglicht. Hypertensive Ereignisse sind mit einer fortschreitenden Endorgandysfunktion assoziiert, die neurologische, kardiovaskuläre, renale und andere Organsysteme beeinträchtigen kann. Eine effektive Blutdruckkontrolle ist daher essenziell, um das Risiko weiterer Komplikationen zu reduzieren [80].

Bradykardie

Bradykardie wird als eine Herzfrequenz von weniger als 60 Schlägen pro Minute definiert und kann durch die Verabreichung von Sedativa wie Propofol induziert werden. Diese Herzrhythmusstörung kann klinisch relevante Folgen haben, darunter die Verschlechterung von Angina-pectoris-Symptomen, eine Exazerbation einer Herzinsuffizienz oder kognitive Beeinträchtigungen [81]. Bradykardie tritt besonders häufig bei Patienten auf, die Betablocker einnehmen, da diese die Herzfrequenz zusätzlich senken. Darüber hinaus kann sie durch eine Vagusstimulation ausgelöst werden, beispielsweise während der Intubation der Speiseröhre oder bei der Dehnung des Sigmoidmesenteriums im Rahmen einer Koloskopie [19]. Dieses Phänomen ist insbesondere bei Patienten mit CVD oder vorbestehenden kardialen Funktionsstörungen von besonderer klinischer Relevanz, da diese Patientengruppe für die potenziellen Komplikationen einer Bradykardie anfälliger ist. In solchen Fällen kann es zu schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen kommen, die eine engmaschige Überwachung und gegebenenfalls eine sofortige therapeutische Intervention erfordern.

Atemwegsbezogene Komplikationen

Atemdepression

Eine Atemdepression entsteht infolge der Verabreichung von Sedativa durch die Unterdrückung des Atemzentrums im Zentralnervensystem. Dies führt zu einer Reduktion der Atemtiefe und/oder -frequenz [5]. Diese respiratorische Suppression ist häufig mit einem Anstieg des arteriellen Kohlendioxidgehalts (Hyperkapnie) assoziiert, der als Frühwarnzeichen für eine beeinträchtigte Atmung dient [19; 82]. Das Risiko einer Atemdepression korreliert direkt mit der Tiefe der Sedierung, was die Notwendigkeit betont, ein adäquates und

patientenspezifisches Sedierungsniveau sicherzustellen. Darüber hinaus können bei schwerer Atemdepression Antidote wie Flumazenil erforderlich sein [5].

Atemwegsobstruktion

Eine Atemwegsobstruktion kann durch anatomische Gegebenheiten wie vergrößerte Mandeln, Fremdkörper (z. B. Erbrochenes) oder pathologische Zustände wie Laryngospasmus ausgelöst werden. Darüber hinaus können Blutungen während Eingriffen wie der Bronchoskopie eine Obstruktion der Atemwege verursachen, wobei dies als die häufigste schwerwiegende Komplikation gilt. Eine Studie zeigte, dass bei 41 % der Patienten Blutungen als Komplikation einer Bronchoskopie auftraten [83]. Während der Sedierung können die Atemwegsreflexe beeinträchtigt sein, was die Erkennung und Behandlung von Blutungen zusätzlich erschwert [1]. Eine Atemwegsobstruktion kann zu Hypoventilation und Hypoxie führen, insbesondere bei Patienten, die sich einer Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts unterziehen. Patienten mit Adipositas oder OSA sind aufgrund ihrer veränderten Atemwegsanatomie und des erhöhten Risikos eines Atemwegskollapses während der Sedierung besonders gefährdet. Bei dieser Patientengruppe wird empfohlen, Sedativa einzusetzen, die die Atemfunktion möglichst wenig beeinträchtigen, und langwirksame Sedativa zu vermeiden [5; 19].

Hypoxie

Hypoxie, definiert als unzureichende Sauerstoffversorgung auf Gewebeebene, stellt die häufigste kardiorespiratorische Nebenwirkung während endoskopischer Eingriffe dar und weist eine Inzidenzrate von bis zu 70 % auf. Etwa ein Drittel der Apnoe-Ereignisse führt letztlich zu einer Hypoxämie. Die Ursachen für eine Hypoxie können sowohl in einer Atemdepression als auch in einer Atemwegsobstruktion liegen, wobei die Sedierung das Risiko zusätzlich erhöht. Besonders gefährdet sind Patienten, die sich einer Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts unterziehen, da die anatomischen Gegebenheiten und die Art des Eingriffs die Wahrscheinlichkeit einer Hypoxie weiter steigern können [19].

Kognitive Beeinträchtigung

Respiratorische Komplikationen wie Hypoxie und Atemdepression stellen unmittelbare und potenziell lebensbedrohliche Risiken während der Sedierung dar. Die Auswirkungen von Sedativa beschränken sich jedoch nicht ausschließlich auf den Zeitraum des Eingriffs. Postoperative kognitive Beeinträchtigungen, die weniger akut als respiratorische Ereignisse sind, können alltägliche Aktivitäten wie das sichere Bedienen eines Fahrzeugs oder die Wiederaufnahme beruflicher Tätigkeiten eines Patienten erheblich einschränken. Insbesondere Hochrisikopatienten sind anfälliger für eine verlängerte Sedierung, die mit einem erhöhten Risiko für postoperative kognitive Dysfunktionen einhergeht [4].

Auch wenn Patienten nach der Sedierung bei ihrer Entlassung wieder vollständig wach erscheinen, können kognitive Beeinträchtigungen weiterhin bestehen. Insbesondere bei älteren Patienten wurden anhaltende kognitive Einschränkungen dokumentiert. Patienten, die sich einer leichten Sedierung unterziehen, kehren in der Regel nach einem kurzen Krankenhausaufenthalt entweder an ihren Arbeitsplatz oder nach Hause zurück. Eine Studie zeigte jedoch, dass bei Patienten, die gemäß den Entlassungskriterien als wach und aufmerksam

eingestuft wurden, die kognitive Leistungsfähigkeit nicht ihrem gewohnten Niveau entsprach. Selbst nach einer leichten Sedierung im Rahmen einer diagnostischen Endoskopie wurden kognitive Beeinträchtigungen beobachtet, wobei bei einigen Patienten noch Restbeeinträchtigungen festgestellt wurden, obwohl sie 2 Stunden nach der Behandlung als wach und aufmerksam galten. Jeder fünfte Patient litt zum Zeitpunkt der Entlassung unter kognitiven Einschränkungen, selbst nach einer leichten Sedierung [84]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines Sedativums, das solche Beeinträchtigungen minimiert und gleichzeitig die Sicherheit und Genesung der Patienten gewährleistet.

Langzeitfolgen von Komplikationen

Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der prozeduralen Sedierung können schwerwiegende Folgen haben, darunter langfristige Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität. Eine inadäquate Sedierung oder sedierungsbedingte Komplikationen können die Genesungsdauer der Patienten verlängern, zu bleibenden neurologischen Schäden führen und das Gesundheitssystem durch ungeplante Krankenhausaufenthalte und Verzögerungen erheblich belasten und insgesamt zu einer Steigerung der Gesundheitskosten führen. Selbst leichte unerwünschte Ereignisse, wie geringe Sauerstoffunterversorgungen, erhöhen die Behandlungskosten nachweislich um 13 % in Deutschland und um 23 % in den Vereinigten Staaten im Vergleich zu komplikationslosen Sedierungen. Schwere unerwünschte Ereignisse, wie ein kardiovaskulärer Kollaps, gehen häufig mit einer erhöhten Rate an Verzögerungen, Abbrüchen und stationären Krankenhausaufenthalten einher. Solche Komplikationen beanspruchen nicht nur erhebliche Ressourcen des Gesundheitssystems, sondern machen auch zusätzliche therapeutische Interventionen erforderlich, die die Behandlungskosten weiter steigern. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse wird maßgeblich durch die Wahl des Sedativums beeinflusst, was die Bedeutung sicherer und wirksamer Sedativa hervorhebt, um sowohl klinische als auch die wirtschaftlich negativen Auswirkungen zu reduzieren [6].

Sedierung wurde zudem als Risikofaktor für eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit identifiziert, insbesondere bei kritisch kranken Patienten unter tiefer Sedierung. Darüber hinaus zeigte sich, dass sedierte Patienten eine verlängerte Dauer der mechanischen Beatmung, einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation sowie eine insgesamt verlängerte Hospitalisierungszeit aufwiesen [85].

Angesichts des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der prozeduralen Sedierung ist die Gewährleistung einer sicheren und effektiven Sedierung von zentraler Bedeutung. Eine adäquate Sedierung trägt nicht nur zur Reduktion von Angst und Stress bei den Patienten bei, sondern ermöglicht auch die Durchführung essenzieller medizinischer Maßnahmen, die die klinischen Ergebnisse und die Genesung der Patienten maßgeblich verbessern können [1; 2]. Für Hochrisikopatienten sind die potenziellen Langzeitfolgen von Komplikationen besonders gravierend, da diese häufig mit verlängerten Genesungszeiten, ungeplanten Krankenhausaufenthalten sowie Verzögerungen oder Absagen von Eingriffen einhergehen können [5]. In diesem Kontext nimmt Remimazolam eine zentrale Rolle ein. Aufgrund seines schnellen Wirkungseintritts, seiner vorhersehbaren Erholungszeit, der Möglichkeit zur Reversibilität und seines günstigen Sicherheitsprofils stellt Remimazolam

eine vielversprechende Alternative dar, die das Risiko unerwünschter Ereignisse während der Sedierung signifikant reduzieren kann [22]. Durch die Gewährleistung einer reibungsloseren Sedierung verbessert Remimazolam nicht nur den Komfort für den Patienten, sondern trägt auch zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung bei, wodurch letztlich die wirtschaftliche Belastung der Gesundheitssysteme verringert und gleichzeitig die Sicherheit und das Wohlbefinden der Patienten in den Vordergrund gestellt werden.

Zielgruppe

Byfavo[®] wird angewendet bei Erwachsenen zur prozeduralen Sedierung [32].

Innerhalb dieser breiteren Population gibt es eine Untergruppe von Hochrisikopatienten, die besonders von der Anwendung von Remimazolam profitieren. Dazu gehören ältere Menschen, Patienten, die als ASA > II (meist ASA III oder IV) eingestuft sind, sowie Patienten mit OSA oder zugrunde liegenden CVD. Ältere Patienten und Patienten der ASA III-IV werden in der Fachinformation als besondere Patientengruppen aufgeführt. Die Verfügbarkeit einer modifizierten Dosis für diese besonderen Patientengruppen zeigt einen maßgeschneiderten Behandlungsansatz, der ihren besonderen Bedürfnissen effektiv Rechnung trägt [32].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die prozedurale Sedierung ist ein Eckpfeiler der modernen medizinischen Praxis, da sie es Patienten ermöglicht, schmerzhafte oder belastende Eingriffe zu tolerieren und gleichzeitig die kardiorespiratorische Funktion aufrechtzuerhalten [1; 2]. Wie bereits dargelegt, ist die sichere und effektive Sedierung insbesondere für Hochrisikopopulationen von entscheidender Bedeutung. Dazu zählen Patienten mit einer ASA > II Einstufung, insbesondere ASA III oder IV, ältere Menschen sowie Patienten mit CVD oder OSA, die ein erhöhtes Risiko für sedierungsbedingte Komplikationen aufweisen. Die steigende Nachfrage nach minimalinvasiven Eingriffen sowie die wachsenden Erwartungen der Patienten in Bezug auf Komfort und Sicherheit unterstreichen zusätzlich die Relevanz einer optimalen Sedierung [6].

Endoskopische Verfahren, darunter Koloskopie, Ösophago-Gastro-Duodenoskopie und Bronchoskopie, sind in hohem Maße auf eine Sedierung angewiesen, um den Komfort und die Kooperation des Patienten zu gewährleisten [45; 51; 53]. Die meisten diagnostischen Endoskopien werden unter leichter Sedierung durchgeführt, wobei die Atemfunktion des Patienten aufrechterhalten bleibt und er einfachen Anweisungen folgen kann. In Deutschland verwenden 96 % der Einrichtungen eine prozedurale Sedierung zur Durchführung von bronchoskopischen Prozeduren [61], jedoch gibt es in der Praxis Unterschiede bei der Wahl der verwendeten Sedativa [73; 86]. Endoskopische Verfahren sind für die Früherkennung von

Krankheiten und die Verringerung von Morbidität und Mortalität in der Bevölkerung von entscheidender Bedeutung. Eine unzureichende oder übermäßige Sedierung kann schwerwiegende Komplikationen wie Hypoxie, Hypotonie oder eine ineffektive Sedierung verursachen. Dies kann nicht nur die Genesung des Patienten beeinträchtigen, sondern auch die Bereitschaft verringern, sich zukünftigen Vorsorgeuntersuchungen zu unterziehen. Darüber hinaus können solche Komplikationen die Qualität der Gesundheitsversorgung negativ beeinflussen und zu erhöhten Kosten führen [12; 19].

Die Sedierung in der Endoskopie basierte ursprünglich auf dem Gebrauch von Benzodiazepinen und Opioiden. In den letzten 10 Jahren hat sich jedoch Propofol als bevorzugtes Sedativum etabliert, obwohl seine Anwendung mit einer Reihe von Komplikationen verbunden ist [43]. Weltweit ist die Nachfrage nach endoskopischen Eingriffen deutlich gestiegen, was vor allem auf die alternde Bevölkerung und den wachsenden Bedarf an diagnostischen und präventiven Maßnahmen, wie der Darmkrebsvorsorge, zurückzuführen ist. Diese Entwicklung stellt Gesundheitssysteme vor erhebliche Herausforderungen, da viele Einrichtungen aufgrund von Personalmangel und begrenzten räumlichen Kapazitäten Schwierigkeiten haben, die vorgegebenen Wartezeiten einzuhalten [55].

Die gestiegene Nachfrage nach Sedierungsverfahren erfordert alternative, schnell wirkende Mittel mit kurzer Erholungszeit und einem adäquaten Sicherheitsprofil, damit sowohl Anästhesisten als auch Nicht-Anästhesisten die Sedierung einfach und sicher durchführen können. Innovative Sedativa wie Remimazolam bieten vielversprechende Ansätze für die Sedierung von Hochrisikopatienten. Dank seines schnellen Wirkungseintritts, der vorhersehbaren Erholungszeit, der Möglichkeit zur Reversibilität und seines günstigen Sicherheitsprofils adressiert Remimazolam den bislang ungedeckten Bedarf an einer effektiven und sicheren Sedierung, insbesondere bei vulnerablen Patientengruppen [87; 88]. Die Etablierung optimaler Sedierungspraktiken ist entscheidend, um die Behandlungsergebnisse zu verbessern, das Risiko von Komplikationen zu minimieren und die Effizienz medizinischer Eingriffe zu erhöhen.

Priorisierung von Patientensicherheit und -komfort: Aktuelle Leitlinien und Empfehlungen

Die aktuelle S3-Leitlinie zur Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie empfiehlt, allen Patienten eine Sedierung anzubieten, um eine schmerzfreie und stressreduzierte Untersuchung zu ermöglichen. Das Vorenthalten einer Sedierung wird als ethisch nicht vertretbar angesehen. Zu den empfohlenen Sedativa zählen Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin, wobei die Auswahl von Faktoren wie dem Gesundheitszustand des Patienten, der Art des Eingriffs und den strukturellen Rahmenbedingungen abhängt. Zudem wird in der Leitlinie die zentrale Rolle der ASA-Klassifikation bei der Risikobewertung betont. Patienten mit einer Einstufung von ASA III oder höher gelten als besonders gefährdet während der Sedierung und erfordern eine sorgfältige Überwachung [23]. Gemäß Leitlinien ist unter bestimmten Voraussetzungen die Verabreichung von Sedativa durch Nicht-Anästhesisten möglich. Allerdings darf Propofol gemäß der Fachinformation ausschließlich in Krankenhäusern oder in adäquat ausgerüsteten anderen Einrichtungen von anästhesiologisch bzw. intensivmedizinisch ausgebildeten Ärzten

verabreicht werden [23; 89]. Zudem wird, wie bereits erwähnt, bei Patienten mit einer ASA > II häufig ein zweiter Arzt während der Bronchoskopie hinzugezogen [61]. Einrichtungen, die die erforderlichen Voraussetzungen für eine sichere Sedierung nicht erfüllen, sollten Patienten an spezialisierte Zentren überweisen, die über die entsprechende Ausstattung und Expertise verfügen. Für Patienten mit einer ASA > II-Klassifizierung sowie für solche mit besonderen Risiken wird ausdrücklich empfohlen, die Sedierung mit Propofol durch einen erfahrenen Anästhesisten durchführen zu lassen. Diese Empfehlungen unterstreichen den Bedarf einer individuellen Betreuung der Patienten während der Sedierung im Rahmen einer gastrointestinalen Endoskopie [23].

Die aktuelle S2K-Leitlinie der diagnostischen Bronchoskopie empfiehlt ebenfalls die Berücksichtigung, individueller Risiken, Komorbiditäten und Kontraindikationen. Die Auswahl des Arzneimittels sollte auf den patientenindividuellen Umständen und der Erfahrung des Arztes mit Sedativa basieren [56]. Außerdem wird empfohlen, dass die Sedierung während einer Bronchoskopie von einem Arzt durchgeführt wird, der über Erfahrung und Qualifikation im Umgang mit Sedativa und Analgetika verfügt sowie in der Lage ist, potenzielle Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Für Patienten mit einer ASA > II-Klassifizierung hat sich in der Praxis die Anwesenheit von zwei Ärzten als sinnvoll erwiesen [56; 61]. Die Sedierung kann entweder von einem Anästhesisten oder einem entsprechend qualifizierten Arzt einer anderen Fachrichtung durchgeführt werden. Die fortlaufende Sedierung und Überwachung des Patienten, einschließlich der Dokumentation, kann an eine ausreichend geschulte und qualifizierte Fachkraft delegiert werden [56].

Wie oben genannt, definiert die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie und des Europäischen Ausschusses für Anästhesiologie die folgenden Gruppen als Hochrisikopatienten für Sedierung und Analgesie bei Eingriffen im Erwachsenenalter: Patienten mit einer ASA > II-Klassifizierung, ältere Menschen, Patienten mit schwerer CVD, dokumentierte oder vermutete OSA, chronischer Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen oder morbidem Adipositas. Aufgrund ihrer Komorbiditäten, die das Risiko für Komplikationen bei einer prozeduralen Sedierung deutlich erhöhen, sollten diese Patienten von einem Anästhesisten untersucht und betreut werden [5].

Aktuelle Therapielandschaft

Midazolam, Propofol und Dexmedetomidin sind die wichtigsten intravenösen Sedativa, die derzeit zur prozeduralen Sedierung eingesetzt werden [23]. Die Anwendung dieser Wirkstoffe kann jedoch mit Komplikationen verbunden sein, die insbesondere für Hochrisikopatienten potenziell lebensbedrohlich sein können, da diese aufgrund ihrer Vorerkrankungen ein erhöhtes Risiko für Komplikationen aufweisen, wie z. B. Patienten mit ASA > II-Klassifizierung, ältere Patienten, Patienten mit CVD oder OSA.

Midazolam

Midazolam ist ein kurz wirksamer, wasserlöslicher Wirkstoff und das am häufigsten verwendete Benzodiazepin für die prozedurale Sedierung. Es wird 5 bis 10 Minuten vor einem

Eingriff intravenös verabreicht [90]. Die Wirkung setzt etwa 2 Minuten nach der Verabreichung ein, wobei die maximale Wirkung nach etwa 5 bis 10 Minuten erreicht wird [91].

Midazolam steht im Zusammenhang mit einer Reihe von häufigen und schwerwiegenden Nebenwirkungen. Dazu gehören Schluckauf, Husten, Übelkeit und Erbrechen. Bei älteren Erwachsenen kann Midazolam zu anterograder Amnesie, Schläfrigkeit, Ataxie, Verwirrtheit und einem erhöhten Sturzrisiko führen. Wird das Sedativum nachts verabreicht, können verbleibende sedierende Effekte am folgenden Tag die kognitiven und psychomotorischen Fähigkeiten beeinträchtigen und somit Aktivitäten wie das Autofahren einschränken. Eine schnelle intravenöse Gabe kann Hypotonie auslösen, während höhere Dosen zu einer Atemdepression führen können, die unter Umständen eine Beatmungsunterstützung erforderlich macht [92].

Erwähnenswert ist, dass bereits Dosen von nur 0,15 mg/kg eine Atemdepression auslösen können, wobei das Risiko in Kombination mit Opioiden wie Fentanyl deutlich steigt. Die gleichzeitige Gabe anderer zentralnervös dämpfender Substanzen kann selbst bei therapeutischen Dosierungen zu tiefer Sedierung, Atemstörungen oder sogar zum Tod führen. Die langfristige Anwendung von Midazolam wurde mit anhaltenden kognitiven Beeinträchtigungen in Verbindung gebracht, die nach Absetzen des Medikaments möglicherweise nur teilweise reversibel sind [92]. Hochrisikopatienten sind zudem anfälliger für eine tiefere und länger wirkende Sedierung und weisen ein erhöhtes Risiko für postoperative kognitive Dysfunktionen im Zusammenhang mit Midazolam auf [4]. Midazolam kann zudem schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie einen Atem- und/oder Herzstillstand verursachen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, Midazolam ausschließlich durch hierfür qualifiziertes Fachpersonal verabreichen zu lassen, das in der Erkennung und Behandlung solcher vorhersehbarer Nebenwirkungen sowie in der Durchführung von Atem- und kardiopulmonalen Reanimationsmaßnahmen geschult ist [93].

Aufgrund genetischer Unterschiede kann es zu patientenindividuellen Schwankungen und zum Teil unvorhersehbaren Erholungszeiten kommen, die mit dem Abbau von Midazolam über das Cytochrom-P450-Enzym-System zusammenhängen [94]. Aufgrund des Abbauweges von Midazolam besteht ein relevantes Risiko für Arzneimittelinteraktionen, da diverse andere Arzneistoffe ebenfalls über das Enzym CYP3A4 metabolisiert werden und sich somit eine direkte Konkurrenz um das Enzym ergibt. Inhibitoren oder Induktoren des CYP3A-Systems können die Plasmakonzentrationen und damit die Wirkung von Midazolam entsprechend erhöhen oder vermindern, sodass gegebenenfalls eine Anpassung der Dosierung erforderlich ist. Zu den nennenswerten wechselwirkenden Substanzen gehören Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol), Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin und Clarithromycin), Proteasehemmer (z. B. Proteasehemmer des Hepatitis-C-Virus), Kalziumkanalblocker (z. B. Diltiazem) und verschiedene andere Medikamente wie Fentanyl und Atorvastatin [91].

Darüber hinaus gehört zu den größten Nachteilen von Midazolam sein aktiver Metabolit 1-Hydroxymidazolam, ein starkes Sedativum, das erheblich zur gesamten sedierenden Wirkung beiträgt. Dies kann zu einem unvorhersehbaren Sedierungsprofil führen und wirft Bedenken

hinsichtlich einer erneuten Sedierung auf, sobald der aktive Metabolit bioverfügbar wird [91; 95].

Eine sorgfältige Dosierung von Midazolam ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen unerlässlich, da es zu einer stärkeren und länger anhaltenden Sedierung, die wiederum zu Atem- und Herz-Kreislauf-Depressionen führen können. Ebenso können Leberfunktionsstörungen die klinischen Wirkungen von Midazolam beeinträchtigen, wodurch es zu einer stärkeren und länger anhaltenden Sedierung kommen kann, was eine Dosisreduktion und eine engmaschige Überwachung der Vitalfunktionen erforderlich macht. Sowohl Patienten mit Nieren- als auch Leberfunktionsstörungen werden als besondere Patientengruppen von Midazolam in der Fachinformation eingestuft [91]. Darüber hinaus sollte Midazolam bei Patienten mit Atemwegserkrankungen vermieden werden, um Hypoventilation, Atemwegsobstruktion und Hypoxie zu vermeiden [66].

Besondere Vorsicht ist bei der Verabreichung von Midazolam an Hochrisikopatienten geboten, darunter Erwachsene über 60 Jahre, chronisch kranke Personen sowie Patienten mit ASA > II-Klassifizierung [91]. Der physiologische Alterungsprozess kann die Verteilung, Eliminierung und Clearance von Midazolam erheblich verändern, während krankhafte Adipositas (ASA III) ebenfalls das pharmakokinetische Profil beeinflussen kann. Studien zeigen, dass ältere Patienten im Vergleich zu jüngeren eine deutlich verlängerte Eliminationshalbwertszeit und eine verringerte Arzneimittel-Clearance aufweisen. Bei adipösen Patienten ist das Verteilungsvolumen signifikant erhöht, was zu einer verlängerten Halbwertszeit führt [3; 96]. Auch bei Patienten mit OSA ist bei der Gabe von Midazolam äußerste Vorsicht geboten [91].

Midazolam wird häufig zusammen mit Fentanyl verabreicht [11]. Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden erhöht das Risiko von Sedativa wie Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der additiven Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Die gleichzeitige Anwendung sollte daher zeitlich begrenzt und die Dosierung reduziert werden [91]. Zudem weist Flumazenil, obwohl als Antidot verfügbar, eine kürzere Wirkungsdauer als Midazolam auf, sodass eine sorgfältige Patientenüberwachung erforderlich ist, um ein erneutes Einsetzen der Sedierung zu verhindern [1].

Eine Vergleichsstudie zeigte zudem, dass Patienten, die mit Midazolam behandelt wurden, im Vergleich zum Remimazolam-Arm länger benötigten, um die maximale Sedierung zu erreichen. Dies kann dazu führen, dass zunächst von einer unzureichenden Sedierung unter Midazolam ausgegangen wird und eine Dosierungserhöhung vorgenommen wird, die wiederum zu einer Überdosierung führen kann, insbesondere bei vulnerablen Patientengruppen. Diese Beobachtungen veranschaulichen die Einschränkung von Midazolam zur prozeduralen Sedierung bei vulnerablen Patienten [97].

Die oben genannten Nachteile stellen das Risiko einer prozeduralen Sedierung mit Midazolam dar und verdeutlichen, insbesondere für Patienten aus Hochrisikogruppen, die Notwendigkeit eines alternativen Arzneimittels im Kontext der prozeduralen Sedierung.

Propofol

Propofol ist ein kurz wirksames intravenöses Anästhetikum, dessen Einsatz aufgrund seines engen therapeutischen Indexes, der ausgeprägten pharmakologischen Variabilität, des Fehlens eines spezifischen Antidots sowie der damit verbundenen Risiken von kardiorespiratorischen Komplikationen, insbesondere bei Hochrisikopatienten, kontrovers diskutiert wurde [57; 98]. Die durch Propofol induzierte kardiorespiratorische Depression kann eine sofortige endotracheale Intubation erforderlich machen. Aus diesem Grund wird empfohlen, dass bei endoskopischen Eingriffen ein Anästhesist die Überwachung des Patienten übernimmt, während der behandelnde Arzt den Eingriff durchführt [87].

Die durch Propofol induzierte Atemdepression ist dosisabhängig und beeinflusst wesentliche respiratorische Parameter wie Atemzugvolumen und Atemfrequenz, was zu einer Hypoxämie führen kann [87; 99]. Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften bewirkt Propofol eine tiefe Sedierung, die mit erheblichen Veränderungen der Atemfunktion einhergeht. Dies kann Apnoe-Episoden sowie verlängerte Apnoe verursachen, insbesondere bei Eingriffen, die auf eine spontane Atmung des Patienten angewiesen sind [100].

Hypotonie stellt eine weitere bedeutende Komplikation dar, deren Auftreten insbesondere im Vergleich zu Remimazolam häufiger ist. Hypotensive Episoden sind mit einer Reihe unerwünschter klinischer Folgen verbunden, darunter ein erhöhtes Risiko für Nierenverletzungen, Myokardverletzungen, postoperatives Delirium sowie eine erhöhte 30-Tage-Mortalität [101-103]. Aufgrund der ausgeprägten hypotensiven Wirkung von Propofol ist dieses Arzneimittel für Hochrisikopatienten besonders ungeeignet. Eine Studie zeigte, dass arterielle Hypotonie mit einer Inzidenz von 64 %, eine der häufigsten Nebenwirkungen bei der Anwendung von Propofol zur Sedierung während gastrointestinaler Endoskopieverfahren war [58]. Bradykardie ist ebenfalls eine häufig auftretende Nebenwirkung, deren Inzidenz im Vergleich zur Remimazolam Sedierung bei Propofol deutlich höher liegt [30].

Schmerzen an der Injektionsstelle gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen von Propofol, mit einer Inzidenzrate von etwa 60 % ohne vorherige Behandlung. Diese Schmerzen können für Patienten belastend sein und Angst auslösen [104]. Die Ursache liegt hauptsächlich in den chemischen Eigenschaften und der Formulierung von Propofol. Als Alkylphenol reizt es die Haut und Schleimhäute, was sowohl zu sofortigen als auch zu verzögerten Schmerzen führen kann. Sofortige Schmerzen entstehen durch die Reizung des venösen Endothels, während verzögerte Schmerzen durch die Freisetzung von Mediatoren wie Kininogen aus der Kinin-Kaskade verursacht werden. Trotz zahlreicher Versuche, die Formulierung von Propofol zu optimieren, um die Schmerzen an der Injektionsstelle zu minimieren, bleibt dieses Problem weiterhin bestehen [105].

Propofol kann zudem eine Hypertriglyceridämie verursachen, die zu einer Pankreatitis führen kann. Eine längere Verabreichung hoher Dosen kann außerdem zu einem Propofol-Infusionssyndrom führen, einer seltenen, aber potenziell tödlichen Erkrankung, die durch Bradykardie, Asystolie, Herzinsuffizienz, metabolische Azidose, Rhabdomyolyse, Hypertriglyceridämie und akutes Nierenversagen gekennzeichnet ist [1; 106].

Die oben genannten Komplikationen unterstreichen die Notwendigkeit einer sorgfältigen Überwachung und individuellen Dosisanpassung bei der Sedierung mit Propofol. Aufgrund seines Potenzials, kritische Ereignisse wie Atemwegsobstruktionen und Apnoe auszulösen, kann Propofol bei ungeschultem Personal riskant sein [58; 107]. Daher wird empfohlen, Propofol insbesondere bei Hochrisikopatienten, wie auch in der Fachinformation angegeben, ausschließlich durch einen anästhesiologisch bzw. intensivmedizinisch ausgebildeten Arzt zu verabreichen [58; 89].

Dexmedetomidin

Dexmedetomidin wird häufig zur prozeduralen Sedierung bei verschiedenen chirurgischen Eingriffen eingesetzt, wobei seine Hauptanwendung in der Intensivmedizin liegt [108]. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Hypotonie, Bradykardie und Hypertonie. Hypotonie und Bradykardie entstehen durch die Stimulation präsynaptischer alpha-Rezeptoren, die eine reduzierte Noradrenalinausschüttung und einen verminderten zentralen sympathischen Ausfluss bewirken. Im Gegensatz dazu wird Hypertonie durch die Aktivierung von alpha-Rezeptoren in der glatten Gefäßmuskulatur verursacht. Diese Nebenwirkungen erfordern besondere Vorsicht, insbesondere bei Hochrisikopatienten mit bestehenden CVD, da Dexmedetomidin eine mögliche Myokardfunktionsstörung verschlimmern kann. Ein weiterer kritischer Punkt ist das Fehlen eines spezifischen Antidots, wodurch eine Notfallbehandlung des Patienten bei überschreitender Sedierungstiefe nicht möglich ist [109]. Da Dexmedetomidin in der Leber metabolisiert wird, ist insbesondere bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine besonders sorgfältige Anwendung erforderlich [110].

Die Notwendigkeit verbesserter Sedativa

Der therapeutische Bedarf an einem verbesserten Sedativum wird durch die Einschränkungen der derzeit verfügbaren Optionen deutlich, die häufig mit erheblichen Sicherheitsbedenken einhergehen, insbesondere bei Hochrisikopatienten. Während sich endoskopische Eingriffe in den letzten Jahrzehnten erheblich weiterentwickelt haben, ist der Behandlungsstandard für eine moderate Sedierung seit über 30 Jahren weitgehend unverändert geblieben. Dies verdeutlicht den dringenden Bedarf, Sedierungspraktiken zu optimieren, um eine effektive Sedierung zu gewährleisten, ohne die Patientensicherheit zu gefährden. Remimazolam wurde daher gezielt entwickelt, um die bestehenden Limitationen herkömmlicher Sedierungsmethoden zu überwinden [88].

Wie bereits aufgeführt, sind traditionelle Sedativa wie Midazolam, Dexmedetomidin und Propofol mit einer Vielzahl von Komplikationen verbunden. Diese Komplikationen sind bei Hochrisikopatienten, darunter ältere Menschen und Patienten mit Vorerkrankungen, bei denen es aufgrund der durch diese Wirkstoffe verursachten physiologischen Belastung zu unerwünschten Ergebnissen kommen kann, besonders häufig. Ein Sedativum mit optimalem Wirkprofil würde einen flexiblen, raschen Wirkungseintritt sowie eine schnelle Abklingzeit der Sedierung mit einer vorhersehbaren und kurzen Wirkungsdauer und minimalen kardiopulmonalen Risikofaktoren ermöglichen [95]. Jüngste Fortschritte in der Entwicklung von Sedativa haben zur Einführung sogenannter „Soft Drugs“ wie Remimazolam geführt.

Dieses zeichnet sich durch einen schnellen Wirkungseintritt, eine zügige Erholung sowie ein vorteilhaftes kardiorespiratorisches Sicherheitsprofil aus [22].

Remimazolam erfüllt die Anforderungen an ein Sedativum mit optimalem Wirkprofil

Remimazolam ist ein ultrakurz wirksames Benzodiazepin, das durch Bindung an gamma-Aminobuttersäure Rezeptoren eine sedierende, amnestische und anxiolytische Wirkung hat. Es wird durch Gewebeeresterasen schnell zu einem inaktiven Metaboliten metabolisiert, was zu einem vorhersagbaren und günstigen pharmakokinetischen Profil führt, das durch minimale Akkumulation und eine kontextsensitive, kurze Halbwertszeit gekennzeichnet ist. Diese Eigenschaften machen es besonders geeignet für kurze Eingriffe und klinische Umgebungen mit hohem Patientenaufkommen, da sie sowohl einen schnellen Wirkungseintritt als auch eine schnelle Erholung ermöglichen [21].

Wirksame und vorhersagbare Sedierung zur prozeduralen Optimierung

Remimazolam ermöglicht eine gut vorhersagbare Sedierung mit raschem Wirkungseintritt und schneller Erholung, was es besonders geeignet für endoskopische Eingriffe macht. Im Vergleich zu Midazolam verkürzt es sowohl die Einleitungs- als auch die Erholungszeit, was entscheidend zur Optimierung von Arbeitsabläufen, zur Reduktion von Verzögerungen und zur Steigerung des Patientenaufkommens beiträgt. Patienten, die Remimazolam erhalten, sind nach der ersten Dosis häufig schneller bereit für eine Koloskopie als Patienten, die Midazolam erhalten, was einen zügigeren und reibungsloseren Beginn des Eingriffs ermöglicht [87]. Die Überlegenheit von Remimazolam zeigt sich auch darin, dass Patienten unter Remimazolam schneller einen MOAA/S-Wert von 3 erreichten als Patienten, die Midazolam erhielten, wodurch Eingriffe schneller durchgeführt werden konnten. In einer vergleichenden Studie war die mediane Zeit bis zum Eingriffsstart im Remimazolam-Arm entsprechend kürzer als im Midazolam-Arm [111]. Auch die Erholungsparameter sprechen für Remimazolam: Patienten, die Remimazolam erhielten, kehrten schneller zu normalen kognitiven und Gedächtnisfunktionen zurück, was eine frühere Wiederaufnahme alltäglicher Aktivitäten erleichtert [87; 111].

Die Ergebnisse einer bei Bronchoskopien durchgeführten Studie von Remimazolam stützen diese Beobachtungen weiter: Patienten, die Remimazolam erhielten, konnten den Eingriff früher beginnen, erreichten schneller das volle Bewusstsein und benötigten insgesamt eine kürzere Dauer für die Bronchoskopie im Vergleich zu Patienten, des Midazolam-Arms. Zudem zeigte der Remimazolam-Arm bereits 5 Minuten nach Wiedererlangen des vollen Bewusstseins eine signifikant bessere Wiederherstellung der neuropsychiatrischen Funktionen. Diese Vorteile könnten dazu beitragen, dass Patienten schneller in ihren Normalzustand zurückkehren und früher aus der medizinischen Einrichtung entlassen werden können [88]. Für Bronchoskopiellabore bedeutet dies ein höheres Patientenaufkommen, eine effizientere Durchführung sowie kürzere Erholungszeiten, was wiederum zu einer höheren Effizienz der Pflege führt. Ein weiterer Vorteil ist eine verbesserte Kommunikation zwischen Patient und Arzt, wenn Patienten nach der Bronchoskopie ihre kognitiven Funktionen schneller wiedererlangen [88]. Im Rahmen der Ösophago-Gastro-Duodenoskopien konnten die Vorteile einer schnellen Sedierung sowie eines verbesserten Erholungsprofils von Remimazolam

ebenfalls gezeigt werden [112]. Remimazolam zeigt damit nicht nur klinische Vorteile in Bezug auf eine Verkürzung der Vorbereitungs- und Erholungsphase, sondern führt im Vergleich zu Midazolam ebenfalls zu einer Kostensenkung bei endoskopischen Eingriffen [113].

Mit der zunehmenden Häufigkeit längerer bronchoskopischer Verfahren rücken patientenbezogene Herausforderungen wie Apnoe und Hypoxämie stärker in den Fokus, da sie potenzielle Risiken für den erfolgreichen Abschluss des Eingriffs darstellen. In der genannten Bronchoskopie-Studie erfüllte Remimazolam den primären Endpunkt, eine ausreichende Sedierung während des Eingriffs sicherzustellen. Die durchgeführten Eingriffe kamen ohne den Einsatz von Bedarfs-Sedativum und mit weniger Auffrischungsdosen im Vergleich zu Midazolam aus [88]. Der im Vergleich zu Midazolam deutlich geringere Bedarf an Bedarfs-Sedativum deutet auf eine bessere Sedierungsstabilität hin [114]. Trotz seiner ultrakurzen Wirkungsdauer zeichnet sich Remimazolam durch einen geringeren Bedarf an Nachdosierungen aus. Dies wird durch die höhere Sedierungserfolgsrate, definiert als die vollständige Durchführung des Eingriffs ohne den Einsatz von Bedarfs-Sedativa und mit weniger als 5 erforderlichen Nachdosierungen innerhalb eines 15-Minuten-Intervalls, im Vergleich zu Midazolam belegt [87].

Pharmakologisch zeichnet sich Remimazolam durch eine kürzere Halbwertszeit im Vergleich zu Midazolam aus. Im Gegensatz zu Midazolam wird Remimazolam nicht über das Cytochrom-P450-Enzym-System, insbesondere CYP3A, metabolisiert, sondern durch die Carboxylesterase 1 zu einem inaktiven Metaboliten hydrolysiert [21]. Dieser organunabhängige Metabolismus minimiert das Risiko von Arzneimittelinteraktionen und ermöglicht einen sicheren und vorhersagbaren Einsatz, selbst bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion. Dadurch bleiben sowohl die Wirkdauer als auch die Erholungszeit konsistent [115; 116].

Vorteile im Sicherheitsprofil

Remimazolam ermöglicht nicht nur eine präzise Titration, um die gewünschte Tiefe und Dauer der Sedierung zu erreichen, sondern weist auch ein günstigeres Sicherheitsprofil als Midazolam auf. Hervorzuheben ist die Stabilität der Vitalparameter selbst während einer tiefen Sedierung mit Remimazolam. Obwohl Bronchoskopien im Allgemeinen als sichere Verfahren gelten, können patientenspezifische Faktoren wie eine erhöhte Kollapsneigung der oberen Atemwege oder kardiopulmonale Komorbiditäten das Risiko periinterventioneller Komplikationen erhöhen. Dennoch konnte Remimazolam bei Patienten der ASA III sicher angewendet werden, ohne dass der Einsatz eines Antidots erforderlich war, selbst in Abwesenheit eines Anästhesisten [88].

In einer vergleichenden Studie wies Remimazolam eine niedrigere Inzidenz von Hypotonie auf als Midazolam, was maßgeblich zur geringeren Gesamtrate an behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen beitrug. Es ist hervorzuheben, dass unter Remimazolam keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet wurden. Die sedierende Wirksamkeit von Remimazolam wurde auch bei einer reduzierten Fentanyl-Dosis nicht beeinträchtigt. Dieser geringere Fentanyl-Bedarf, in Verbindung mit der niedrigeren Hypotonie-Rate und dem

insgesamt günstigen Sicherheitsprofil, unterstützt die Anwendung von Remimazolam durch Nicht-Anästhesisten. Da in dieser Studie sämtliche Sedierungen durch den Endoskopisten selbst geleitet wurden, demonstriert dies die Eignung von Remimazolam als sicheres und wirksames Sedativum für ambulante Koloskopien ohne die Notwendigkeit einer anästhesiologischen Begleitung [111]. Remimazolam hat sich als sicher und effektiv bei der Sedierung von Hochrisikopatienten (ASA > II) während Koloskopien erwiesen und zeigt ein Sicherheitsprofil, das mit dem von Patienten mit geringerem Risiko vergleichbar ist. Dies unterstreicht sein Potenzial als sicheres und wirksames alternatives Sedativum für Risikopopulationen. Remimazolam erzielte zudem bei ASA > II-Patienten eine signifikant höhere Erfolgsrate im Vergleich zu Midazolam und eine kürzere Zeit bis zum Beginn der Koloskopie sowie eine schnellere vollständige Wiedererlangung der Wachsamkeit nach dem Eingriff [117]. Aufgrund seiner überlegenen hämodynamischen Stabilität sowie des verringerten Risikos für Hypotonie und Bradykardie stellt Remimazolam eine bevorzugte Option für Patienten mit signifikantem kardiovaskulären Risiko dar [66].

In einer vergleichenden Studie zu Remimazolam und Propofol wurde festgestellt, dass Remimazolam bei diagnostischen und therapeutischen Koloskopieverfahren eine vergleichbare sedierende Wirksamkeit aufweist. Gleichzeitig zeigte Remimazolam eine signifikant geringere Inzidenz von Blutdruckabfällen und Atemdepression im Vergleich zu Propofol, was seine überlegene hämodynamische Stabilität unterstreicht. Darüber hinaus war Remimazolam Propofol hinsichtlich der Häufigkeit von Injektionsschmerzen deutlich überlegen [118]. Ähnliche Ergebnisse wurden in weiteren Studien berichtet, in denen Remimazolam im Vergleich zu Propofol eine geringere Inzidenz von (behandlungsbedürftiger) Hypotonie, Injektionsschmerzen und Hypoxämie zeigte [100; 119].

Ein weiterer Vorteil von Remimazolam liegt in der schnellen kognitiven Erholung. Patienten, die mit Remimazolam behandelt wurden, zeigten eine signifikant schnellere Rückkehr zur vollen kognitiven Leistungsfähigkeit, was das Risiko einer postoperativen kognitiven Dysfunktion insbesondere bei älteren Patienten mit schweren Begleiterkrankungen (ASA > II) reduziert [4]. In einer weiteren Studie wurde beobachtet, dass Patienten, die während einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mit Remimazolam behandelt wurden, im Vergleich zu Midazolam eine frühere Wiederherstellung der kognitiven Funktionen erreichten, wie durch alle bewerteten kognitiven Parameter belegt [112]. Darüber hinaus deuten aktuelle Studien darauf hin, dass Remimazolam das Potenzial besitzt, die Inzidenz kognitiver Beeinträchtigungen wie postoperative kognitive Dysfunktion zu verringern, möglicherweise durch Mechanismen, die mit einer reduzierten Neuroinflammation assoziiert sind [120].

Die Verfügbarkeit eines spezifischen Antidots stellt einen entscheidenden Sicherheitsvorteil von Remimazolam gegenüber Propofol dar, für das keine solche Option existiert [88]. Während Midazolam durch Flumazenil antagonisiert werden kann, erfordert dessen Anwendung aufgrund des Risikos einer erneuten Sedierung eine engmaschige Überwachung [91]. Im Gegensatz dazu minimieren die vergleichbaren Halbwertszeiten von Remimazolam und Flumazenil das Risiko einer erneuten Sedierung [32; 121]. Die schnelle Aufhebung der Wirkung von Remimazolam durch Flumazenil bietet klare klinische Vorteile, insbesondere in

Notfallsituationen. In 2 dokumentierten Fällen, in denen während einer Bronchoskopie ein Pneumothorax diagnostiziert werden musste, wurde Flumazenil verabreicht, wodurch die Patienten innerhalb einer Minute das volle Bewusstsein wiedererlangten und auf diagnostische Fragen reagieren konnten. Dies war ein entscheidender Schritt zur Bestätigung der Diagnose [70]. Darüber hinaus weist Remimazolam keine der Kontraindikationen auf, die mit Propofol assoziiert sind, wie beispielsweise bei Patienten mit Soja- oder Eiallergien sowie Epilepsie. Damit stellt es eine sichere und effektive Alternative für diese Patientengruppen dar [32; 89].

Untersuchungen haben gezeigt, dass Remimazolam im Vergleich zu anderen Sedativa nur minimale Auswirkungen auf das respiratorische und kardiovaskuläre System aufweist, was wesentlich zu seinem günstigen Sicherheitsprofil beiträgt. Vergleichende Analysen belegen, dass Remimazolam die Inzidenz von Atemdepression, Hypoxämie, Bradykardie, Schmerzen an der Injektionsstelle und Schwindel signifikant reduziert [122]. Darüber hinaus ermöglicht Remimazolam durch seine schnelle Erholungszeit und die Möglichkeit der reversiblen Sedierung eine Verkürzung der Entlassungszeiten. Diese Eigenschaften machen es zu einer geeigneten Option für Eingriffe wie Endoskopien, selbst in Settings, in denen kein Anästhesist verfügbar ist [20].

Klinische Anwendungen und Vielseitigkeit

Remimazolam hat sich als sicheres und wirksames Sedativum für den Einsatz in Notfallsituationen bewährt und kann von geschulten Ärzten ohne anästhesiologische Facharztausbildung sicher verabreicht werden. Sein schneller Wirkungseintritt, die kurze Erholungszeit und die vorhersagbare Pharmakokinetik machen es besonders geeignet für zeitkritische Interventionen. Darüber hinaus erweitert die Möglichkeit, dass auch andere medizinische Fachkräfte Remimazolam sicher anwenden können, seinen klinischen Nutzen erheblich [122]. Erste Studien weisen zudem darauf hin, dass Remimazolam im Vergleich zu Propofol potenziell die Kosten für endoskopische Eingriffe senken kann [113].

Über die Notfallversorgung hinaus zeigt Remimazolam ebenfalls aufgrund seines schnellen Wirkungseintritts, seiner zuverlässigen Clearance und seines geringen Akkumulationsrisikos ein vielversprechendes Potenzial für den Einsatz bei kritisch kranken Patienten sowie bei Eingriffen auf der Intensivstation [123]. Des Weiteren wurde Remimazolam als effektiv und sicher für diagnostische und therapeutische kardiovaskuläre Eingriffe eingesetzt [124; 125]. Zudem wurde bei Patienten, die während Herzoperationen mit Remimazolam sediert wurden, keine signifikanten hämodynamischen oder respiratorischen Nebenwirkungen beobachtet [124]. Remimazolam wurde auch erfolgreich bei Hochrisikopatienten als Sedativum eingesetzt, darunter ältere Patienten, die sich gastrointestinalen Endoskopien oder Bronchoskopien unterzogen. Dabei traten im Vergleich zu Propofol weniger hämodynamische und respiratorische Komplikationen auf [126]. Selbst bei vergleichbarer Sedierungstiefe wie mit Propofol wurden bei älteren Patienten während der Durchführung von Gastroskopien weniger unerwünschte Ereignisse berichtet [127]. Remimazolam erwies sich ebenfalls bei der Durchführung einer Gastroskopie bei Patienten mit Leberzirrhose als sicher. In diesem Rahmen wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet [128]. Im Vergleich zu Midazolam bietet Remimazolam ebenfalls Vorteile hinsichtlich der Wirkungsdauer, der

Wiederherstellung der kognitiven Funktion und eines günstigeren Wechselwirkungsprofils mit anderen Arzneimitteln. Zusätzlich zeichnet es sich durch eine kürzere Halbwertszeit und ein geringeres Verteilungsvolumen aus, was seine Anwendung in verschiedenen klinischen Szenarien weiter unterstützt [129].

Remimazolam als alternatives und sicheres Sedativum für Hochrisikopatienten

Die vorliegenden Daten zeigen, dass Remimazolam eine bedeutsame Erweiterung des therapeutischen Spektrums in der prozeduralen Sedierung darstellt. Besonders hervorzuheben ist der klinische Nutzen bei Hochrisikopatienten, einschließlich solcher mit ASA-Klassifikation > II, älteren Patienten sowie Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten oder OSA [3; 5; 57].

Remimazolam zeichnet sich durch einen schnellen Wirkungseintritt und ein vorhersehbares Erholungsprofil aus, wodurch es den Bedarf an einer effektiven und effizienten Sedierung in zeitkritischen Umgebungen, wie beispielsweise bei Endoskopie, erfüllt. Es stellt eine wirksame Alternative zu herkömmlichen Sedativa wie Midazolam und Propofol dar, die mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse assoziiert sind [21; 87; 88]. Ein weiterer Vorteil von Remimazolam ist die Verfügbarkeit eines spezifischen Antagonisten, der insbesondere bei vulnerablen Patientengruppen mit einem erhöhten Risiko für sedierungsbedingte Komplikationen von Bedeutung ist.

Remimazolam kann aufgrund seines günstigen Sicherheitsprofils auch von Nicht-Anästhesisten sicher verabreicht werden. Dies trägt dazu bei, die Belastung der Gesundheitssysteme angesichts des zunehmenden Personalmangels und der steigenden Nachfrage nach Sedierungen für diagnostische und therapeutische Eingriffe zu reduzieren [87; 88]. Darüber hinaus hat sich Remimazolam als kosteneffiziente Alternative zu Propofol und Midazolam bei der Sedierung während endoskopischer Eingriffe gezeigt. Im Vergleich zu Midazolam resultieren die primären Kostenvorteile aus der verkürzten Dauer sowohl der Vorbereitungsphase (Zeit bis zum Beginn des Eingriffs) als auch der Erholungsphase (Zeit bis zur vollständigen Wiedererlangung des Bewusstseins nach dem Eingriff). Beim Vergleich mit Propofol hat sich gezeigt, dass die Notwendigkeit der Anwesenheit eines Anästhesisten während der Vorbereitungs- und Eingriffsphase ein entscheidender Faktor für die höheren Gesamtkosten von Propofol ist [113]. Die schnelle Erholung nach der Verabreichung von Remimazolam steigert nicht nur das Patientenaufkommen, sondern verbessert auch die Gesamteffizienz der Eingriffe. Dies ermöglicht es Gesundheitseinrichtungen, eine größere Anzahl von Patienten zu behandeln, ohne dabei Abstriche bei der Sicherheit oder dem Patientenkomfort machen zu müssen.

Remimazolam zeichnet sich durch einzigartige pharmakokinetische Eigenschaften aus, darunter ein schneller Metabolismus und eine minimale Akkumulation. Diese Eigenschaften machen es besonders geeignet für die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und erweitern somit seine Einsatzmöglichkeiten in verschiedenen klinischen Szenarien [130; 131]. Insgesamt repräsentiert Remimazolam einen bedeutenden Fortschritt in der prozeduralen Sedierung, der den wachsenden Anforderungen der modernen

Gesundheitsversorgung gerecht wird. Dabei stehen sowohl die Sicherheit als auch der Komfort der Patienten, insbesondere der Hochrisikogruppe, im Mittelpunkt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Eine prozedurale Sedierung beschreibt die Beruhigung eines Patienten mit einer moderaten Sedierungstiefe, bei der die Schutzreflexe sowie die Kreislauffunktion und die Spontanatmung in den meisten Fällen erhalten bleiben. Sie ist von der deutlich tiefer eingreifenden Allgemeinanästhesie, auch als Vollnarkose bekannt, abzugrenzen. In der Praxis wird eine prozedurale Sedierung hauptsächlich bei der Durchführung von diagnostischen oder therapeutischen Endoskopien genutzt, wobei die therapeutische Anwendung sich über eine Vielzahl von Maßnahmen und Eingriffen, wie verschiedenste (klein-) chirurgische Eingriffe, Biopsien, Fremdkörperentfernung, Myringotomie und (Brand-) Wundbehandlung, erstreckt. Generell werden deutlich mehr diagnostische als therapeutische Endoskopien durchgeführt.

In Deutschland gibt es kein zentrales Register, das die Fallzahlen ambulanter und stationärer endoskopischer Prozeduren zentral erfasst und somit eine grundlegende Datenbasis für die Herleitung der Inzidenz und Prävalenz der Patienten von Remimazolam darstellen könnte. Bislang liegen auch in der wissenschaftlichen Literatur keine konkreten Angaben zur Höhe der Inzidenz und Prävalenz vor, die sämtliche potenziellen Anwendungsgebiete von Remimazolam in einer einzigen Publikation berücksichtigen. Die Herleitung der Patientenzahlen von Remimazolam zur prozeduralen Sedierung erfolgt daher basierend auf dem Operations- und Prozedurenschlüssel-System für den stationären Sektor und einer ausgiebigen, aber nicht abschließende Literaturrecherche zu Fallzahlen insbesondere im ambulanten Sektor.

Basierend auf den für Remimazolam durchgeführten klinischen Studien ist eine Anwendung des Wirkstoffs vor allem in den Bereichen der Broncho- und Koloskopie wahrscheinlich [132-134]. Aus diesen beiden Teilbereichen werden sowohl diagnostische als auch therapeutische Endoskopien im ambulanten und stationären Sektor ermittelt, da diese den wahrscheinlichsten und mengentechnisch größten Versorgungskontext widerspiegeln. Es werden keine Fallzahlen anderer Endoskopie-Arten zum Beispiel aus dem kardiovaskulären Bereich oder sonstigen diagnostischen oder therapeutischen Prozeduren herangezogen, wenngleich ein Einsatz hierbei nicht ausgeschlossen ist.

Eigene Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz wurden auf Basis der dokumentierten Fälle mit Hilfe kaufmännisch gerundeter Zahlen berechnet.

Inzidenz der Erkrankung

Prozedurale Sedierungen bei Erwachsenen werden in Deutschland weder im Operations- und Prozedurenschlüssel-Katalog (OPS) für die Abrechnung von stationären Leitungen noch im Einheitlichen Bewertungsmaßstab-Katalog (EBM) zur Abrechnung von ambulanten Prozeduren gesondert erfasst, da sie ausschließlich in Verbindung mit einer medizinischen Prozedur durchgeführt wird und keine eigenständige Indikation und/oder Erkrankung im eigentlichen Sinne darstellt [135; 136]. Einzig die (Analgo-)Sedierung bei Kindern im stationären Kontext wird unter der OPS-Nummer 8-903 katalogisiert [135]. Remimazolam darf basierend auf seinem Anwendungsgebiet jedoch nur bei Erwachsenen eingesetzt werden, was den Einsatz des vorher genannten OPS-Codes nicht zulässt. Mit Hilfe der OPS-Codes kann nur auf die Häufigkeit einer Prozedur geschlossen werden und nicht spezifisch auf die Häufigkeit oder überhaupt erfolgte Anwendung zum Beispiel eines Sedativums in einer solchen Prozedur, sodass es bei der Verwendung der OPS-Codes zu einer generellen Überschätzung kommen kann. Weiterhin sind mehrfache Kodierungen, auch derselben Prozedur, während eines Aufenthalts und potenziell mehr als einem stationären Aufenthalt eines Patienten pro Jahr möglich. Somit spiegeln die im ersten Schritt hergeleiteten Zahlen keine absoluten Patientenzahlen, sondern eine prozedurenspezifische Fallzahl wider. Unter Berücksichtigung der Art der Anwendung von Remimazolam entspricht diese Fallzahl unter potenzieller Mehrfachzählung von Patienten der erwarteten jährlichen Fallzahl im Anwendungsgebiet der prozeduralen Sedierung.

Für die Ermittlung der Fallzahlen konzentriert sich der Herleitungsansatz, wie vorher beschrieben, auf die Broncho- und Koloskopien. Die größte Einschränkung bei der Ermittlung der Patientenzahlen stellt der vielfältige Einsatz der diagnostischen und therapeutischen Broncho- und Koloskopien und die damit verbundenen Schwierigkeiten bei der Identifikation der sedierungsrelevanten OPS- und EBM -Codes dar. Im Zuge der hier präsentierten Herleitung der Fallzahlen wurde eine Liste mit in Frage kommenden OPS- und EBM-Codes für diese beiden Endoskopie-Arten erstellt, die in den Kodierungsmöglichkeiten möglicherweise nicht abschließend ist und somit eine Unsicherheitsquelle darstellt.

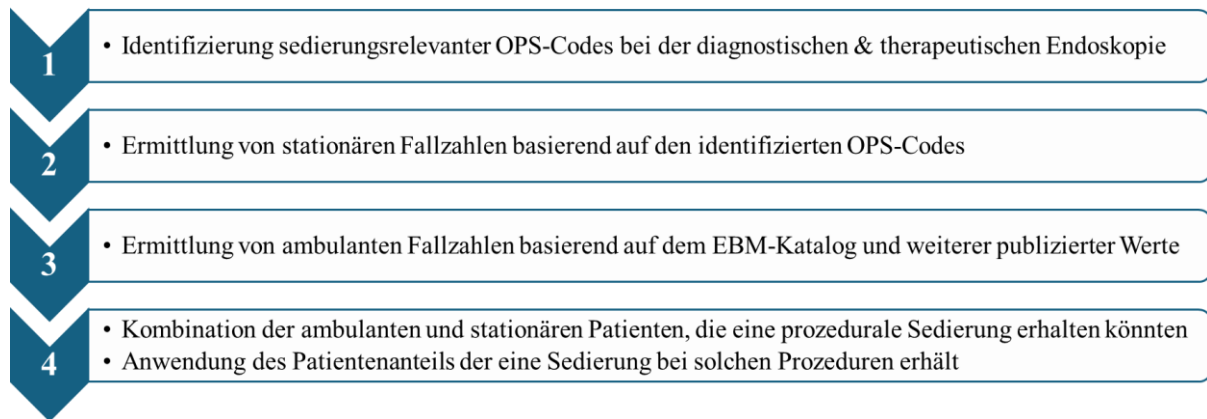


Abbildung 3-1: Vorgehen bei der Herleitung der Inzidenz der prozeduralen Sedierungen in Deutschland

Die Herleitung der Inzidenz der prozeduralen Sedierung in Deutschland kann dennoch gemäß der nach OPS- und EBM-Katalog kodierten beziehungsweise abgerechneten Leistungen näherungsweise erfolgen, auch wenn die vorher beschriebenen Limitationen zu nicht abschließend konkretisierbaren Unsicherheiten führen. Sie basiert auf den in Abbildung 3-1 beschriebenen Schritten und wird im Folgenden näher erläutert. Die detaillierten Berechnungen zur Epidemiologie sind der zugrunde liegenden Excel-Tabelle zu entnehmen [137].

Schritt 1

Für die Herleitung der Fallzahlen werden die diagnostischen und therapeutischen Endoskopien im stationären Sektor herausgearbeitet, wobei die diagnostischen Prozeduren prozentual häufiger durchgeführt werden als therapeutische Endoskopien. In den klinischen Phase III Studien zu Remimazolam, CNS7056-004, CNS7056-006, CNS7056-008 und CNS7056-015, wurden Koloskopien und Bronchoskopien eingeschlossen, die zu denen am häufigsten durchgeführten Prozeduren insgesamt zählen [132-134].

Tabelle 3-6: OPS-Codes für diagnostische Endoskopien von Interesse für die Jahre 2022 - 2024

Code	Prozedur	OPS-Code Gruppe
1-620	Diagnostische Tracheobronchoskopie	Tracheobronchoskopie
1-650	Diagnostische Koloskopie	Koloskopie
Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden. Quelle: OPS-Katalog des Jahres 2024 [138]		

Die Zuordnung der Prozeduren zum entsprechenden OPS-Code erfolgt nach dem 4-Steller des Codes, da die Darstellung der Statistik auf die letzte kodierbare Endstelle 2022 eingestellt wurde und die detaillierte Datenbasis letztmalig für das Jahr 2021 zur Verfügung stand. Für die weiteren Schritte der Herleitung werden die endoskopischen Verfahren nach ihrer

übergeordneten Nummer gruppiert, wodurch schlussendlich die zwei angegebenen OPS-Code Gruppen übrigbleiben.

Hinsichtlich der therapeutischen Endoskopien ist von einem deutlich heterogeneren Bild als bei den diagnostischen Endoskopien auszugehen, da es eine Vielzahl an unterschiedlichsten Prozeduren gibt, die endoskopisch und wahlweise unter Sedierung durchgeführt werden können. Für die weitere Herleitung der Fallzahlen wurden den vorher gebildeten OPS-Code Gruppen mögliche therapeutische Prozeduren zugeordnet. Basierend auf der Publikation von Meining *et al.* wurden die OPS-Codes für die Koloskopien erfasst [139]. Mögliche OPS-Codes für die therapeutischen Tracheobronchoskopien wurden mittels einer Handsuche im OPS-Katalog des Jahres 2021 vorgenommen, um so die Vergleichbarkeit zu der genutzten Statistik zu der angegeben Publikation von Meining *et al.* herzustellen [140]. Aktuellere Versionen des OPS-Katalogs als das Jahr 2021 können nicht herangezogen werden, da die fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistiken bis zur kodierbaren Endstelle für das Jahr 2021 das letzte Mal veröffentlicht wurde [141]. So kann ein direkter Zusammenhang der OPS-Codes mit den entsprechenden Fallzahlen letztmalig für die Version des Jahres 2021 gewährleistet werden [139]. Die in der Tabelle 3-7 angegebenen OPS-Codes stellen eine nicht abschließende Liste dar, daher kann es zu einer Unterschätzung der therapeutischen Endoskopien in dem jeweiligen Gebiet kommen. Allerdings ist dieser Einfluss als gering einzuschätzen, da mehr diagnostische als therapeutische Endoskopien durchgeführt werden und alle gängigen therapeutischen Verfahren abgebildet sind.

Tabelle 3-7: OPS-Codes für therapeutische Endoskopien für das Jahr 2021 in den definierten OPS-Code Gruppen

OPS-Code Gruppe	OPS-Codes für therapeutische Prozedur
Tracheobronchoskopie	5-314.01,5-314.02,5-314.21,5-314.22,5-319.1,5-319.b,5-320.0,5-320.2,5-320.3,5-320.4,5-320.5,5-320.6,5-320.7,5-322.f,5-322.g,5-322.h,5-323.5,5-323.7,5-324.6,5-324.7,5-324.8,5-324.9,5-333.1,5-334.1,5-334.6,5-334.8,5-339.0,5-339.5,5-339.7,5-339.8,5-339.91,5-339.92,5-339.93, 8-100.4,8-100.5
Koloskopie	5-469.03,5-469.73,5-469.83,5-469.b3,5-469.c3,5-469.d3,5-469.e3,5-469.g3,5-469.h3,5-469.j3,5-469.k3,5-469.m3,5-469.n3,5-469.p3,5-469.q3,5-469.r3,5-469.s3,5-469.x3,5-482.01,5-482.11,5-482.31,5-482.41,5-482.51,5-482.61,5-482.81,5-482.91,5-482.b1,5-482.c1,5-482.d1,5-482.e1,5-482.x1,5-489.0,5-489.1,5-489.2,5-489.b,5-489.c,5-489.d,5-489.e,5-489.g0,5-489.g1,5-489.h0,5-489.h1,5-489.j,5-489.x,5-489.y,8-100.9,8-100.a
Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden. Quelle: OPS-Katalog des Jahres 2021 [140]	

Schritt 2

Zur Berechnung der therapeutischen Endoskopien wurde die Publikation von Meining *et al.* sowie die fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) zu Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum

kodierbaren Endpunkt des Jahres 2021 verwendet [139; 141]. Die Berechnung der Fallzahlen kann nicht auf der aktuellen Version der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik erfolgen, da die Berichterstattung bis zum kodierbaren Endpunkt nach dem Jahr 2021 eingestellt wurde. Es ist daher nicht mehr möglich in den aktuellen Berichten die zwingend benötigte Endstelle zu erfassen, die die genaue Zuordnung der endoskopischen Prozeduren im Bereich der therapeutischen Endoskopien ermöglicht. Die 4-Steller Statistik kann nicht genutzt werden, da diese ausschließlich aus Oberkategorien, die verschiedensten Prozeduren enthalten, aufgebaut ist und es somit deutlich zu einer Überschätzung der Fallzahlen kommen würde. Um die Datenlücke zwischen den Jahren 2021 und 2024 zu schließen wurde beruhend auf dem Jahr 2021 ein Quotient, der das Verhältnis von diagnostischen zu therapeutischen Endoskopien darstellt, errechnet. Dieser Quotient erlaubt die näherungsweise Ermittlung der therapeutischen Endoskopien über das Jahr 2021 hinaus. Mit Hilfe der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik wurde die Anzahl an therapeutischen Endoskopien für das Jahr 2021 basierend auf dem kodierbaren Endpunkt ermittelt. Hierauf aufbauend konnte ein Verhältnis der therapeutischen zu diagnostischen Endoskopien für jede OPS-Code-Gruppe gebildet werden. Die Quotienten für das Jahr 2021 für die jeweilige Gruppe sind der Tabelle 3-8 zu entnehmen. Es bleibt anzumerken, dass bei der retrospektiven Betrachtung der Quotienten seit dem Jahre 2005 in den OPS-Code-Gruppen Koloskopien ein Anstieg der therapeutischen Endoskopien im Vergleich zu den Veränderungen bei den diagnostischen Endoskopien vorliegt. Dies ist einer der Gründe, warum für die Berechnung der aktuellen Fallzahlen für die Jahre 2022 – 2024 ausschließlich der Quotient für das Jahr 2021 verwendet wurde. Des Weiteren stellt 2021 das letzte Jahr dar, für das die fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik bis zum kodierbaren Endpunkt veröffentlicht wurde, somit bietet es den aktuellen Anhaltspunkt. Für die Koloskopien und Tracheobronchoskopien wurden daher ausschließlich die Quotienten für das Jahr 2021 ermittelt, um auf diese Weise eine Vergleichbarkeit mit den therapeutischen endoskopischen Prozeduren herstellen zu können.

Tabelle 3-8: Verhältnis der therapeutischen zu diagnostischen Endoskopien basierend auf der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik bis zum kodierbaren Endpunkt im Jahre 2021

OPS-Code Gruppe	Diagnostische Endoskopien in 2021	Therapeutische Endoskopien in 2021	Quotient der Endoskopien
Tracheobronchoskopien	392 376	43 705	0,113
Koloskopien	780 396	436 410	0,559

Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
 Quelle: Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik bis zum kodierbaren Endpunkt des Jahres 2021 [141]
 Die Berechnungen der Fallzahlen sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Epidemiologie zu entnehmen [137].

Das statistische Bundesamt veröffentlicht jährlich die fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) der Operationen und Prozeduren der vollstationären Patienten und Patienten im Krankenhaus [142; 143]. Basierend auf den Veröffentlichungen der Jahre 2022 – 2024 wurden die Fallzahlen der unter Schritt 1 erläuterten OPS -Codes sowohl für

die diagnostischen Endoskopien extrahiert und um den Anteil, der unter 18-jährigen Patienten bereinigt.

Die ermittelten Quotienten für die therapeutischen Endoskopien wurden anschließend auf die diagnostischen Endoskopien der Jahre 2022 – 2024 angewendet, um die therapeutischen Endoskopien der betreffenden Jahre zu ermitteln [142-144]. Die erhaltenen Fallzahlen sind in der Tabelle 3-9 angegeben.

Schlussendlich wurden die beiden Teilbereiche aus therapeutischen und diagnostischen Endoskopien zu einer Gesamtfallzahl, die alle Patienten im Krankenhaus umfasst, summiert.

Tabelle 3-9: OPS-Code basierte Fallzahlen für Endoskopien in Krankenhäusern in Deutschland

OPS-Code Gruppe	Fallzahl 2022	Fallzahl 2023	Fallzahl 2024	Arithmetisches Mittel der Fallzahlen
Diagnostische Endoskopien				
Tracheo- bronchoskopien	387 513	415 785	426 057	409 785
Koloskopien	544 679	554 188	550 214	549 694
Therapeutische Endoskopien				
Tracheo- bronchoskopien	43 852 (387 513 x 0,113 = 43 852)	47 051 (415 785 x 0,113 = 47 051)	48 213 (426 057 x 0,113 = 48 213)	46 372
Koloskopien	304 593 (544 679 x 0,559 = 304 593)	309 911 (554 188 x 0,559 = 309 911)	307 689 (550 214 x 0,559 = 307 689)	307 398
Gesamtzahl der Fälle mit Patienten im Krankenhaus				
				1 313 248
Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden. Quellen: Fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik der Jahre 2022 – 2024 [142; 143] Die Berechnungen der Fallzahlen sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Epidemiologie zu entnehmen [137].				

Schritt 3

In einem nächsten Schritt werden die ambulanten Fallzahlen basierend auf veröffentlichten Publikationen ermittelt. Hierbei stellen insbesondere die Weißbücher für Gastroenterologie der Jahre 2020/21 und 2023/24 eine fundierte Datenbasis dar, da die dort präsentierten Daten auf einer ausführlichen Analyse der gemäß EBM-Katalog abgerechneten Leitungen der Jahre 2017 und 2021 beruhen [139; 145]. Es zeigt sich, dass sich die Anzahl der ambulant abgerechneten endoskopischen Verfahren außerhalb der Darmkrebs-Früherkennungsuntersuchung im Laufe der Zeit nicht stark verändert. Die Anzahl der Darmkrebs-Früherkennungsuntersuchung hat mit

den Jahren deutlich zugenommen, was auf eine bessere Einbindung in die Versorgung und somit eine höhere Akzeptanz zurückzuführen ist. Im Jahr 2021 wurden 1 981 770 Koloskopien ambulant abgerechnet, was einem Anstieg von knapp 9,4 % im Vergleich zum Datenstand in der vorherigen Veröffentlichung des Weißbuchs im Jahre 2017 entspricht. Hiervon sind ungefähr 558 000 Prozeduren als Darmkrebs-Früherkennungsuntersuchungen gebucht worden, was einem Anteil von 28 % aller ambulanten Koloskopien entspricht und somit einen signifikanten Anteil einnimmt. Es wird davon ausgegangen, dass die angegebenen Fallzahlen sowohl die therapeutischen als auch die diagnostischen Fallzahlen mit einbeziehen, da keine separate Darstellung der einzelnen Zahlen berichtet wird. Da die Weißbücher sich ausschließlich auf den gastroenterologischen Sektor beziehen, gibt es keine Angaben zu den ambulant durchgeführten Bronchoskopien. Eine Herleitung der ambulanten Bronchoskopien wird durch die Publikation von Hautmann *et al.* ermöglicht, da dort eine stationäre Bronchoskopie-Quote von 90 % ermittelt wurde [33].

Tabelle 3-10: Fallzahl ambulante Endoskopien

OPS-Code Gruppe	Ambulante Fallzahlen
Tracheobronchoskopien	45 616 ^a
Koloskopien	1 978 050
<p>Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden. a: Gemäß Hautmann <i>et al.</i> sind 90 % aller Bronchoskopien stationär, daher ergibt sich folgende Rechnung: $456\,157 \times 0,1 = 45\,616$ Quellen: Meining <i>et al.</i> & fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistiken der Jahre 2022 – 2024 [139; 142-144] Die Berechnungen der Fallzahlen sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Epidemiologie zu entnehmen [137].</p>	

Schritt 4

Zur Ermittlung der vollständigen Fallzahl der prozeduralen Sedierung für Kolo- und Tracheobronchoskopien in Deutschland werden nun die ambulanten Fälle mit den Fällen im Krankenhaus kombiniert und so die Gesamtzahl gebildet. Diese stellt die Anzahl aller möglichen kolo- und tracheobronchoskopischen Prozeduren dar, bei denen eine prozedurale Sedierung zum Einsatz kommen könnte.

Tabelle 3-11: Gesamtanzahl endoskopischer Prozeduren inklusive der Berücksichtigung der Sedierungsrate

OPS-Code Gruppe	Fallzahl im Krankenhaus	Ambulante Fallzahlen	Gesamtanzahl der endoskopischen Prozeduren	Anteil an prozeduralen Sedierungen	Gesamtzahl der endoskopischen Prozeduren mit prozeduraler Sedierung
Tracheobronchoskopien	456 157	45 616	501 773	95 % ^a	476 684
Koloskopien	857 091	1 978 050	2 838 861	86,6 ^b – 91 % ^c	2 458 454 – 2 583 364
Gesamt			3 340 634		2 935 138 – 3 060 048

Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.
a: Laut Gaisl *et al.* [146]
b: Laut Triantafyllou *et al.* [147]
c: Laut Riphhaus *et al.* [148]
Die Berechnungen der Fallzahlen sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Epidemiologie zu entnehmen [137].

Da nicht bei jeder Prozedur, bei der eine Sedierung vorgenommen werden könnte, diese auch durchgeführt wird, lässt sich für jede Gruppe von endoskopischen Prozeduren ein Anteil, bei dem die Sedierung auch schlussendlich durchgeführt wird, definieren. Insgesamt ist anzumerken, dass die Rate der Prozeduren ohne Sedierung im Laufe der Jahre immer weiter zurückgeht und es einen eindeutigen Trend zu einer fast vollständig angewendeten Sedierung gibt. Dies wird in den aktuellen Leitlinien im Bereich Sedierung in der Gastroenterologie und der Sicherheit der diagnostischen flexiblen Bronchoskopie bei Erwachsenen durch die Empfehlung, eine Sedierung in jedem zulässigen Fall anzubieten, unterstützt [23; 56]. In diesen beiden Leitlinien gibt es eine starke Konsensempfehlung, die sich für eine hohe Sedierungsquote ausspricht. Die Rate der Anwendung einer prozeduralen Sedierung liegt je nach Prozedur bei 76,6 bis 95 % [146-148]. Insgesamt zeigt sich die höchste Sedierungsquote bei den Bronchoskopien, was wiederum den Erwartungen entspricht, da es sich hierbei um das Verfahren mit der größten Beeinträchtigung für die Patienten handelt. Da die Durchführung einer Endoskopie im ambulanten und stationären Sektor vergleichbar ist, wird davon ausgegangen, dass sich die Sedierungsraten in den beiden Sektoren ähnlich verhalten. Eine strikte Trennung der Sedierungsrate ist daher nicht explizit notwendig.

Unter Berücksichtigung der Sedierungsquoten der einzelnen OPS-Code-Gruppen ergibt sich eine Fallzahl von 2 935 138 – 3 060 048 Fälle prozeduraler Sedierungen bei Erwachsenen pro Jahr, wenn man die auf Kolo- und Tracheobronchoskopien zugrunde gelegte Restriktion der Prozeduren im Anwendungsgebiet heranzieht. Dies entspricht einer Inzidenz bezogen auf den aktuellen Bevölkerungsstand von Deutschland von 83 517 030 Personen von 3 515 – 3 664 Fällen / 100 000 Personen [149].

Es bleibt allerdings festzuhalten, dass diese Inzidenz basierend auf dem Anwendungsgebiet nicht der hochspezialisierte Subpopulation von Remimazolam entspricht und daher nur einen theoretischen Wert darstellt, der in der realen Versorgungslandschaft in keiner Weise erreicht werden wird. Eine deutlich differenzierte Betrachtungsweise unter Berücksichtigung einer Vielzahl von Faktoren, wie der ASA oder Komorbidität, ist daher zwingend vonnöten.

Prävalenz der Erkrankung

Auf Grund des Anwendungsgebietes von Remimazolam unterscheidet sich die Prävalenz nicht von der Inzidenz, sodass die Prävalenz nicht eigenständig ermittelt wird. Die Prävalenz ist definiert als Häufigkeit einer Erkrankung, eines Symptoms oder das Zutreffen einer Indikation in der Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Da Remimazolam zur prozeduralen Sedierung nur für die Länge einer einzelnen abgegrenzten Prozedur zum Beispiel eines endoskopischen Verfahrens angewendet wird und kein Fortbestehen des Einsatzes von Remimazolam nach Beendigung der Prozedur erfolgt, ist die Inzidenz (Anzahl der Neuerkrankungen in der Bevölkerung innerhalb eines Jahres) gleichzusetzen mit der Prävalenz (Anzahl der Erkrankungen in der Bevölkerung innerhalb eines Jahres).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV-Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Remimazolam (Gemäß Anwendungsgebiet)	2 935 624 – 3 060 900 Fälle Unsicherheitsspanne kann nicht konkretisiert werden	2 618 284 – 2 730 017 Fälle Unsicherheitsspanne kann nicht konkretisiert werden
Remimazolam (Gemäß der hoch-spezialisierten Subpopulation)	24 220 – 258 903 Patienten	21 602 – 230 916 Patienten
Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden. Die Berechnungen der Fallzahlen sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Epidemiologie zu entnehmen [137].		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Auf Grund der vorteilhaften pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Remimazolam bietet sich die Anwendung zur prozeduralen Sedierung insbesondere für Patienten, die zum Beispiel einen schlechten Allgemeinzustand (angegeben durch die ASA), verschiedene Komorbiditäten (bspw. CVD oder OSA) oder eine hohes Alter aufweisen. Entgegen der hohen Fallzahl an prozeduralen Sedierungen pro Jahr in Deutschland wird die in Frage kommende Subpopulation von Remimazolam nur einen geringen Anteil davon darstellen, bestehend aus hoch spezialisierten Fällen. Remimazolam wird aufgrund seiner wirkstoffbezogenen Eigenschaften voraussichtlich vor allem bei den Patienten, die die vorher beschriebenen Charakteristika aufweisen, zum Einsatz kommen. Bei der Charakterisierung der Subpopulation von Remimazolam werden die ASA sowie mögliche CVD und eine vorliegende obstruktive Schlafapnoe berücksichtigt. Im Gegensatz dazu wird das Alter der Patienten nicht näher in die Herleitung mit einbezogen, da auf Grund der Altersabhängigkeit der drei bestimmenden Faktoren, ASA sowie das Vorliegen einer CVD und einer obstruktiven Schlafapnoe, ein zu großes Verzerrungspotential entstehen würde. Alle drei Faktoren werden durch das Alter maßgeblich beeinflusst, sodass am Ende nicht mehr sicher festgestellt werden kann, wie sich das alleinige Alter auf die Verteilung der Patienten in der in Frage kommenden Subpopulation auswirkt. Im Gegensatz zu den Risikopatienten kann der überwiegende Anteil der Patienten adäquat mit den etablierten Therapieoptionen behandelt werden und ist daher

nicht explizit in die Subpopulation von Remimazolam einzubeziehen. Bei der Herleitung der Patientenzahlen in der Hochrisiko-Patientengruppe wird keine Unterscheidung zwischen dem ambulanten und stationären Sektor vorgenommen, da sich in der Literatur kein klares Ungleichgewicht bei der Verteilung der Patienten nach den ASA-Klassen zwischen den beiden Sektoren zeigt.

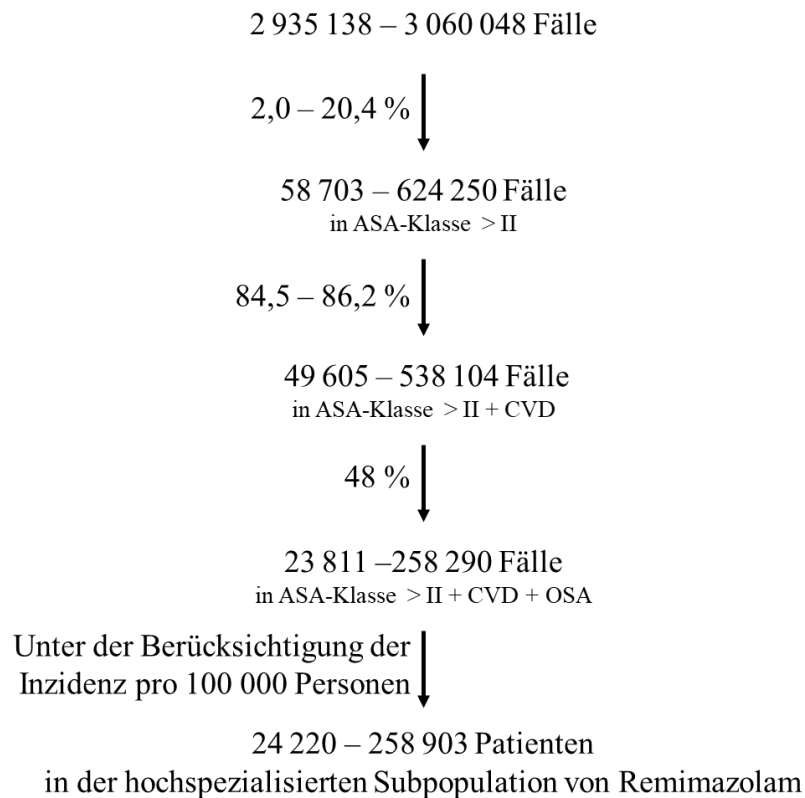


Abbildung 3-2: Herleitung der hochspezialisierten Subpopulation von Remimazolam
CVD: Kardiovaskuläre Erkrankung; OSA: Obstruktive Schlafapnoe

Die detaillierten Berechnungen zur Epidemiologie sind der zugrunde liegenden Excel-Tabelle zu entnehmen [137].

ASA- Klassifizierung

Da die ASA-Klassifizierung der Patienten ein zentrales Charakteristikum der Subpopulation von Remimazolam darstellt, wurde eine orientierende Literaturrecherche zu ASA-Klassen Verteilung in der Population gemäß dem Anwendungsgebiet durchgeführt. Es wurden acht Publikationen identifiziert, mit deren Hilfe die prozentuale Verteilung der ASA-Klassen bei Patienten, die eine endoskopische Maßnahme erhalten, ermittelt werden kann. Es ist hierbei anzumerken, dass die ASA-Klassen nicht einzeln betrachtet werden, sondern die Patienten in die Gruppen $ASA \leq II$ und $ASA > II$ unterteilt werden, somit ergibt sich für die Patienten mit $ASA > II$ ein Anteilbereich von 2,0 – 20,4 % bezogen auf alle Patienten, die eine prozedurale Sedierung für eine endoskopische Prozedur erhalten haben [150-157]. Auffällig ist, dass die meisten Studien einen Anteil von ungefähr 10 % der Patienten mit $ASA > II$ berichten. Dieser

eingrenzbarer Bereich stellt mit hoher Wahrscheinlichkeit den tatsächlichen Anteil der Patienten dar, aber für die weitere Betrachtung wird die gesamte Spanne der ASA > II Patienten verwendet, da keine abschließenden Hinweise zur Bestätigung der vorherigen Beobachtung identifiziert werden konnten. Bei dieser Einteilung der Kategorien bleibt anzumerken, dass in der Kategorie ASA > II die ASA III, IV, V und VI inkludiert sind. Für die Anwendung von Remimazolam sind aber insbesondere die ASA III und IV von Bedeutung, da diese den Hauptanteil aller Patienten mit der ASA > II abbilden und zu der Subpopulation, die am meisten von Remimazolam profitieren können, gehören. Die ASA VI (Patienten, die ohne eine Operation versterben würden) und V (Patienten, die Hirntod sind) kommen in der Versorgungsrealität nur sehr vereinzelt vor, sodass sie auch in den Publikationen und den Registern in der Regel gar nicht erst miteingefasst wird und für die weiteren Berechnungen keine Rolle spielen.

Tabelle 3-13: Zur Bestimmung des ASA > II Anteils genutzte Literatur

Anteil ASA > II	Jahr	Besonderheit	Quelle
2,0 %	2015	Japan / stationär / nur 100 Patienten an einem Zentrum	[150]
5,7 %	2015	Dänemark / Sektorenverteilung nicht ersichtlich	[152]
10,2 %	2007	USA / vor allem ambulante Patienten	[156]
10,3 %	2013	USA / ambulante und stationäre Patienten	[151]
11,4 %	2015	Israel / nur ambulante Patienten	[155]
12,0 %	2021	USA / vor allem ambulante Patienten	[153]
13,7 %	2017	USA / vor allem ambulante Patienten	[154]
20,4 %	2023	Österreich / nur stationäre Patienten	[157]
Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.			

Unter Berücksichtigung der in

Tabelle 3-13 dargestellten Anteilen von ASA > II Patienten ergibt sich eine Spanne von 58 703 – 624 250 Fälle prozeduraler Sedierung in Deutschland pro Jahr.

ASA-Klassifizierung + kardiovaskuläre Erkrankung

Patienten der ASA > II, die zusätzlich an einer CVD leiden, profitieren besonders von den Vorteilen von Remimazolam, wie einer höheren hämodynamischen Stabilität und einer besseren Kontrollierbarkeit. Basierend auf zwei identifizierten Studien, die die jeweilige ASA-Klasse eines Patienten mit möglichen Komorbiditäten verbindet, konnten diese beiden Patientenparameter miteinander kombiniert werden [158; 159]. Es ist hierbei anzumerken, dass die in den Studien eingeschlossenen Patienten für Operationen stationär aufgenommen wurden und alle Patienten eine Allgemeinanästhesie oder lokale Anästhesie erhalten haben. Ein Übertrag auf die prozedurale Sedierung sollte dennoch möglich sein, da in beiden Studien der Zusammenhang zwischen der ASA-Klasse und den Komorbiditäten direkt und unabhängig von der Art der Anästhesie hergestellt wird. Laut der Studien leiden 84,5 – 86,2 % aller ASA > II

Patienten ebenfalls an einer CVD. Dieser hohe Schnitt erscheint angesichts der im Rahmen der ASA-Klassifizierung genutzten Definitionen der jeweiligen Klassen sehr wahrscheinlich, dass Patienten mit ASA III oder höher in den meisten Fällen an einer chronischen Erkrankung verschiedenster Ursachen leiden. Betrachtet man nun den für die Versorgungsrealität ausschlaggebenden Anteil der ASA > II Patienten, die ebenfalls an einer CVD leiden, ergibt sich eine Spanne von 49 605 – 538 104 Fälle prozeduraler Sedierung pro Jahr in Deutschland.

ASA-Klassifizierung + CVD + obstruktive Schlafapnoe

Patienten, die besonders unter den möglichen negativen Effekten einer prozeduralen Sedierung leiden, sind des Weiteren Patienten, die an einer obstruktiven Schlafapnoe leiden. Diese zählen somit zur Risikogruppe, die die Subpopulation von Remimazolam darstellt. Einer ausführlichen Übersichtsarbeit zufolge leiden ungefähr 48 % aller CVD Patienten an einer obstruktiven Schlafapnoe [160]. Dieser Anteil kann auf den vorher berechneten Anteil aller prozeduralen Sedierungen angewendet werden, da es sich hierbei um den Patientenanteil handelt, der sowohl eine hohe ASA-Klasse als auch eine CVD hat und somit eine direkte Korrelation der Patientencharakteristika zulässt. Der zu Anfang beschriebene hochspezialisierte Fallanteil beträgt schlussendlich eine Spanne von 23 811 – 258 290 Fälle prozeduraler Sedierungen pro Jahr bei Patienten mit ASA > II, einer CVD und einer obstruktiven Schlafapnoe. Dies entspricht einer Inzidenz, bezogen auf den aktuellen Bevölkerungsstand Deutschlands von 83 517 030 Personen von 29 – 310 Fällen / 100 000 Personen und gleichzeitig einem Anteil an allen prozeduralen Sedierungen pro Jahr in Deutschland von 0,8 – 8,4 % [149].

Die Spanne von 24 220 – 258 903 prozeduralen Sedierungen pro Jahr entspricht unter Berücksichtigung der gegebenen Versorgungsrealität und der Inzidenz pro 100 000 Personen schlussendlich der Patientenzahl der Subpopulation von Remimazolam.

Tabelle 3-14: Vergleich Fallzahlen gemäß Anwendungsgebiet und der Subpopulation

	Gesamte Fallzahl pro Jahr	Inzidenz
Gemäß Anwendungsgebiet	2 935 138 – 3 060 048 Fälle	3 515 – 3 664 Fälle / 100 000 Personen
Remimazolam Subpopulation	23 811 – 258 290 Fälle	29 – 310 Fälle / 100 000 Personen
Die Berechnungen der Fallzahlen sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Epidemiologie zu entnehmen [137].		

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es ist davon auszugehen, dass das Patientenpotential in den nächsten fünf Jahren leicht ansteigt im Verhältnis zum heutigen Stand. Die Bevölkerungsentwicklung wird einer moderaten Vorhersage des statistischen Bundesamtes über die nächsten fünf Jahre um ungefähr 2 %

zunehmen [161]. Ein wichtiger Punkt, den es bei der Bevölkerungsentwicklung weiterhin zu beachten gilt, ist die insgesamt alternde Bevölkerung in Deutschland. Auch hier nimmt einer moderaten Vorhersage des statistischen Bundesamtes zufolge der Anteil der Bevölkerung über 67 Jahre im Zeitraum von 2021 bis 2030 um 2,3 % zu [7]. Dies ist insofern von Bedeutung, als dass die ASA-Klassifizierung in der Regel mit steigendem Alter auch ansteigt und es zu einer überproportionalen Erhöhung des Anteils der Patienten mit ASA > II kommen kann. Es wird allgemein davon ausgegangen, dass die Anzahl an ASA > II Patienten ansteigt, da der Anteil an zum Beispiel CVD und das Alter der Bevölkerung sich sukzessive erhöht. Beide Parameter würden zu einem größeren prozentualen Anteil der Hochrisiko-Patienten führen und somit das Patientenpotential für Remimazolam erhöhen. Basierend auf den Ergebnissen der Publikation von Meining *et al.* ist davon auszugehen, dass die Anzahl der endoskopischen Prozeduren in den nächsten Jahren stetig ansteigt [162]. Dieser Anstieg lässt sich am besten an der steigenden Anzahl an Darmkrebs-Vorsorgeuntersuchungen erkennen, die im 5 Jahres Zeitraum von 2017 bis 2021 von 467 000 auf 558 000 um ~15 % angestiegen sind [139]. Die Entwicklung der absoluten Fallzahlen ist jedoch quantitativ nicht abbildbar, da der Bereich des Vorsorgescreening und der sich ergebenden Fallzahlen diversen Dynamiken unterliegt, die nicht vollumfänglich abzubilden sind. Ein aus der vorherigen Darstellung abgeleiteter Anstieg von ungefähr 3 % der Fallzahlen pro Jahr ist somit denkbar, aber nicht gesichert. Neben den beschriebenen Faktoren existieren weitere einflussreiche Parameter, wie mögliche Änderung im rechtsmedizinischen Bereich oder das mögliche Auftreten einer pandemischen Situation. Zusätzlich besteht seit längerer Zeit in Deutschland das Bestreben die Ambulantisierung von diversen Prozeduren zu denen auch endoskopische Eingriffe, die eine prozedurale Sedierung benötigen könnten, voranzutreiben. Dies wird vor allem durch die Schaffung von sogenannten Hybrid-DRGs beschleunigt. Da der Effekt der Hybrid-DRGs jedoch zum jetzigen Zeitpunkt insbesondere auf die Anzahl der prozeduralen Sedierung sowohl bezogen auf die Gesamtpopulation als auch auf die hochspezialisierte Subpopulation sich nicht abbilden lässt, sind quantifizierbare Vorhersagen nicht möglich. Die vorher genannten Vorgänge können sich auf das Operationsgeschehen auswirken und somit auch die Anzahl an prozeduralen Sedierungen in Deutschland beeinflussen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine Erhöhung der Anzahl der Patienten in der Subpopulation über die nächsten 5 Jahre denkbar ist. In diesem Fall liegt jedoch eine Reihe an höchst einflussreichen Parametern, die nicht alle in Gänze beziffert werden können, vor, sodass eine genaue Vorhersage der Inzidenz über die nächsten fünf Jahre nicht möglich ist.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Remimazolam (Gemäß der hochspezialisierten Subpopulation)	Prozedurale Sedierung bei erwachsenen Hochrisiko-Patienten	Nicht belegt	21 602 – 230 916 Patienten
Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die im Versorgungskontext wichtige hochspezialisierte Subpopulation von Remimazolam (Byfavo®), die der in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl gesetzlich versicherter Patienten entspricht, wird ein nicht belegter Zusatznutzen im Sinne der Verfahrensordnung des G-BA beansprucht. Bei der hochspezialisierten Subpopulation handelt es sich um Hochrisiko-Patienten, die eine ASA > II Klassifizierung erhalten und zusätzlich an einer CVD und einer obstruktiven Schlafapnoe leiden und eine prozedurale Sedierung erhalten müssen. Remimazolam stellt trotz des nicht belegten Zusatznutzens eine wichtige zusätzliche Therapieoption für Hochrisiko-Patienten dar, die mit den bestehenden Therapieoptionen nur bedingt versorgt werden können. Diese Vorteile, wie zum Beispiel die schnellere Erholung nach einer Prozedur, konnten für Remimazolam im Rahmen der klinischen Phase III-Studien in der hochspezialisierten Subpopulation gegenüber einer Sedierung mit Midazolam gezeigt werden. Der nicht belegte Zusatznutzen leitet sich nicht von der Wertigkeit und Wichtigkeit von Remimazolam für die beschriebene Subpopulation ab, sondern ist lediglich auf verfahrenstechnische formale Gründe, wie Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, zurückzuführen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte

orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Um relevante Quellen zu identifizieren, wurde eine unabhängige Literaturrecherche auf verschiedenen Suchportalen (z. B. MEDLINE über PubMed, Google Scholar) durchgeführt. Weitere relevante Quellen wurden mithilfe eines hierarchischen Ansatzes ermittelt. Die entsprechenden Referenzen sind nachfolgend aufgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Benzoni, T., Agarwal, A. & Cascella, M. 2025. Procedural Sedation. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
2. Sheta, S. A. 2010. Procedural sedation analgesia. *Saudi J Anaesth*, 4, 11–6.
3. American Society of Anesthesiologists 2020. Statement on ASA Physical Status Classification System. <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-asa-physical-status-classification-system>.
4. Breugelmans, T., De Buck, F. & Van de Velde, M. 2024. Procedural sedation in the elderly: a narrative review. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 75, 171–82.
5. 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. 2018. European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *Eur J Anaesthesiol*, 35, 6–24.

6. Saunders, R., Davis, J. A., Kranke, P., Weissbrod, R., Whitaker, D. K. & Lightdale, J. R. 2018. Clinical and economic burden of procedural sedation-related adverse events and their outcomes: analysis from five countries. *Ther Clin Risk Manag*, 14, 393–401.
7. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/variante-1-2-3-altersgruppen.html>.
8. Olotu, C., Weimann, A., Bahrs, C., Schwenk, W., Scherer, M. & Kiefmann, R. 2019. The Perioperative Care of Older Patients. *Dtsch Arztebl Int*, 116, 63–9.
9. Rieder, L. & Schoder, J. 2025. Strategies for Successful Hospital-Based Outpatient Care: Insights from Switzerland and Germany. *Hospitals*, 2, 13.
10. Bundesministerium für Gesundheit 2024. Bundesgesetzblatt Gesetz zur Verbesserung der Versorgungsqualität im Krankenhaus und zur Reform der Vergütungsstrukturen. *Krankenhausversorgungsverbesserungsgesetz* – *KHVVG*. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/detail/krankenhausversorgungsverbesserungsgesetz-khvvg.html>.
11. South West Anaesthetic Research Matrix 2015. Sedation practice in six acute hospitals - a snapshot survey. *Anaesthesia*, 70, 407–15.
12. Young, B., Bedford, L., Kendrick, D., Vedhara, K., Robertson, J. F. R. & das Nair, R. 2018. Factors influencing the decision to attend screening for cancer in the UK: a meta-ethnography of qualitative research. *J Public Health (Oxf)*, 40, 315–39.
13. Anttila, A., Lönnberg, S., Ponti, A., Suonio, E., Villain, P., Coebergh, J. W. & von Karsa, L. 2015. Towards better implementation of cancer screening in Europe through improved monitoring and evaluation and greater engagement of cancer registries. *Eur J Cancer*, 51, 241–51.
14. Brenner, H., Stock, C. & Hoffmeister, M. 2014. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ : British Medical Journal*, 348, g2467.
15. Lee, J. K., Jensen, C. D., Levin, T. R., Zauber, A. G., Schottinger, J. E., Quinn, V. P., Udaltsova, N., Zhao, W. K., Fireman, B. H., Quesenberry, C. P., Doubeni, C. A. & Corley, D. A. 2019. Long-term Risk of Colorectal Cancer and Related Deaths After a Colonoscopy With Normal Findings. *JAMA Intern Med*, 179, 153–60.
16. Georgeno, G. L., Shinde, M., Datla, P. K. V., Malleedi, S., Jahagirdar, A., Nagella, S. P., Maria, R. & Singh, S. 2025. Safety and Efficacy of Different Sedation Protocols in Managing Dental Anxiety in Adult Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Pharm Bioallied Sci*, 17, S442–s4.
17. Trevisani, L., Zelante, A. & Sartori, S. 2014. Colonoscopy, pain and fears: Is it an indissoluble trinomial? *World J Gastrointest Endosc*, 6, 227–33.

18. Gürbulak, B., Üçüncü, M. Z., Yardımcı, E., Kırılı, E. & Tüzüner, F. 2018. Impact of anxiety on sedative medication dosage in patients undergoing esophagogastroduodenoscopy. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 13, 192–8.
19. Amornyotin, S. 2013. Sedation-related complications in gastrointestinal endoscopy. *World J Gastrointest Endosc*, 5, 527–33.
20. Whizar-Lugo, V. G.-C., C.; Gastelum-Dagnino, R. 2016. Remimazolam: a new ultra short acting benzodiazepine. *Journal of Anesthesia & Critical Care: Open Access*, 4.
21. Hu, Q., Liu, X., Wen, C., Li, D. & Lei, X. 2022. Remimazolam: An Updated Review of a New Sedative and Anaesthetic. *Drug Des Devel Ther*, 16, 3957–74.
22. Kim, K. M. 2022. Remimazolam: pharmacological characteristics and clinical applications in anesthesiology. *Anesth Pain Med (Seoul)*, 17, 1–11.
23. Wehrmann, T., Riphaut, A., Eckardt, A. J., Klare, P., Kopp, I., von Delius, S., Rosien, U. & Tonner, P. H. 2023. Updated S3 Guideline "Sedation for Gastrointestinal Endoscopy" of the German Society of Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) - June 2023 - AWMF-Register-No. 021/014. *Z Gastroenterol*, 61, e654–e705.
24. Ma, D., Li, L., Han, F., Xu, J. & Zhang, C. 2025. Evaluation of deep sedation effects and respiratory aspects of remimazolam besylate in elderly patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. *Frontiers in Medicine*, Volume 12 - 2025.
25. Chai, B., Guo, J., Xu, Z., Chen, T., Wang, H., Zhu, Z., Zhong, J., Chen, K., Du, J. & Kang, X. 2025. Comparison of the efficacy and safety of remimazolam and propofol for fiberoptic bronchoscopy in older patients: a prospective, randomized controlled study. *BMC Geriatr*, 25, 337.
26. Lin, S., Wei, Y., Zhuo, Y., Que, S., Jin, X., Yao, Y. & Qian, B. 2024. Comparing Cognitive Recovery of Remimazolam versus Propofol in Elderly Patients Undergoing Colonoscopy: A Randomized Controlled Trial. *Clin Interv Aging*, 19, 2133–43.
27. Zafar, A., Koch, M., Weller, L., Tschobur, N., Ihrig, A., Bugaj, T. J., Mayer, G. & Baessler, F. 2025. 'I don't know when it's my turn': reasons for low uptake of cancer-related healthcare services in Germany. *BMC Public Health*, 25, 2505.
28. Starker, A., Buttman-Schweiger, N., Kraywinkel, K. & Kuhnert, R. 2017. The utilization of colonoscopy in Germany. *J Health Monit*, 2, 76–81.
29. Heisser, T., Hoffmeister, M., Tillmanns, H. & Brenner, H. 2022. Impact of demographic changes and screening colonoscopy on long-term projection of incident colorectal cancer cases in Germany: A modelling study. *Lancet Reg Health Eur*, 20, 100451.
30. Xin, Y., Lu, P., Guan, S., Si, S., Sun, R., Xia, W. & Xu, H. 2025. Efficacy and Safety of Remimazolam in Short Endoscopic Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*, 61.

31. Cohen, B., Ruth, L. J. & Preuss, C. V. 2025. Opioid Analgesics. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
32. PAION Pharma GmbH 2024. Byfavo 20 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung - Stand: 07/2024.
33. Hautmann, H., Hetzel, J., Eberhardt, R., Stanzel, F., Wagner, M., Schneider, A., Dirschinger, R. & Poszler, A. 2016. Cross-Sectional Survey on Bronchoscopy in Germany--The Current Status of Clinical Practice. *Pneumologie*, 70, 110–6.
34. American Society of Anesthesiologists 2024. Statement on Continuum of Depth of Sedation: Definition of General Anesthesia and Levels of Sedation/Analgesia.
35. Chernik, D. A., Gillings, D., Laine, H., Hendler, J., Silver, J. M., Davidson, A. B., Schwam, E. M. & Siegel, J. L. 1990. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol*, 10, 244–51.
36. Kim, T. K., Niklewski, P. J., Martin, J. F., Obara, S. & Egan, T. D. 2015. Enhancing a sedation score to include truly noxious stimulation: the Extended Observer's Assessment of Alertness and Sedation (EOAA/S). *Br J Anaesth*, 115, 569–77.
37. Dumonceau, J. M., Riphaus, A., Schreiber, F., Vilmann, P., Beilenhoff, U., Aparicio, J. R., Vargo, J. J., Manolaraki, M., Wientjes, C., Rácz, I., Hassan, C. & Paspatis, G. 2015. Non-anesthesiologist administration of propofol for gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates Guideline--Updated June 2015. *Endoscopy*, 47, 1175–89.
38. Blayney, M. R. 2012. Procedural sedation for adult patients: an overview. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 12, 176–80.
39. Ahmed, I. & Hajouli, S. 2025. Left Heart Cardiac Catheterization. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
40. Mayo Clinic 2025. Cardiac catheterization. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/cardiac-catheterization/about/pac-20384695>.
41. Bangalore, S., Barsness, G. W., Dangas, G. D., Kern, M. J., Rao, S. V., Shore-Lesserson, L., Tamis-Holland, J. E., Cardiology, o. b. o. t. A. H. A. I. C. C. C. o. t. C. o. C., Council on Arteriosclerosis, T., Biology, V., Cardiovascular, C. o., Nursing, S., Surgery, C. o. C., Anesthesia, Lifestyle, C. o. & Health, C. 2021. Evidence-Based Practices in the Cardiac Catheterization Laboratory: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 144, e107–e19.
42. Cleveland Clinic 2023. Endoscopy. <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/25126-endoscopy>.
43. Kochhar, G. S., Gill, A. & Vargo, J. J. 2016. On the Horizon: The Future of Procedural Sedation. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 26, 577–92.

44. Matot, I. & Kramer, M. R. 2000. Sedation in outpatient bronchoscopy. *Respir Med*, 94, 1145–53.
45. Mayo Clinic 2023. Bronchoscopy.
46. NHS 2025. Navigational bronchoscopy. <https://www.selca.nhs.uk/professionals/latest-guidance-and-resources/navigational-bronchoscopy>.
47. NHS 2025. Having a bronchoscopy. <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Patientinformation/Endoscopy/Having-a-bronchoscopy-1736-PIL.pdf>.
48. Poi, P., Chuah, S., Srinivas, P. & Liam, C. 1998. Common fears of patients undergoing bronchoscopy. *European Respiratory Journal*, 11, 1147–9.
49. Brajer-Luftmann, B., Mardas, M., Stelmach-Mardas, M., Lojko, D., Batura-Gabryel, H. & Piorunek, T. 2021. Association between Anxiety, Depressive Symptoms, and Quality of Life in Patients Undergoing Diagnostic Flexible Video Bronchoscopy. *Int J Environ Res Public Health*, 18.
50. NHS 2022. Colonoscopy what happens on the day. <https://www.nhs.uk/tests-and-treatments/colonoscopy/what-happens-on-the-day/>.
51. Mayo Clinic 2024. Colonoscopy. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/colonoscopy/about/pac-20393569>.
52. Bynum, S. A., Davis, J. L., Green, B. L. & Katz, R. V. 2012. Unwillingness to participate in colorectal cancer screening: examining fears, attitudes, and medical mistrust in an ethnically diverse sample of adults 50 years and older. *Am J Health Promot*, 26, 295–300.
53. Mayo Clinic 2024. Upper Endoscopy. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/endoscopy/about/pac-20395197>.
54. NHS 2022. Gastroscopy what happens on the day. <https://www.nhs.uk/tests-and-treatments/gastroscopy/what-happens/>.
55. Shenbagaraj, L., Thomas-Gibson, S., Stebbing, J., Broughton, R., Dron, M., Johnston, D., Shaw, T., Haboubi, H. N. & Green, J. T. 2019. Endoscopy in 2017: a national survey of practice in the UK. *Frontline Gastroenterol*, 10, 7–15.
56. Hübner, R. H. H., J.; Hagemeyer, L. 2025. S2k-Leitlinie Sicherheit der diagnostischen flexiblen Bronchoskopie bei Erwachsenen.
57. Godoroja-Diarto, D., Constantin, A., Moldovan, C., Rusu, E. & Sorbello, M. 2022. Efficacy and Safety of Deep Sedation and Anaesthesia for Complex Endoscopic Procedures-A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)*, 12.
58. García Guzzo, M. E., Fernandez, M. S., Sanchez Novas, D., Salgado, S. S., Terrasa, S. A., Domenech, G. & Tejjido, C. A. 2020. Deep sedation using propofol target-

- controlled infusion for gastrointestinal endoscopic procedures: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol*, 20, 195.
59. VARGO, J. J., HOLUB, J. L., FAIGEL, D. O., LIEBERMAN, D. A. & EISEN, G. M. 2006. Risk factors for cardiopulmonary events during propofol-mediated upper endoscopy and colonoscopy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 24, 955–63.
60. Iber, F. L., Sutberry, M., Rajan Gupta, R. N. & Kruss, D. 1993. Evaluation of complications during and after conscious sedation for endoscopy using pulse oximetry. *Gastrointestinal Endoscopy*, 39, 620–5.
61. Boschung, K., Hetzel, J., Hübner, R. H., Pohl, F., Treml, M., Darwiche, K., Eberhardt, R., Holland, A., Bauer, T., Randerath, W., Windisch, W. & Hagemeyer, L. 2025. [The reality of bronchoscopy care in Germany: a survey by the German Respiratory Society]. *Pneumologie*, 79, 206–15.
62. Kim, S. Y., Moon, C. M., Kim, M. H., Kim, S. E., Jung, H. K., Shim, K. N. & Jung, S. A. 2020. Impacts of age and sedation on cardiocerebrovascular adverse events after diagnostic GI endoscopy: a nationwide population-based study. *Gastrointest Endosc*, 92, 591–602.e16.
63. Olvera Lopez, E., Ballard, B. D. & Jan, A. 2025. Cardiovascular Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
64. Lieberman, D. A., Wuerker, C. K. & Katon, R. M. 1985. Cardiopulmonary risk of esophagogastroduodenoscopy. Role of endoscope diameter and systemic sedation. *Gastroenterology*, 88, 468–72.
65. Fogel, R. B., Malhotra, A. & White, D. P. 2004. Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*, 59, 159–63.
66. Chudziński, K., Szuldrzyński, K., Jankowski, M. & Adamczyk, K. 2025. Current and Emerging Sedation Practices for Colonoscopy: A Narrative Review of Pharmacological Agents, High-Risk Populations, and Safety Considerations. *J Clin Med*, 14.
67. Flores, K., Choi, J., Johnson, K., Jr, D., Harris, H., Forest, D. & Bryan, Y. 2020. Airway complications during gastrointestinal endoscopies using propofol in a rural hospital. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*, 24.
68. Sonnenberg, A. 2016. Sedation in Colonoscopy. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 12, 327–9.
69. Choo, Y. H., Seo, Y. & Oh, H. J. 2023. Deep Sedation in Traumatic Brain Injury Patients. *Korean J Neurotrauma*, 19, 185–94.
70. Luo, C. & Luo, R. Y. 2024. Unexpected Pneumothorax During Painless Flexible Bronchoscopy Under Remimazolam Sedation: Two Case Reports and a Literature Review. *Clin Case Rep*, 12, e9560.

71. Ost, D. E., Ernst, A., Lei, X., Kovitz, K. L., Benzaquen, S., Diaz-Mendoza, J., Greenhill, S., Toth, J., Feller-Kopman, D., Puchalski, J., Baram, D., Karunakara, R., Jimenez, C. A., Filner, J. J., Morice, R. C., Eapen, G. A., Michaud, G. C., Estrada, Y. M. R. M., Rafeq, S., Grosu, H. B., Ray, C., Gilbert, C. R., Yarmus, L. B. & Simoff, M. 2016. Diagnostic Yield and Complications of Bronchoscopy for Peripheral Lung Lesions. Results of the AQUIRE Registry. *Am J Respir Crit Care Med*, 193, 68–77.
72. McKnight, C. L. & Burns, B. 2025. Pneumothorax. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
73. Waddingham, W., Kamran, U., Kumar, B., Trudgill, N. J., Tsiamoulos, Z. P. & Banks, M. 2022. Complications of diagnostic upper Gastrointestinal endoscopy: common and rare - recognition, assessment and management. *BMJ Open Gastroenterol*, 9.
74. Ben-Menachem, T., Decker, G. A., Early, D. S., Evans, J., Fanelli, R. D., Fisher, D. A., Fisher, L., Fukami, N., Hwang, J. H., Ikenberry, S. O., Jain, R., Jue, T. L., Khan, K. M., Krinsky, M. L., Malpas, P. M., Maple, J. T., Sharaf, R. N., Dornitz, J. A. & Cash, B. D. 2012. Adverse events of upper GI endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 76, 707–18.
75. Amornyotin, S. 2013. Sedation and monitoring for gastrointestinal endoscopy. *World J Gastrointest Endosc*, 5, 47–55.
76. Sneyd, J. R., Absalom, A. R., Barends, C. R. M. & Jones, J. B. 2022. Hypotension during propofol sedation for colonoscopy: a retrospective exploratory analysis and meta-analysis. *Br J Anaesth*, 128, 610–22.
77. Ahuja, S., Mascha, E. J., Yang, D., Maheshwari, K., Cohen, B., Khanna, A. K., Ruetzler, K., Turan, A. & Sessler, D. I. 2020. Associations of Intraoperative Radial Arterial Systolic, Diastolic, Mean, and Pulse Pressures with Myocardial and Acute Kidney Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology*, 132, 291–306.
78. Wesselink, E. M., Kappen, T. H., Torn, H. M., Slooter, A. J. C. & van Klei, W. A. 2018. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia*, 121, 706–21.
79. VanValkinburgh, D. & Hashmi, M. F. 2025. Inotropes and Vasopressors. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
80. Daabiss M.A. 2016. British Journal of Medical Practitioners. *Perioperative hypertensive crisis - the anaesthetic implications. A Review of Literature*, 9.
81. Hafeez, Y. & Grossman, S. A. 2025. Sinus Bradycardia. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
82. Gupta, S., Rajesh, D., Kr, S. & Jain, D. 2004. Airway Assessment: Predictors of difficult airway. *Indian J Anaesth*, 49.

83. Facciolongo, N., Patelli, M., Gasparini, S., Lazzari Agli, L., Salio, M., Simonassi, C., Del Prato, B. & Zanoni, P. 2009. Incidence of complications in bronchoscopy. Multicentre prospective study of 20,986 bronchoscopies. *Monaldi Arch Chest Dis*, 71, 8–14.
84. Hsu, Y.-H., Lin, F.-S., Yang, C.-C., Lin, C.-P., Hua, M.-S. & Sun, W.-Z. 2015. Evident cognitive impairments in seemingly recovered patients after midazolam-based light sedation during diagnostic endoscopy. *Journal of the Formosan Medical Association*, 114, 489–97.
85. Xing, X. Z., Gao, Y., Wang, H. J., Qu, S. N., Huang, C. L., Zhang, H., Wang, H., Xiao, Q. L. & Sun, K. L. 2015. Effect of sedation on short-term and long-term outcomes of critically ill patients with acute respiratory insufficiency. *World J Emerg Med*, 6, 147–52.
86. Dossa, F., Megetto, O., Yakubu, M., Zhang, D. D. Q. & Baxter, N. N. 2021. Sedation practices for routine gastrointestinal endoscopy: a systematic review of recommendations. *BMC Gastroenterology*, 21, 22.
87. Pambianco, D. J., Borkett, K. M., Riff, D. S., Winkle, P. J., Schwartz, H. I., Melson, T. I. & Wilhelm-Ogunbiyi, K. 2016. A phase IIb study comparing the safety and efficacy of remimazolam and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 83, 984–92.
88. Pastis, N. J., Yarmus, L. B., Schippers, F., Ostroff, R., Chen, A., Akulian, J., Wahidi, M., Shojaee, S., Tanner, N. T., Callahan, S. P., Feldman, G., Lorch, D. G., Jr., Ndukwu, I., Pritchett, M. A. & Silvestri, G. A. 2019. Safety and Efficacy of Remimazolam Compared With Placebo and Midazolam for Moderate Sedation During Bronchoscopy. *Chest*, 155, 137–46.
89. Baxter Holding B.V. 2019. Propofol Baxter 20 mg/ml Fachinformation - Stand 11/19.
90. Tobias, J. D. & Leder, M. 2011. Procedural sedation: A review of sedative agents, monitoring, and management of complications. *Saudi J Anaesth*, 5, 395–410.
91. B. Braun 2023. Midazolam B. Braun 1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung - Stand 06/2023.
92. Lingamchetty, T. N., Hosseini, S. A., Patel, P. & Saadabadi, A. 2025. Midazolam. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
93. Ratiopharm GmbH 2023. Midazolam-ratiopharm® Fachinformation - Stand 07/2023.
94. Dao, V. A., Schippers, F. & Stöhr, T. 2022. Efficacy of remimazolam versus midazolam for procedural sedation: post hoc integrated analyses of three phase 3 clinical trials. *Endosc Int Open*, 10, E378–e85.
95. Pambianco, D. J. & Cash, B. D. 2016. New horizons for sedation: The ultrashort acting benzodiazepine remimazolam. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, 18, 22–8.

96. Greenblatt, D. J., Abernethy, D. R., Locniskar, A., Harmatz, J. S., Limjuco, R. A. & Shader, R. I. 1984. Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology*, 61, 27–35.
97. Kim, S. H., Cho, J. Y., Kim, M., Chung, J. M., Yang, J., Seong, C., Kim, E. G., Seok, J. W., Shin, Y. M., Lee, K. M., Choe, K. H., Han, J. H. & Yang, B. 2023. Safety and efficacy of remimazolam compared with midazolam during bronchoscopy: a single-center, randomized controlled study. *Sci Rep*, 13, 20498.
98. Vuyk, J. 1998. TCI: supplementation and drug interactions. *Anaesthesia*, 53, 35–41.
99. Wang, Z., Zhan, R., Mo, L., Zhang, J., Hu, J., Tan, S., He, Q., Li, P., Sun, W., Wang, X., Jiang, J., Liu, L., Zhang, Y. & Bai, Y. 2025. Comparison of effect of remimazolam and propofol on respiration of patients under deep sedation for colonoscopy: a prospective multicenter randomized controlled trial. *Eur J Med Res*, 30, 250.
100. Lv, Y., Duan, G., Wu, Y., Jiang, J., You, M., Wang, F., Wu, J. & Dai, H. 2025. Safety and efficacy of remimazolam combined with alfentanil in flexible fiberoptic bronchoscopy: A randomized controlled trial. *J Int Med Res*, 53, 3000605251372495.
101. Xiao, Y. Y., Zou, H. D., Qin, X. N., Zhu, R. & Dai, R. P. 2025. A Comparison of Remimazolam versus Propofol on Blood Pressure Changes During Therapeutic Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg*, 141, 90–9.
102. Hallqvist, L., Granath, F., Fored, M. & Bell, M. 2021. Intraoperative Hypotension and Myocardial Infarction Development Among High-Risk Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Nested Case-Control Study. *Anesth Analg*, 133, 6–15.
103. Monk, T. G., Bronsert, M. R., Henderson, W. G., Mangione, M. P., Sum-Ping, S. T. J., Bentt, D. R., Nguyen, J. D., Richman, J. S., Meguid, R. A. & Hammermeister, K. E. 2015. Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 123, 307–19.
104. Jalota, L., Kalira, V., George, E., Shi, Y. Y., Hornuss, C., Radke, O., Pace, N. L. & Apfel, C. C. 2011. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *BMJ: British Medical Journal*, 342, d1110.
105. Desousa, K. A. 2016. Pain on propofol injection: Causes and remedies. *Indian J Pharmacol*, 48, 617–23.
106. Hemphill, S., McMenamin, L., Bellamy, M. C. & Hopkins, P. M. 2019. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *Br J Anaesth*, 122, 448–59.
107. Singh, A. & Anjankar, A. P. 2022. Propofol-Related Infusion Syndrome: A Clinical Review. *Cureus*, 14, e30383.

108. Hui, C., Cardinale, M. & Yegneswaran, B. 2017. Significant Bradycardia in Critically Ill Patients Receiving Dexmedetomidine and Fentanyl. *Case Rep Crit Care*, 2017, 4504207.
109. Reel, B. & Maani, C. V. 2025. Dexmedetomidine. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
110. Ratiopharm GmbH 2022. Dexmedetomidin-ratiopharm 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation - Stand 07/22.
111. Rex, D. K., Bhandari, R., Desta, T., DeMicco, M. P., Schaeffer, C., Etkorn, K., Barish, C. F., Pruitt, R., Cash, B. D., Quirk, D., Tiongco, F., Sullivan, S. & Bernstein, D. 2018. 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, 427–37.e6.
112. Borkett, K. M., Riff, D. S., Schwartz, H. I., Winkle, P. J., Pambianco, D. J., Lees, J. P. & Wilhelm-Ogunbiyi, K. 2015. A Phase IIa, randomized, double-blind study of remimazolam (CNS 7056) versus midazolam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy. *Anesth Analg*, 120, 771–80.
113. Pedersen, M. H., Danø, A., Englev, E., Kattenhøj, L. & Munk, E. 2023. Economic benefits of remimazolam compared to midazolam and propofol for procedural sedation in colonoscopies and bronchoscopies. *Curr Med Res Opin*, 39, 691–9.
114. AbuJwaid, Y. K., Deeb, S., Amro, A. M. & Asbeh, Y. A. 2025. The comparison of remimazolam and midazolam in bronchoscopic sedation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med (Lausanne)*, 12, 1581280.
115. Goudra, B. G. & Singh, P. M. 2014. Remimazolam: The future of its sedative potential. *Saudi J Anaesth*, 8, 388–91.
116. Freyer, N., Knöspel, F., Damm, G., Greuel, S., Schneider, C., Seehofer, D., Stöhr, T., Petersen, K. U. & Zeilinger, K. 2019. Metabolism of remimazolam in primary human hepatocytes during continuous long-term infusion in a 3-D bioreactor system. *Drug Des Devel Ther*, 13, 1033–47.
117. Rex, D. K., Bhandari, R., Lorch, D. G., Meyers, M., Schippers, F. & Bernstein, D. 2021. Safety and efficacy of remimazolam in high risk colonoscopy: A randomized trial. *Dig Liver Dis*, 53, 94–101.
118. Yichang Humanwell Pharmaceutical Co., L. 2019. Remimazolam Besylate for Injection (25 mg) Clinical Study Report (Phase III).
119. Zhou, Y. Y., Yang, S. T., Duan, K. M., Bai, Z. H., Feng, Y. F., Guo, Q. L., Cheng, Z. G., Wu, H., Shanguan, W. N., Wu, X. M., Wang, C. H., Chai, X. Q., Xu, G. H., Liu, C. M., Zhao, G. F., Chen, C., Gao, B. A., Li, L. E., Zhang, M., Ouyang, W. & Wang, S. Y. 2022. Efficacy and safety of remimazolam besylate in bronchoscopy for adults: A multicenter, randomized, double-blind, positive-controlled clinical study. *Front Pharmacol*, 13, 1005367.

120. Li, D., Wang, Y., Xing, Y., Zhao, Z., Chang, L. & Leng, Y. 2024. Effectiveness and safety of remimazolam tosilate versus propofol for sedation in patients undergoing gastrointestinal endoscopy: a randomized controlled trial. *Int J Clin Pharm*, 46, 1371–80.
121. Sharbaf Shoar, N., Bistas, K. G., Patel, P. & Saadabadi, A. 2025. Flumazenil. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
122. An, X., Shen, T., Yin, X., Xu, J., Zhang, Y. & Wang, T. 2024. The safety of remimazolam versus propofol in gastroscopic sedation: a meta-analysis. *BMC Anesthesiol*, 24, 40.
123. Choi, H. R. & Song, I. A. 2022. Review of remimazolam and sedatives in the intensive care unit. *Acute Crit Care*, 37, 151–8.
124. Gillis, H., McKee, C., Chenault, K., Corridore, M. & Tobias, J. D. 2024. Preliminary Experience With Remimazolam for Procedural Sedation and as an Adjunct to General Anesthesia During Diagnostic and Interventional Cardiac Procedures. *Cardiol Res*, 15, 12–7.
125. Sochorová, V., Kunštátová, V., Osmančík, P., Duška, F., Heřman, D., Waldauf, P., Povišer, L., Karch, J., Znojilová, L., Filipcová, V., Hozmanová, J., Veselá, J. & Hozman, M. 2025. COOPERATIVE-PFA: A Three-Arm Randomized Controlled Trial. *Circulation*, 152, 150–9.
126. Guo, J., Qian, Y., Zhang, X., Han, S., Shi, Q. & Xu, J. 2022. Remimazolam tosilate compared with propofol for gastrointestinal endoscopy in elderly patients: a prospective, randomized and controlled study. *BMC Anesthesiol*, 22, 180.
127. Ye, E., Wu, K., Ye, H., Zhang, W., Chu, L., Zhang, K., Xie, G., Jin, Y. & Fang, X. 2023. Comparison of 95% effective dose of remimazolam besylate and propofol for gastroscopy sedation on older patients: A single-centre randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*, 89, 3401–10.
128. Cao, Y., Chi, P., Zhou, C., Lv, W., Quan, Z. & Xue, F. S. 2022. Remimazolam Tosilate Sedation with Adjuvant Sufentanil in Chinese Patients with Liver Cirrhosis Undergoing Gastroscopy: A Randomized Controlled Study. *Med Sci Monit*, 28, e936580.
129. Pantos, M. M., Kennedy, D. R. & Nemeč, E. C. 2021. Remimazolam: A Novel Option for Procedural Sedation in High Risk Patients. *J Pharm Pract*, 36, 149–54.
130. Kilpatrick, G. J. 2021. Remimazolam: Non-Clinical and Clinical Profile of a New Sedative/Anesthetic Agent. *Front Pharmacol*, 12, 690875.
131. Stöhr, T., Colin, P. J., Ossig, J., Pesic, M., Borkett, K., Winkle, P., Struys, M. M. R. F. & Schippers, F. 2021. Pharmacokinetic properties of remimazolam in subjects with hepatic or renal impairment. *Br J Anaesth*, 127, 415–23.

132. Paion UK Ltd. 2017. Integrated Clinical and Statistical Report CNS 7056-008. *A Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remimazolam (CNS 7056) Compared to Placebo and Midazolam in Patients Undergoing Bronchoscopy*
133. Paion UK Ltd. 2017. Integrated Clinical and Statistical Report CNS7056-015. *A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Remimazolam (CNS 7056) Compared to Placebo and Midazolam in ASA III and IV Patients Undergoing Colonoscopy.*
134. Paion UK Ltd. 2017. Integrated Clinical and Statistical Report CNS7056-006. *A Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remimazolam (CNS 7056) Compared to Placebo and Midazolam in Patients Undergoing Colonoscopy.* <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02290873?term=CNS7056-006&rank=1>.
135. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2024. OPS-Katalog 2025.
136. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2025. EBM-Katalog Q4 2025.
137. PAION Pharma GmbH 2025. Epidemiologische Berechnungen zu Remimazolam in der prozeduralen Sedierung.
138. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2023. OPS-Katalog 2024.
139. Lammert, F. J., P.L.; Lerch, M.M.;Wedemeyer, H. 2023. 9 Endoskopie in Deutschland. *In: Frank, L., Petra Lynen, J., Markus, M. L. & Heiner, W. (eds.) Weissbuch Gastroenterologie 2023/24.* Berlin, Boston: De Gruyter.
140. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2020. OPS Version 2021 Systematisches Verzeichnis.
141. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt 2021.
142. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2023. Statistischer Bericht - Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). *In: (4-Steller), O. u. P. d. v. P. u. P. i. K. (ed.).* <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhauser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/statistischer-bericht-operationen-prozeduren-5231401237015.html>.
143. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. Statistischer Bericht - Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). *In: (4-Steller), O. u. P. d. v. P. u. P. i. K. (ed.).* <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhauser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/statistischer-bericht-operationen-prozeduren-5231401237015.html>.
144. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2024. Statistischer Bericht - Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik). *Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller).* <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhauser/Publikationen/Downloads->

Krankenhaeuser/statistischer-bericht-operationen-prozeduren-5231401247015.html?templateQueryString=leistungen+leistungen.

145. Meining, A. 2019. 8. Endoskopie In Deutschland.
146. Gaisl, T., Bratton, D. J., Heuss, L. T., Kohler, M., Schlatzer, C., Zalunardo, M. P., Frey, M. & Franzen, D. 2016. Sedation during bronchoscopy: data from a nationwide sedation and monitoring survey. *BMC Pulm Med*, 16, 113.
147. Triantafyllou, K., Sidhu, R., Tham, T., Tziatzios, G., Guy, C., Messmann, H., Arvanitakis, M., Hassan, C., Bisschops, R. & Gralnek, I. M. 2024. Sedation practices in Gastrointestinal Endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) survey. *Endoscopy*, 56, 964–74.
148. Riphaut, A., Geist, F. & Wehrmann, T. 2013. Endoscopic sedation and monitoring practice in Germany: re-evaluation from the first nationwide survey 3 years after the implementation of an evidence and consent based national guideline. *Z Gastroenterol*, 51, 1082–8.
149. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2025.html>.
150. Chang, Y. T., Tsai, T. C., Hsu, H., Chen, Y. M., Chi, K. P. & Peng, S. Y. 2015. Sedation for gastrointestinal endoscopy with the application of target-controlled infusion. *Turk J Gastroenterol*, 26, 417–22.
151. Enestvedt, B. K., Eisen, G. M., Holub, J. & Lieberman, D. A. 2013. Is the American Society of Anesthesiologists classification useful in risk stratification for endoscopic procedures? *Gastrointest Endosc*, 77, 464–71.
152. Jensen, J. T., Møller, A., Hornslet, P., Konge, L. & Vilmann, P. 2015. Moderate and deep nurse-administered propofol sedation is safe. *Dan Med J*, 62, A5049.
153. Passi, M., Rahman, F., Gurram, S., Kumar, S. & Koh, C. 2021. Identifying who best tolerates moderate sedation: Results from a national database of gastrointestinal endoscopic outcomes. *World J Gastrointest Endosc*, 13, 97–110.
154. Vargo, J. J., Niklewski, P. J., Williams, J. L., Martin, J. F. & Faigel, D. O. 2017. Patient safety during sedation by anesthesia professionals during routine upper endoscopy and colonoscopy: an analysis of 1.38 million procedures. *Gastrointestinal Endoscopy*, 85, 101–8.
155. Nathan, J., Klein, A., Gralnek, I. & Khamaysi, I. 2015. Endoscopist-directed balanced propofol sedation is safe and effective in patients undergoing outpatient colonoscopy. *Journal of Digestive Endoscopy*, 6, 158.

156. Sharma, V. K., Nguyen, C. C., Crowell, M. D., Lieberman, D. A., de Garmo, P. & Fleischer, D. E. 2007. A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*, 66, 27–34.
157. Zandanell, S., Gensluckner, S., Wolkersdoerfer, G., Berr, F., Dienhart, C., Gantschnigg, A., Singhartinger, F. & Wagner, A. 2023. Feasibility of Continuous Monitoring of Endoscopy Performance and Adverse Events: A Single-Center Experience. *Cancers (Basel)*, 15.
158. Cavalli, L., Angehrn, L., Schindler, C., Orsini, N., Grob, C., Kaufmann, M., Steiner, L. A., Schwenkglenks, M. & Dell-Kuster, S. 2022. Number of comorbidities and their impact on perioperative outcome and costs - a single centre cohort study. *Swiss Med Wkly*, 152, w30135.
159. Grob, C. A., Angehrn, L. W., Kaufmann, M., Hahnloser, D., Winiker, M., Erb, T. O., Joller, S., Schumacher, P., Bruppacher, H. R., O'Grady, G., Murtagh, J., Gawria, L., Albers, K., Meier, S., Heilbronner Samuel, A. R., Schindler, C., Steiner, L. A. & Dell-Kuster, S. 2024. The number of comorbidities as an important cofactor to ASA class in predicting postoperative outcome: An international multicentre cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 68, 1347–58.
160. Suen, C., Wong, J., Ryan, C. M., Goh, S., Got, T., Chaudhry, R., Lee, D. S. & Chung, F. 2020. Prevalence of Undiagnosed Obstructive Sleep Apnea Among Patients Hospitalized for Cardiovascular Disease and Associated In-Hospital Outcomes: A Scoping Review. *J Clin Med*, 9.
161. Statistisches Bundesamt 2021. Bevölkerungsentwicklung.
162. Hoepfer J., S. C., Lohse U., Lange A., Zeidler J., von der Schulenberg J.-M., 2023. Endoskopie in Deutschland *Weißbuch der Endoskopie 2024/24*.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Remimazolam (Byfavo®)	Prozedurale Sedierung bei erwachsenen Hochrisiko-Patienten	1 x pro Prozedur	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Propofol	Hochspezialisierte Subpopulation	1 x pro Prozedur	1	1	1
Midazolam	Hochspezialisierte Subpopulation	1 x pro Prozedur	1	1	1
Dexmedetomidin	Hochspezialisierte Subpopulation	1 x pro Prozedur	1	1	1

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Remimazolam und den zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Remimazolam (Byfavo®) wird bei erwachsenen Patienten zur prozeduralen Sedierung angewendet [1].

Laut der Fachinformation für Byfavo® soll Remimazolam in einer an den Zustand des Patienten und einer möglichen Vormedikation individuell angepassten Dosierung appliziert werden. Zur Applikation von Byfavo® wird ein definierter Bolus über einen bestimmten Zeitraum, der sich nach der Größe des Bolus richtet, intravenös injiziert. Zwischen zwei Applikationen müssen mindestens 2 Minuten Zeit vergehen, um die sedierende Wirkung einer Gabe vollständig beurteilen zu können. Wenn der gewünschte klinische Effekt nach 5 Gaben innerhalb von 15 Minuten nicht erreicht werden konnte, kann die zusätzliche oder alleinige Gabe eines weiteren zugelassenen Sedativums erwogen werden. Gemäß der Fachinformation gibt es keine Beschränkung der Anwendungsdauer, die sich patientenindividuell nach der Länge der Prozedur richtet [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Im deutschen Versorgungskontext spielen vor allem Propofol und Midazolam eine gewichtige Rolle bei der Durchführung einer prozeduralen Sedierung. Es gibt gemäß seiner Zulassung auch noch die Möglichkeit Dexmedetomidin zur prozeduralen Sedierung zu verwenden.

Propofol

Propofol wird als kurzwirksames intravenöses Allgemeinanästhetikum zur Sedierung bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen, allein oder in Kombination mit einer Lokal- oder Regionalanästhesie bei Erwachsenen und Kindern über 3 Jahren eingesetzt [2]. Die Behandlung erfolgt hierbei gemäß der Fachinformation als eine kontinuierliche intravenöse Infusion, wobei die Dosierung sich nach der gewünschten Tiefe der Sedierung richtet. Zusätzliche Bolus-Injektionen sind bei klinischer Notwendigkeit möglich. Eine Beschränkung der Behandlungsdauer gibt es laut Fachinformation nicht.

Midazolam

Midazolam ist ein schlafinduzierender Wirkstoff, der bei Erwachsenen oder Kindern über 6 Monaten zur Analgosedierung vor und während diagnostischer oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhetikum eingesetzt wird [3]. Gemäß der Fachinformation muss die Applikation intravenös, intramuskulär oder rektal erfolgen. Die Dosierung muss unter der Berücksichtigung des Körperzustandes des Patienten und des genauen Verabreichungsmodus, wie Injektionsgeschwindigkeit oder verabreichte Menge, individuell eingestellt werden, wobei von einer zu raschen Applikation oder einer einzigen Bolus-Injektion abzusehen ist. Eine definitive Beschränkung der Behandlungsdauer oder Dosierung gibt es laut Fachinformation nicht.

Dexmedetomidin

Dexmedetomidin wird zur Sedierung von erwachsenen nicht intubierten Patienten vor und/oder während diagnostischer oder chirurgischer Maßnahmen, die eine Sedierung erfordern, eingesetzt [4]. Die Behandlung erfolgt hierbei gemäß der Fachinformation als eine kontinuierliche intravenöse Infusion, wobei die Applikation in zwei Phasen geteilt ist. Als erstes erfolgt eine Aufsättigungsphase bis der gewünschte klinische Effekt erzielt wird. Dieser folgt die Erhaltungsphase. Die Dosierung ist in beiden Phasen in Abhängigkeit des Patientenstatus, der Ko-Medikation und des gewünschten klinischen Effekts individuell einzustellen. Eine Beschränkung der Behandlungsdauer gibt es laut Fachinformation nicht.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden

ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Remimazolam (Byfavo®)	Erwachsene Patienten, zur prozeduralen Sedierung	1	5 – 7 mg + 2,5 mg/Bolus mit min. 2 Minuten Abstand	20 – 22 mg ± 1 – 2 x 20 mg Durchstechflaschen
Remimazolam (Byfavo®)	Prozedurale Sedierung bei erwachsenen Hochrisiko-Patienten	1	2,5 – 5 mg + 1,25 – 2,5 mg/ Bolus mit min. 2 Minuten Abstand	10 – 20 mg ± 1 x 20 mg Durchstechflasche
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Propofol	Hochspezialisierte Subpopulation	1	0,5 – 1 mg/kg + 0,025 – 0,075 mg/kg/min (1,5 – 4,5 mg/kg/h)	55,38 – 150,69 mg ± 1 x 100 mg oder 1 x 200 mg Durchstechflasche
Midazolam	Prozedurale Sedierung bei erwachsenen Patienten	1	0,5 – 2,5 mg + 1 mg	3,5 – 7,5 mg ± 1 – 2 x 5 mg Durchstechflaschen
	Hochspezialisierte Subpopulation	1	0,5 – 1 mg + 0,5 – 1 mg	≤ 3,5 mg ± 1 x 5 mg Durchstechflasche
Dexmedetomidin	Hochspezialisierte Subpopulation	1	1 µg/kg + 0,0033 – 0,0167 µg/kg/min (0,2 – 1 µg/kg/h)	77,71 – 77,76 µg ± 1 x 200 µg Durchstechflasche
Die Verbrauchsberechnungen sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen [5].				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Arzneimittelverbrauch während einer prozeduralen Sedierung kann sehr stark variieren, da er von diversen Faktoren abhängig ist. Die wichtigsten Rollen spielen die Länge der Prozedur sowie das Gewicht des jeweiligen Patienten. Daher werden diese beiden Faktoren für den Gebrauch von Arzneimitteln direkt einbezogen. Zudem ist oder kann in Abhängigkeit vom Alter oder dem Allgemeinzustand, angegeben als ASA-Klasse, eine geringere Dosierung bei allen Wirkstoffen notwendig sein. Vorliegend wurde der Verbrauch unter Annahme der üblichen Standarddosierungsspanne für die hochspezialisierte Subpopulation bestimmt.

Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Therapiekosten der einzelnen Arzneimittel zu gewährleisten, wird im Folgenden mit einer Prozedurlänge von 13,52 Minuten gerechnet. Dies entspricht der durchschnittlichen Prozedurlänge bei Patienten während der kontrollierten klinischen Phase III-Studien im Bereich prozedurale Sedierung, die mit Remimazolam durchgeführt wurden [6-8]. In der Tabelle 3-18 sind die Häufigkeiten und die Länge der einzelnen Prozeduren in den Studien, die zur Berechnung der durchschnittlichen Prozedurlänge herangezogen wurden, angegeben. Nach der Summierung der Beiträge zum Zeitintervalldurchschnitt wurde diese Gesamtsumme durch die Anzahl der Prozeduren geteilt und so die durchschnittliche Prozedurlänge von 13,52 Minuten erhalten.

Tabelle 3-18: Zeitliche Verteilung der Prozeduren in den klinischen Phase III-Studien von Remimazolam

Zeitintervall der Prozeduren	Mittelwert des Zeitintervalls der Prozeduren	Anzahl der Prozeduren	Beitrag zum Zeitintervalls-durchschnitt
≤ 5 min	2,5 min	31	77,5 min
5 – 10 min	7,5 min	52	390 min
10 – 15 min	12,5 min	57	712,5 min
15 – 30 min	22,5 min	51	1147,5 min
30 – 45 min	37,5 min	8	300 min
≥ 45 min	45 min	2	90 min
Gesamt		201	2717,5 min
Quellen: Klinische Phase III-Studien zu Remimazolam zur prozeduralen Sedierung bei erwachsenen Patienten [6-8]			

Die in diesen Studien durchgeführten Prozeduren sind gastroenterologische Endoskopien, in Form von Koloskopien und Bronchoskopien. Diese beiden Endoskopie-Arten machen den größten Teil der durchgeführten Prozeduren, die eine Sedierung benötigen, aus und stellen somit eine hinreichend gute Annäherung an die durchschnittliche Länge aller Prozeduren mit

prozeduraler Sedierung dar. Eine gesonderte Betrachtung der ASA-Klassen in Bezug auf die Prozedurenlänge ist in diesem Fall nicht notwendig, da im Rahmen der klinische Studie CNS7056-015, die ausschließlich Patienten der ASA III & IV eingeschlossen hat, keine abweichende durchschnittliche Prozedurenlänge festgestellt werden konnte [6].

Basierend auf dem Mikrozensus 2021 wurde das mittlere Durchschnittsgewicht in Deutschland über alle Altersgruppen ab 18 Jahren auf 77,70 kg festgesetzt [9]. Die Angaben der berechneten Jahresverbräuche beziehen sich auf den tatsächlichen Arzneimittelverbrauch pro Prozedur unter der Annahme, dass jede Prozedur einem Fall von prozeduraler Sedierung entspricht. Bei den zu injizierenden und/oder zu infundierenden Sedativa muss aufgrund der Art der Applikation, ein Verwurf mit einberechnet werden. Diese Arzneimittel müssen teilweise vor der Anwendung auf die benötigte Konzentration mit einem Vehikel verdünnt und die angebrochenen Arzneimittelpackungen dürfen nicht für eine weitere Anwendung genutzt werden. Für die Berechnung der Kosten in der Tabelle 3-23 wurden für alle Produkte die benötigten Packungen zugrunde gelegt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Die Anwendung von Remimazolam zur prozeduralen Sedierung wird in zwei zeitlich aufeinanderfolgende Phasen eingeteilt. Zuerst wird die Sedierung eingeleitet mit der Applikation eines größeren Bolus Remimazolam. Hierbei werden abhängig vom Einsatz additiver Opiode, wie Fentanyl, 5 – 7 mg (mit/ohne Opioid) Remimazolam in einem Zeitraum von 1 Minute appliziert, wobei der Einsatz von additiven Opioiden die benötigte Menge Remimazolam reduziert. Anschließend wird 2 Minuten abgewartet, um das entstehende klinische Bild vollständig bewerten zu können. Nach dieser ersten Bolus-Applikation können alle 2 Minuten 2,5 mg Remimazolam über einen Zeitraum von 15 Sekunden appliziert werden. Unter der Beachtung der durchschnittlichen Prozedurenlänge von 13,52 Minuten ergibt sich somit ein Verbrauch von 20 – 22 mg ($5 - 7 \text{ mg} + 6 \times 2,5 \text{ mg} = 20 - 22 \text{ mg}$) Remimazolam-Verbrauch pro Prozedur. Eine Durchstechflasche enthält 20 mg Remimazolam, sodass für eine Anwendung zur prozeduralen Sedierung mit der Berücksichtigung des Verwurfs 1 – 2 Durchstechflaschen Remimazolam benötigt werden. Kommt ein additives Opioid bei der Einleitung zum Einsatz, ist eine Durchstechflasche Remimazolam ausreichend, um eine Prozedur hinreichend abzudecken.

Patienten mit einer ASA III oder IV profitieren in besonderem großem Ausmaß vom Einsatz von Remimazolam zur prozeduralen Sedierung. Für diese Patientengruppe gibt es gemäß Fachinformation eine gesonderte Dosierung. Es werden 2,5 – 5 mg unabhängig vom Einsatz additiver Opiode, wie Fentanyl, über einen Zeitraum von 1 Minute zur Einleitung der Sedierung appliziert. Anschließend wird 2 Minuten abgewartet, um das entstehende klinische Bild vollständig bewerten zu können. Nach dieser ersten Bolus-Applikation können alle 2 Minuten 1,25 – 2,5 mg Remimazolam über einen Zeitraum von 15 Sekunden appliziert werden. Unter der Beachtung der durchschnittlichen Prozedurenlänge von 13,52 Minuten ergibt sich somit ein Verbrauch von 10 – 20 mg ($2,5 - 5 \text{ mg} + 6 \times 1,25 - 2,5 \text{ mg} = 10 - 20 \text{ mg}$) Remimazolam pro Prozedur. Eine Durchstechflasche enthält 20 mg Remimazolam, sodass für eine Anwendung zur prozeduralen Sedierung mit der Berücksichtigung des Verwurfs eine

Durchstechflasche Remimazolam benötigt wird. Dieser Verbrauch ist unabhängig vom Einsatz additiver Opiode.

Sowohl bei der Anwendung bei Patienten gemäß dem Anwendungsgebiet von Byfavo[®] als auch bei Patienten der Subpopulation ist zu beachten, dass die benötigten Mengen Remimazolam im Rahmen der realen Versorgung sehr wahrscheinlich unterhalb der hier dargestellten Mengen liegen werden. Die Applikation von 2,5 mg/2 Minuten beziehungsweise 1,25 – 2,5 mg/2 Minuten ist nur dann notwendig, wenn die vorherige Bolus-Applikation oder die Anfangsdosierung nicht zu der gewünschten Sedierungstiefe führt. Wenn die gewünschte Sedierungstiefe über die 2 Minuten hinaus anhält, kann auf eine weitere Bolus Applikation, solange verzichtet werden, wie sich die Sedierungstiefe im gewünschten Bereich bewegt. Es ist daher davon auszugehen, dass pro Patient und Prozedur unter Beachtung des Verwurfs immer eine Durchstechflasche Remimazolam gebraucht werden wird.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Propofol

Zur Einleitung einer prozeduralen Sedierung mit Propofol werden gemäß Fachinformation 0,5 – 1 mg/kg Propofol über einen Zeitraum von 1 – 5 Minuten appliziert [2]. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,70 kg ergibt sich somit eine Dosis von 38,85 – 77,70 mg Propofol pro Einleitung der Sedierung. Unter Beachtung des möglichen Einleitungszeitraum von 1 – 5 Minuten und der durchschnittlichen Gesamtprozedurenlänge von 13,52 Minuten wird mit einem Zeitraum von 8,52 – 12,52 Minuten für die Erhaltungsdosis von 0,025 – 0,075 mg/kg/min (1,5 – 4,5 mg/kg/h) gerechnet. Insgesamt ergibt sich daraus ein Verbrauch von Propofol pro Sedierung von 55,38 – 150,69 mg ($0,5 - 1 \text{ mg/kg} \times 77,70 \text{ kg} + 0,025 - 0,075 \text{ mg/kg/min} \times 77,70 \text{ kg} \times 8,52 - 12,52 \text{ min} = 55,38 - 150,68 \text{ mg}$). Da es Propofol in Durchstechflaschen-Größen von 100, 200 & 1000 mg auf dem Markt gibt, kann die gesamte Verbrauchsspanne mit jeweils einer Durchstechflasche der unterschiedlichen Größen abgedeckt werden [2].

Midazolam

Midazolam kann gemäß der Fachinformation intravenös, intramuskulär und rektal verabreicht werden [3]. Zur Analgosedierung darf bei Erwachsenen jedoch nur die intravenöse Applikation zum Einsatz kommen, sodass nur diese Applikationsart im Weiteren betrachtet wird. Zur Einleitung der Sedierung wird eine Anfangsdosis von 2 – 2,5 mg Midazolam verwendet. Im Anschluss wird die Sedierungstiefe mit 1 mg Dosen Midazolam aufrechterhalten. Die Gesamtdosis beträgt in der Regel 3,5 – 7,5 mg Midazolam pro Sedierung, die keinem zeitlichen Rhythmus folgt Für die Verbrauchsberechnung wird daher die durchschnittliche Prozedurenlänge nicht herangezogen, sondern ausschließlich mit dem in der Fachinformation gegeben Wert für die Gesamtdosierung gearbeitet [3]. Es ist weiterhin festzuhalten, dass ältere Patienten und/oder Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand geringere Dosierungen Midazolam benötigen. Die Einleitungsdosis beträgt 0,5 – 1 mg Midazolam und dann werden im weiteren Verlauf der Prozedur 0,5 – 1 mg Midazolam im Bolus verabreicht, um die Sedierung aufrecht zu erhalten. Insgesamt liegt die obere Grenze der Gesamtdosierung für

Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand bei 3,5 mg. Eine Durchstechflasche enthält 5 mg Midazolam, sodass für eine Anwendung zur prozeduralen Sedierung mit der Berücksichtigung des Verwurfs 1 – 2 Durchstechflaschen Midazolam benötigt werden. Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist bereits 1 Durchstechflasche ausreichend.

Dexmedetomidin

Zur Einleitung einer prozeduralen Sedierung mit Dexmedetomidin werden gemäß Fachinformation 1 µg/kg Dexmedetomidin über einen Zeitraum von 10 Minuten appliziert [4]. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,70 kg ergibt sich somit eine Dosis von 77,70 µg Dexmedetomidin pro Einleitung der Sedierung. Unter Beachtung des möglichen Einleitungszeitraum von 10 Minuten und der durchschnittlichen Gesamtprozedurenlänge von 13,52 Minuten wird mit einem Zeitraum von 3,52 Minuten für die Erhaltungsdosis von 0,0033 – 0,0167 µg/kg/min (0,2 – 1 µg/kg/h) gerechnet. Insgesamt ergibt sich daraus ein Verbrauch von Dexmedetomidin pro Sedierung von 77,71 – 77,76 µg ($1 \mu\text{g/kg} \times 77,70 \text{ kg} + 0,0033 - 0,0167 \mu\text{g/kg/min} \times 77,70 \text{ kg} \times 3,52 \text{ min} = 77,71 - 77,76 \mu\text{g}$). Eine Durchstechflasche enthält 200 µg Dexmedetomidin, sodass für eine Anwendung zur prozeduralen Sedierung eine Durchstechflasche ausreichend ist. Insgesamt kann es aufgrund der längeren Einleitungsphase von Dexmedetomidin von 10 Minuten zu einem möglicherweise verzögerten Prozedurenstart kommen, sodass der Verbrauch in der Erhaltungsphase geringfügig höher ausfallen kann. Da eine Durchstechflasche Dexmedetomidin jedoch 200 µg Wirkstoff enthält, würde ein verzögerter Prozedurenstart und der damit einhergehende höhere Verbrauch immer noch ausreichend abgedeckt sein.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Remimazolam (Byfavo®)	Byfavo® (Paion Pharma) PZN:20158080; 20 mg 10 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	249,90 € ^a 249,90 € [24,90 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Propofol	Propofol (Braun) PZN:00204079; 5 mg/ml (100 mg) 5 EMU	8,85 € ^a 8,85 € [1,77 € ^b]
	Propofol (Baxter) PZN:16225445; 10 mg/ml (200 mg) 5 EMU	16,95 € ^a 16,95 € [3,39 € ^b]
Midazolam	Midazolam (Ethypharm) PZN:15568597; 5 mg/ml (5 mg) 10 IFK	7,65 € ^a 7,65 € [0,77 € ^b]
Dexmedetomidin	Dexmedetomidin (Accord) PZN:16633977; 100 µg/ml (200 µg) 5 IFK	89,25 € ^a 89,25 € [17,85 € ^b]
<p>Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden. a Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers + 19 % Mehrwertsteuer b Kosten für die GKV pro Durchstechflasche Die Berechnungen der Kosten sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen [5].</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Remimazolam wird in Deutschland ausschließlich als Klinikpackung sowohl für den stationären als auch ambulanten Sektor in den Verkehr gebracht, daher werden die Kosten nicht nach der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) dargestellt, sondern auf der Ebene des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers zuzüglich des gültigen Mehrwertsteuersatzes von 19 %.

Die Kosten der Anwendung von Remimazolam zur prozeduralen Sedierung im stationären Sektor werden im Rahmen des pauschalisierten Vergütungssystem (*Diagnosis Related Groups*, DRG) in der GKV erstattet. Es werden daher keine zusätzlichen Aufschläge berechnet außer der erforderlichen Mehrwertsteuer. Die krankenhausesindividuellen Kosten für sowohl Remimazolam als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie können somit im Rahmen dieses Dossiers nicht abschließend benannt werden, da jeweils eigene Krankenhausbedingungen pro Krankenhaus für den Einkauf gelten.

Die Anwendung im ambulanten Sektor zu Lasten der GKV ist für Remimazolam als Teil der Fallkostenpauschale gemäß der Gebührenordnungsposition im EBM-Katalog oder über den Sprechstundenbedarf möglich. Aus diesem Grund werden auch hier keine zusätzlichen Kosten außer der erforderlichen Mehrwertsteuer berechnet.

Analog zu der Berechnung der Kosten für Remimazolam wurden auch die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien auf der gleichen Ebene berechnet.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße sowie der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien basieren auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sowie der Lauer-Taxe[®] mit Stand vom 01.12.2025.

In der Tabelle 3-19 werden die Kosten für Remimazolam und die zweckmäßigen Vergleichstherapien angegeben. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde das Arzneimittel mit dem aktuell wirtschaftlichsten Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers inklusive des aktuell gültigen Mehrwertsteuersatzes von 19 % gemäß Lauer-Taxe (Stand: 01.12.2025) unter Berücksichtigung der für die jeweilige Dosierung passendsten Packung gewählt. Arzneimittel, die außer Vertriebs sind, sowie Musterpackungen und Importpräparate wurden nicht berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger

GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Remimazolam (Byfavo®)	Prozedurale Sedierung bei erwachsenen Hochrisiko-Patienten	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Propofol	Hochspezialisierte Subpopulation	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)		
Midazolam	Hochspezialisierte Subpopulation	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)		
Dexmedetomidin	Hochspezialisierte Subpopulation	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)		
Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei einer prozeduralen Sedierung entstehen in der Regel zusätzliche Kosten für die GKV. Diese können beispielsweise die Verwendung bestimmter medizinischer Gerätschaften oder die Gabe von bestimmten Begleitmedikationen, wie stark wirksame Opioide zur Analgesie, aber auch mögliche Notfallmedikationen, wie Vasopressoren bei hämodynamischer Instabilität, umfassen. Die Gabe von Analgetika, zu denen auch die stark wirksamen Opioide zählen, ist insbesondere hervorzuheben, da sie in fast allen Fachinformationen als gegebenenfalls notwendige Begleitmedikation angegeben ist. Weitere notwendige Medikationen sind den Fachinformationen nicht ausdrücklich zu entnehmen, sodass schlussendlich keine für Remimazolam speziell notwendigen zusätzlichen Kosten entstehen. Des Weiteren kann festgestellt werden, dass das vorteilhafte Profil von Remimazolam potenziell den Einsatz von Notfallmedikationen und die Folgekosten verringert. Vor allem die durch Komplikationen während der prozeduralen Sedierung entstehenden Folgekosten können rapide ansteigen, da die

Komplikationen häufig mit Organschäden, möglichen Krankenhauseinweisungen oder verlängerten Krankenhausaufenthalten teilweise unter intensivmedizinischer Betreuung und in manchen Fällen mit einer lebenslange Dialysepflichtigkeit einhergehen. Somit ist es durch den Einsatz von Remimazolam möglich die mit der prozeduralen Sedierung direkt, aber auch indirekt verknüpften Kosten zu senken, allerdings ist diese Reduktion nicht abschließend bezifferbar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	/
Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Remimazolam (Byfavo®)	Prozedurale Sedierung bei erwachsenen Hochrisiko-Patienten	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Propofol	Hochspezialisierte Subpopulation	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)	
Midazolam	Hochspezialisierte Subpopulation	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)	
Dexmedetomidin	Hochspezialisierte Subpopulation	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)	
Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelposten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Remimazolam (Byfavo®)	Erwachsene Patienten, zur	24,99 – 49,98 €	Patientenindividuell	/	24,99 – 49,98 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arznei-mittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro
	prozeduralen Sedierung		(nicht bezifferbar)		
Remimazolam (Byfavo®)	Prozedurale Sedierung bei erwachsenen Hochrisiko-Patienten	24,99 €	Patienten-individuell (nicht bezifferbar)	/	24,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Propofol					
Propofol	Hoch-spezialisierte Subpopulation	1,77 – 3,39 €	Patienten-individuell (nicht bezifferbar)	/	1,77 – 3,39 €
Midazolam					
Midazolam	Prozedurale Sedierung bei erwachsenen Patienten	0,77 – 1,53 €	Patienten-individuell (nicht bezifferbar)	/	0,77 – 1,53 €
Midazolam	Hoch-spezialisierte Subpopulation	0,77 €	Patienten-individuell (nicht bezifferbar)	/	0,77 €
Dexmedetomidin					
Dexmedetomidin	Hoch-spezialisierte Subpopulation	17,85 €	Patienten-individuell (nicht bezifferbar)	/	17,85 €
<p>Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.</p> <p>Alle Kosten sind pro Prozedur dargestellt.</p> <p>Die Berechnungen der Kosten sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen [5].</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden

Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sedativa wie Midazolam, Propofol und Dexmedetomidin sind für die Verwendung in der prozeduralen Sedierung zugelassen [2-4]. Sie sind jedoch mit kardiorespiratorischen und kognitiven Komplikationen verbunden, die zu Verzögerungen bei der Genesung des Patienten und zur Absage von Eingriffen führen können [10]. In nationalen und internationalen Leitlinien hilft die Patientenbewertung bei der Auswahl der Sedativa. Der Ansatz wird durch kritische Determinanten wie patientenbezogene Risiken einschließlich Alter, CVD, ASA-Klassifikation, OSA und Komorbiditäten geprägt [11-13].

Der durch derzeitige Sedativa verursachte physiologische Stress kann erhebliche Auswirkungen auf die oben genannten gefährdeten Bevölkerungsgruppen haben, die einem höheren Risiko für unerwünschte Ereignisse ausgesetzt sind [11; 14-16].

Remimazolam hat sich als wirksames Sedativum mit einem günstigen Sicherheitsprofil erwiesen [17; 18]. Damit bietet es eine alternative Sedierungsoption für Hochrisikopatienten, die möglicherweise anfälliger für Komplikationen sind.

Patienten mit Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation ist die Anwendung von Remimazolam bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, anderen Benzodiazepin oder einen der Hilfsstoffe (Dextran 40 zur Injektion, Lactose-Monohydrat, Salzsäure, Natriumhydroxid) oder instabiler Myasthenia gravis kontraindiziert [1].

Unterscheidung nach ambulanter und stationärer Versorgung

Remimazolam kann sowohl bei stationären als auch bei ambulanten Eingriffen zu vergleichbaren Kosten eingesetzt werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeit ist es nicht möglich, eine fundierte Schätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils und der damit verbundenen Änderung der beschriebenen jährlichen Behandlungskosten vorzunehmen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien

geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Dosierung der in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 dargestellten Wirkstoffe wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Die Arzneimittelkosten und die Jahrestherapiekosten in den Abschnitten 3.3.3 und 3.3.5 wurden auf Grundlage der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der Lauer-Taxe (Stand: 01.12.2025) berechnet [19].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. PAION Pharma GmbH 2024. Byfavo 20 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung - Stand: 07/2024.
2. Baxter Holding B.V. 2019. Propofol Baxter 20 mg/ml Fachinformation - Stand 11/19.
3. Ratiopharm GmbH 2023. Midazolam-ratiopharm® Fachinformation - Stand 07/2023.
4. Ratiopharm GmbH 2022. Dexmedetomidin-ratiopharm 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation - Stand 07/22.
5. PAION Pharma GmbH 2025. Kostenberechnung zu Remimazolam zur prozeduralen Sedierung.
6. Paion UK Ltd. 2017. Integrated Clinical and Statistical Report. *A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Remimazolam (CNS 7056) Compared to Placebo and Midazolam in ASA III and IV Patients Undergoing Colonoscopy.*

7. Paion UK Ltd. 2017. Integrated Clinical and Statistical Report. *A Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remimazolam (CNS 7056) Compared to Placebo and Midazolam in Patients Undergoing Bronchoscopy*.
8. Paion UK Ltd. 2017. Integrated Clinical and Statistical Report. *A Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remimazolam (CNS 7056) Compared to Placebo and Midazolam in Patients Undergoing Colonoscopy*
9. Statistisches Bundesamt 2021. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.
10. Saunders, R., Davis, J. A., Kranke, P., Weissbrod, R., Whitaker, D. K. & Lightdale, J. R. 2018. Clinical and economic burden of procedural sedation-related adverse events and their outcomes: analysis from five countries. *Ther Clin Risk Manag*, 14, 393–401.
11. 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. 2018. European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *Eur J Anaesthesiol*, 35, 6–24.
12. Wehrmann, T., Riphaut, A., Eckardt, A. J., Klare, P., Kopp, I., von Delius, S., Rosien, U. & Tonner, P. H. 2023. Updated S3 Guideline "Sedation for Gastrointestinal Endoscopy" of the German Society of Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) - June 2023 - AWMF-Register-No. 021/014. *Z Gastroenterol*, 61, e654–e705.
13. Dumonceau, J. M., Riphaut, A., Schreiber, F., Vilmann, P., Beilenhoff, U., Aparicio, J. R., Vargo, J. J., Manolaraki, M., Wientjes, C., Rácz, I., Hassan, C. & Paspatis, G. 2015. Non-anesthesiologist administration of propofol for gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates Guideline--Updated June 2015. *Endoscopy*, 47, 1175–89.
14. American Society of Anesthesiologists 2020. Statement on ASA Physical Status Classification System. <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-asa-physical-status-classification-system>.
15. Godoroja-Diarto, D., Constantin, A., Moldovan, C., Rusu, E. & Sorbello, M. 2022. Efficacy and Safety of Deep Sedation and Anaesthesia for Complex Endoscopic Procedures-A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)*, 12.
16. Breugelmans, T., De Buck, F. & Van de Velde, M. 2024. Procedural sedation in the elderly: a narrative review. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 75, 171–82.
17. Pambianco, D. J., Borkett, K. M., Riff, D. S., Winkle, P. J., Schwartz, H. I., Melson, T. I. & Wilhelm-Ogunbiyi, K. 2016. A phase IIb study comparing the safety and efficacy

- of remimazolam and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 83, 984–92.
18. Pastis, N. J., Yarmus, L. B., Schippers, F., Ostroff, R., Chen, A., Akulian, J., Wahidi, M., Shojaee, S., Tanner, N. T., Callahan, S. P., Feldman, G., Lorch, D. G., Jr., Ndukwu, I., Pritchett, M. A. & Silvestri, G. A. 2019. Safety and Efficacy of Remimazolam Compared With Placebo and Midazolam for Moderate Sedation During Bronchoscopy. *Chest*, 155, 137–46.
19. CGM 2024. LauerTaxe.
<https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Angaben hinsichtlich der Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung wurden der Fachinformation entnommen (Stand: Juli 2024) [1].

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Remimazolam darf nur durch Ärzte/medizinisches Fachpersonal mit Erfahrung im Bereich der Sedierung angewendet werden. Der Patient ist während des gesamten Verfahrens von einem separaten Arzt/medizinischem Fachpersonal zu überwachen, der nicht an der Durchführung des Eingriffs beteiligt ist und dessen einzige Aufgabe in der Überwachung des Patienten besteht. Dieses Personal muss in der Erkennung und Behandlung von Atemwegsobstruktionen, Hypoventilation und Apnoe geschult sein, einschließlich in der Erhaltung freier Atemwege, in der unterstützenden Beatmung und in der kardiovaskulären Wiederbelebung. Die Atem- und Herzfunktion des Patienten muss kontinuierlich überwacht werden. Arzneimittel zur Wiederbelebung und dem Alter und der Größe des Patienten angemessene Ausrüstung zur Wiederherstellung freier Atemwege und zur Beatmung mittels Beatmungsbeutel/Ventil/Maske müssen sofort verfügbar sein. Ein Arzneimittel zur Aufhebung der Benzodiazepin-Wirkung (Flumazenil) muss sofort zur Anwendung verfügbar sein.

Dosierung

Die Dosis von Remimazolam muss für den jeweiligen Patienten individuell titriert werden, um eine wirksame Dosis zu erhalten, mit der die gewünschte Sedierungstiefe erreicht wird und Nebenwirkungen minimiert werden (siehe Tabelle 3-24). Bei Bedarf können zusätzliche Dosen angewendet werden, um die gewünschte Sedierungstiefe zu induzieren oder aufrechtzuerhalten. Vor der Anwendung zusätzlicher Dosen sollten mindestens 2 Minuten verstreichen, um die sedierende Wirkung vollständig beurteilen zu können. Wenn mit 5 Dosen Remimazolam innerhalb von 15 Minuten nicht die gewünschte Sedierungstiefe erreicht wird, ist die zusätzliche oder alleinige Gabe eines weiteren Sedativums zu erwägen. Remimazolam ist mit einem schnellen Einsetzen und Abklingen der Sedierung assoziiert. In klinischen Prüfungen wurde die tiefste Sedierung 3 - 3,5 Minuten nach dem ersten Bolus erreicht, und die Patienten wurden 12 – 14 Minuten nach der letzten Remimazolam-Dosis vollständig wach. Gleichzeitig angewendete Opioid-Arzneimittel erhöhen bekanntermaßen die sedierende Wirkung von

Remimazolam und dämpfen die Ventilationsantwort auf eine Stimulation mit Kohlendioxid (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Tabelle 3-24: Dosierungsleitfaden für Erwachsene*

	Erwachsene im Alter von < 65 Jahren	Ältere Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und/oder mit ASA# III-IV und/oder Körpergewicht < 50 kg
Prozedurale Sedierung mit Opioid**	<p><u>Induktion</u> Opioid anwenden* 1 bis 2 Min. warten Anfangsdosis: Injektion: 5 mg (2 ml) über 1 Min. 2 Min. warten</p> <p><u>Erhaltung/Titration</u> Injektion: 2,5 mg (1 ml) über 15 Sek.</p> <p>Die in den klinischen Prüfungen angewendete maximale Gesamtdosis betrug 33 mg.</p>	<p><u>Induktion</u> Opioid anwenden* 1 bis 2 Min. warten Anfangsdosis: Injektion: 2,5 mg-5 mg (1 ml-2 ml) über 1 Min. 2 Min. warten</p> <p><u>Erhaltung/Titration</u> Injektion: 1,25 mg-2,5 mg (0,5 ml-1 ml) über 15 Sek.</p> <p>Die in den klinischen Prüfungen angewendete maximale Gesamtdosis betrug 17,5 mg.</p>
Prozedurale Sedierung ohne Opioid	<p><u>Induktion</u> Injektion: 7 mg (2,8 ml) über 1 Min. 2 Min. warten</p> <p><u>Erhaltung/Titration</u> Injektion: 2,5 mg (1 ml) über 15 Sek.</p> <p>Die in den klinischen Prüfungen angewendete maximale Gesamtdosis betrug 33 mg.</p>	<p><u>Induktion</u> Injektion: 2,5 mg-5 mg (1 ml-2 ml) über 1 Min. 2 Min. warten</p> <p><u>Erhaltung/Titration</u> Injektion: 1,25 mg-2,5 mg (0,5 ml-1 ml) über 15 Sek.</p> <p>Die in den klinischen Prüfungen angewendete maximale Gesamtdosis betrug 17,5 mg.</p>

* Für die Anwendung bei Patienten, die gleichzeitig Opiode, ZNS-dämpfende Substanzen, Alkohol oder Benzodiazepine einnehmen/anwenden, siehe Abschnitt 4.4.

** z. B. 50 Mikrogramm Fentanyl oder eine angemessen reduzierte Dosis für ältere oder geschwächte Patienten. Für die in klinischen Prüfungen angewendeten Fentanyl-Dosen, siehe Abschnitt 5.1.

Körperlicher Zustand nach der American Society of Anesthesiologists (ASA)

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten, Patienten mit American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA III-IV) und Patienten mit Körpergewicht < 50 kg

Ältere Patienten und Patienten mit ASA III-IV reagieren möglicherweise empfindlicher auf die Wirkungen von Sedativa. Vor der Anwendung von Remimazolam ist daher eine sorgfältige Beurteilung des Gesamtzustands von Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und/oder Patienten mit ASA III-IV, insbesondere Patienten mit niedrigem Körpergewicht (< 50 kg), bei der Entscheidung über individuelle Dosisanpassungen für diese Patienten besonders relevant (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Unabhängig vom Grad der Nierenfunktionsstörung (einschließlich bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate [GFR] < 15 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Das metabolisierende Enzym (Carboxylesterase-1 [CES-1]) für Remimazolam befindet sich hauptsächlich in der Leber, und die Clearance von Remimazolam wird durch zunehmende Grade einer Leberfunktionsstörung beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten mit leichter (Child-Pugh-Scores 5 und 6) oder mäßiger (Child-Pugh-Scores 7 bis 9) Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Scores 10 bis 15; Daten von nur 3 Patienten in klinischen Prüfungen) können die klinischen Wirkungen ausgeprägter sein und länger andauern als bei gesunden Patienten. Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich, aber bei diesen Patienten ist bei der Auswahl des Zeitpunkts der Dosistitration sowie bei der Titration von Remimazolam zur Erzielung der gewünschten Wirkung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Remimazolam bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Remimazolam ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Remimazolam muss vor der Anwendung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) rekonstituiert werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung sowie zur Anwendung mit anderen Flüssigkeiten, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Instabile Myasthenia gravis.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiorespiratorische Nebenwirkungen

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Remimazolam wurde über kardiorespiratorische Nebenwirkungen berichtet, einschließlich Atemdepression, Bradykardie und Hypotonie. Die Anwendung von Remimazolam kann mit einem vorübergehenden Anstieg der Herzfrequenz (um 10 bis 20 Schläge pro Minute) bereits 30 Sekunden nach Beginn der Dosisgabe (entsprechend dem Zeitpunkt der Remimazolam-Höchstkonzentration) einhergehen, bevor dieser ca. 30 Minuten nach Ende der Gabe abklingt. Dieser Anstieg der Herzfrequenz fällt mit einem Abfall des Blutdrucks zusammen und kann die QT-Korrektur für die Herzfrequenz durcheinanderbringen, was zu einer geringfügigen Verlängerung der nach Fridericia korrigierten QT-Zeit (QTcF) in den ersten Minuten nach der Dosisgabe führt. Besondere Aufmerksamkeit ist bei älteren Patienten (im Alter von ≥ 65 Jahren), bei Patienten mit eingeschränkter Atem- und/oder Herzfunktion oder bei Patienten mit einem schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung von Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Remimazolam und Opioiden kann zu starker Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Bei Patienten, die seit längerer Zeit Opioide anwenden, ist Vorsicht geboten; es sollte nicht angenommen werden, dass diese Wirkungen bei diesen Patienten schwächer ausfallen (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitiger Konsum von Alkohol / gleichzeitige Anwendung von ZNS-dämpfenden Substanzen

Die gleichzeitige Anwendung von Remimazolam mit Alkohol und/oder ZNS-dämpfenden Substanzen ist zu vermeiden. Der Konsum von Alkohol ist vor der Gabe von Remimazolam für 24 Stunden zu vermeiden. Eine derartige gleichzeitige Anwendung kann die klinischen Wirkungen von Remimazolam potenziell verstärken, was möglicherweise zu einer schweren Sedierung oder einer klinisch relevanten Atemdepression führt (siehe Abschnitt 4.5).

Chronische Anwendung von ZNS-dämpfenden Substanzen

Patienten, die eine chronische Therapie mit Benzodiazepinen (z. B. zur Behandlung von Insomnie oder Angststörungen) erhalten, können eine Toleranz gegenüber den sedierenden Wirkungen von Remimazolam entwickeln. Daher ist unter Umständen eine höhere kumulative Dosis Remimazolam erforderlich, um die gewünschte Sedierung zu erreichen. Es wird empfohlen, das in Abschnitt 4.2 angegebene Titrationsschema zu befolgen und eine Aufdosierung basierend auf dem Ansprechen des Patienten auf die Sedierung vorzunehmen, bis die gewünschte Sedierungstiefe erreicht ist (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung

Remimazolam darf nur durch Ärzte/medizinisches Fachpersonal mit Erfahrung im Bereich der Sedierung angewendet werden, die nicht an der Durchführung des Eingriffs beteiligt sind; die Anwendung muss in einer Umgebung erfolgen, die vollständig für die Überwachung und Unterstützung der Atem- und Herz-Kreislauf-Funktion ausgerüstet ist. Das anwendende Personal muss angemessen in der Erkennung und Behandlung erwarteter Nebenwirkungen

geschult sein, einschließlich der respiratorischen und kardialen Wiederbelebung (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sind während und nach dem Eingriff engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung zu überwachen. Der Arzt muss außerdem die typische Zeit kennen, die Patienten benötigen, um sich von den Wirkungen von Remimazolam und den in den klinischen Prüfungen gleichzeitig angewendeten Opioiden zu erholen (siehe Abschnitt 5.1), sich aber der Tatsache bewusst sein, dass sich dies von Patient zu Patient unterscheiden kann. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen, bis sie sich nach Ansicht des Arztes ausreichend erholt haben.

Amnesie

Remimazolam kann eine anterograde Amnesie auslösen. Eine längere anhaltende Amnesie kann bei ambulanten Patienten, bei denen eine Entlassung nach dem Eingriff geplant ist, ein Problem darstellen. Nach Erhalt von Remimazolam sind Patienten zu untersuchen und von Ihrem Arzt nur nach angemessener Beratung und mit ausreichender Unterstützung aus dem Krankenhaus oder der Praxis zu entlassen.

Leberfunktionsstörung

Die klinischen Wirkungen können bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund der herabgesetzten Clearance ausgeprägter sein und länger andauern (siehe Abschnitt 5.2). Besondere Aufmerksamkeit ist bei der Wahl des Zeitpunktes der Dosistitration erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Diese Patienten sind möglicherweise anfälliger für das Auftreten einer Atemdepression (siehe Abschnitt 4.8.).

Myasthenia gravis

Bei Anwendung von Remimazolam bei Patienten mit Myasthenia gravis ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.3).

Drogenmissbrauch und körperliche Abhängigkeit

Bei Remimazolam besteht Potenzial für Missbrauch und die Entwicklung einer Abhängigkeit. Dies sollte bei der Verordnung oder der Anwendung von Remimazolam berücksichtigt werden, wenn Bedenken über ein erhöhtes Zweckentfremdungs- oder Missbrauchsrisiko bestehen.

Sonstige Bestandteile

Dextran

Dieses Arzneimittel enthält in jeder Durchstechflasche 79,13 mg Dextran 40. Dextrane können bei manchen Patienten anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen auslösen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen

Remimazolam wird durch CES, Typ 1A metabolisiert. Es wurden keine In-vivo-Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die In-vitro-Daten sind in Abschnitt 5.2 zusammengefasst.

Pharmakodynamische Arzneimittelwechselwirkungen

Erhöhte Sedierung bei Anwendung zusammen mit ZNS-dämpfenden Substanzen und Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung vom Remimazolam mit Opioiden und ZNS-dämpfenden Substanzen, einschließlich Alkohol, führt wahrscheinlich zu einer verstärkten Sedierung und einer kardiorespiratorischen Depression. Beispiele hierfür sind Opiatderivate (die als Analgetika, Antitussiva oder Substitutionstherapien angewendet werden), Antipsychotika, andere Benzodiazepine (die als Anxiolytika oder Hypnotika angewendet werden), Barbiturate, Propofol, Ketamin, Etomidat, sedierende Antidepressiva, ältere H1-Antihistaminika und zentral wirkende blutdrucksenkende Arzneimittel.

Die gleichzeitige Anwendung von Remimazolam und Opioiden kann zu starker Sedierung und Atemdepression führen. Patienten sind im Hinblick auf eine etwaige Atemdepression und die Sedierungstiefe zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Der Konsum von Alkohol ist vor der Gabe von Remimazolam für 24 Stunden zu vermeiden, da dieser die sedierende Wirkung von Remimazolam erheblich verstärken kann (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine, oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Remimazolam bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Byfavo[®] während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Byfavo[®] und sein Metabolit (CNS7054) in die Muttermilch übergehen. Die vorliegenden toxikologischen Daten aus Tierversuchen haben gezeigt, dass Remimazolam und CNS7054 in die Muttermilch übergehen (für Details, siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden; daher ist die Anwendung von Remimazolam bei stillenden Müttern zu vermeiden. Wenn die Notwendigkeit zur Anwendung von Remimazolam besteht, wird empfohlen, das Stillen nach der Anwendung 24 Stunden lang zu unterbrechen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Remimazolam auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden im Zusammenhang mit der Remimazolam-Behandlung keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Remimazolam hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Vor dem Erhalt von Remimazolam ist der Patient zu warnen, bis zur vollständigen Erholung kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen. Ein Arzt sollte entscheiden, wann der Patient nach Hause entlassen werden oder seine normalen Aktivitäten wiederaufnehmen kann; für die Entscheidung sind die Daten zur Erholung der Patienten aus zulassungsrelevanten klinischen Prüfungen heranzuziehen (siehe Abschnitt 5.1). Es wird empfohlen, dass der Patient bei der Rückkehr nach Hause nach der Entlassung entsprechende Beratung und Unterstützung erhält (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit intravenösem Remimazolam behandelt wurden, sind Hypotonie (37,2 %), Atemdepression (13,1 %) und Bradykardie (6,8 %). Es müssen Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden, um in der klinischen Praxis auf das Auftreten dieser Nebenwirkungen entsprechend reagieren zu können (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der intravenösen Anwendung von Remimazolam, die in kontrollierten klinischen Studien zur prozeduralen Sedierung sowie nach der Marktzulassung beobachtet wurden, sind nachstehend in Tabelle 3-25 aufgeführt, klassifiziert nach MedDRA Systemorganklasse und Häufigkeit. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-25: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems Häufig Häufig Gelegentlich	Kopfschmerzen Schwindelgefühl Somnolenz

Herzerkrankungen Häufig	Bradykardie ^{1*}
Gefäßerkrankungen Sehr häufig	Hypotonie ^{2*}
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Sehr häufig Gelegentlich	Atemdepression ^{3*} Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufig Häufig	Übelkeit Erbrechen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Anwendungsstelle Gelegentlich Gelegentlich	Schüttelfrost Kältegefühl

¹ Bradykardie umfasst die folgenden identifizierten Ereignisse: Bradykardie, Sinusbradykardie und Herzfrequenz erniedrigt.

² Hypotonie umfasst die folgenden identifizierten Ereignisse: Hypotonie, diastolische Hypotonie, Blutdruck erniedrigt, systolischer Blutdruck erniedrigt und diastolischer Blutdruck erniedrigt.

³ Atemdepression umfasst die folgenden identifizierten Ereignisse: Hypoxie, Atemfrequenz erniedrigt, respiratorische Azidose, Bradypnoe, Dyspnoe, Sauerstoffsättigung erniedrigt, Atemgeräusch anomal, Hypopnoe, Atemdepression und Atemstörung

* Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die gemeldeten Nebenwirkungen Hypotonie, Atemdepression und Bradykardie stellen medizinische Konzepte da, die eine Gruppe von Ereignissen umfassen (siehe Fußnoten 1–3 unter Tabelle 3-26/Tabelle 3-25); die Inzidenzen jener Nebenwirkungen, die bei mindestens 1 % der mit Remimazolam behandelten Patienten gemeldet wurden, sind nachstehend in Tabelle 3-26 nach Schweregrad angegeben:

Tabelle 3-26: Ausgewählte Nebenwirkungen

Nebenwirkung Begriff für gemeldetes Ereignis	Leicht	Mittelschwer	Schwer
Bradykardie			
Bradykardie	6,0 %	0,1 %	0,4 %
Hypotonie			
Hypotonie	30,1 %	1,1 %	0,1 %
Diastolische Hypotonie	8,7 %	0	0
Atemdepression			
Hypoxie	8,0 %	0,9 %	0,3 %

Nebenwirkung Begriff für gemeldetes Ereignis	Leicht	Mittelschwer	Schwer
Atemfrequenz erniedrigt	1,5 %	0,4 %	0

Sonstige besondere Patientengruppen

Ältere Patienten und/oder Patienten mit ASA III-IV

In kontrollierten Studien zur prozedurale Sedierung traten Ereignisse, die unter den Begriffen Hypotonie (47,0 % vs. 33,3 %) und Atemdepression (22,8 % vs. 9,0 %) gruppiert waren, bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren häufiger auf als bei Patienten unter 65 Jahren. Außerdem wiesen Patienten mit ASA III-IV höhere Häufigkeiten für Hypotonie (43,6 % vs. 35,6 %) und Atemdepression (17,6 % vs. 11,8 %) auf als Patienten mit ASA I-II. Fortgeschrittenes Alter und ASA waren nicht mit einer erhöhten Häufigkeit von Bradykardie assoziiert. Siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.4.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Atemdepression (Hypoxie/Sauerstoffsättigung erniedrigt) wurden bei 2 von 8 Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung und bei 1 von 3 Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung gemeldet, die in einer dedizierten Studie zur Beurteilung von Remimazolam bei Patienten mit Leberfunktionsstörung aufgenommen waren. Siehe auch Abschnitt 4.2.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es wird davon ausgegangen, dass sich eine Überdosierung mit Remimazolam symptomatisch in einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen sowie in einem oder mehreren der folgenden Anzeichen und Symptome äußern kann: Schwindelgefühl, Verwirrtheit, Benommenheit, verschwommenes Sehen oder Nystagmus, Agitiertheit, Schwäche, Hypotonie, Bradykardie, Atemdepression und Koma.

Maßnahmen bei Überdosierung

Die Vitalzeichen des Patienten sind zu überwachen, und unterstützende Maßnahmen sind, wie es der klinische Zustand des Patienten erfordert, einzuleiten, einschließlich der Sicherung freier Atemwege, Sicherstellung einer ausreichenden Beatmung und Legen eines adäquaten intravenösen Zugangs. Insbesondere erfordern die Patienten möglicherweise eine symptomatische Behandlung kardiorespiratorischer oder das Zentralnervensystem betreffender Wirkungen.

Flumazenil, ein spezifischer Benzodiazepin-Rezeptor-Antagonist, ist für die vollständige oder teilweise Aufhebung der sedierenden Wirkungen von Benzodiazepinen angezeigt und kann in Situationen angewendet werden, in denen eine Überdosierung mit Remimazolam bekannt ist oder vermutet wird.

Flumazenil ist als Ergänzung und nicht als Ersatz für eine korrekte Behandlung einer Benzodiazepin-Überdosierung vorgesehen. Flumazenil bewirkt lediglich eine Aufhebung der durch Benzodiazepin induzierten Wirkungen, nicht aber der Wirkungen anderer gleichzeitig angewendeter Arzneimittel, wie z. B. von Opioiden.

Mit Flumazenil behandelte Patienten sind über einen angemessenen Zeitraum nach der Behandlung auf erneute Sedierung, Atemdepression und andere Restwirkungen von Benzodiazepin zu überwachen. Da jedoch die Eliminationshalbwertszeit von Flumazenil etwa dieselbe ist wie die von Remimazolam, besteht nur ein geringes Risiko für eine erneute Sedierung nach der Gabe von Flumazenil.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Annex IIb des EPAR handelt es sich bei Byfavo[®] um ein Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen wurden dem Annex IID entnommen [1].

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Aktivitäten der Pharmakovigilanz und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Angaben hinsichtlich der Informationen zum Risk-Management-Plan wurden dem EPAR entnommen [2].

Risk Management Plan

Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-27: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Tiefe Sedierung in Verbindung mit Atemdepression, die zu Hypoxie oder Atemstillstand führen können
Fehlende Informationen	Anwendung während der Schwangerschaft

Plan zur Pharmakovigilanz

Nach Prüfung der vorgelegten Daten ist der CHMP der Ansicht, dass die routinemäßige Pharmakovigilanz ausreicht, um die Risiken des Arzneimittels zu ermitteln und zu charakterisieren und die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen (risk minimisation measures; RMM) zu überwachen.

Maßnahmen zur Risikominimierung

Der CHMP ist der Ansicht, dass die vorgeschlagenen (routinemäßigen) RMMs ausreichen, um die Risiken des Produkts in der vereinbarten Indikation zu minimieren. Zusätzliche RMMs werden nicht für erforderlich gehalten.

Schlussfolgerung

Der CHMP kam zu dem Schluss, dass die Version 1.3 des Risikomanagementplans für Byfavo[®] akzeptabel ist.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben des Abschnitts 3.4 beruhen auf dem EPAR [2] einschließlich seiner Anhänge [1].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden

Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. PAION Pharma GmbH 2024. Byfavo 20 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung - Stand: 07/2024.
2. European Medicines Agency (EMA) 2023. European Public Assessment Report (EPAR) of remimazolam.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-28 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Alle erforderlichen ärztlichen Leistungen sind im Bereich des EBM- bzw. DRG-Systems abgebildet.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Fachinformation: 09.2025 [1]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-28, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-28 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM-Stand: 4. Quartal 2025 [2]

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. PAION Pharma GmbH 2024. Fachinformation Byfavo 20 mg.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2025. EBM-Katalog Q4 2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.

Tabelle 3-29: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellungen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellungen
CNS7 056-003	A Phase IIa, Randomized, Controlled, Double-Blind, Dose-Finding Study Evaluating the Safety and Pharmacodynamics of CNS 7056 in Patients Undergoing Diagnostic Upper GI Endoscopy	ClinicalTrials.gov NCT00869440 [1]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Ja	[2]	100	0
CNS7 056-004	A Phase IIb Study Evaluating the Safety and Efficacy of Multiple Doses	ClinicalTrials.gov NCT01145222 [3]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Ja	[4]	162	0

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
	of CNS 7056 Compared to Midazolam in Patients Undergoing Colonoscopy							
CNS7056-006	A Prospective, Double-blind, Randomized, Placebo and Active Controlled, Multi-center, Parallel Group Study Comparing Remimazolam to Placebo, With an Additional Open-label Arm For Midazolam, in Patients Undergoing a Colonoscopy	ClinicalTrials.gov NCT02290873 [5]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Ja	[6]	458	0
CNS7056-008	A Phase III Study Evaluating	ClinicalTrials.gov	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Ja	[8]	431	0

Num-mer	Studien-titel	Name des Studienregis-terers/der Studienergebnisdate nbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüfstell- en	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüfstell- en
	g the Efficacy and Safety of Remimazolam (CNS 7056) Compared to Placebo and Midazolam in Patients Undergoing Bronchoscopy	NCT02296892 [7]						
CNS7056-015	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Remimazolam (CNS 7056) Compared to Placebo and Midazolam in ASA III and IV Patients Undergoing Colonoscopy	ClinicalTrials.gov NCT02532647 [9]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Ja	[10]	77	0
CNS7056-016	A Randomized, Open-label,	Clinicaltrials.gov NCT04113564	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Ja	[12]	14	0

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
	Single-dose, 2-way Crossover Study to Compare the Relative Bioavailability of Orally Administered Remimazolam to an Intravenous Formulation in Healthy Volunteers	[11]						
ONO-27451 VU007	An Open-label, Single-dose, Intravenous Administration Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of ONO-2745/CNS 7056 in Subjects With Chronic Hepatic Impairment With Matching	Clinicaltrials.gov NCT01790607 [13]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Ja	[12]	20	0

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
	Healthy Subjects							
CNS7 056-019	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled 9-period Crossover, Dose-Escalation Study on the Safety, Bioavailability and Pharmacodynamics of Remimazolam Administered Intranasally as Powder and as Solution in Healthy Subjects	Clinicaltrials.gov NCT03329014 [14]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Ja	[12]	12	0
CNS7 056-014	A Double-blind, Randomized Crossover Study to Assess the Subjective Abuse Potential of Intravenous	Clinicaltrials.gov NCT04110535 [15]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Ja	[12]	83	0

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatei und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
	us Remimazolam Compared to Midazolam and Placebo in Recreational CNS Depressed Users							
CNS7 056- 020	A Phase 1 Study to Determine the Single-dose Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Safety and Tolerability of Remimazolam Following Oral Administration With and Without Alcohol in Healthy Female Subjects	Clinicaltrials.gov NCT04113343 [16]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Ja	[12]	32	0
CNS7 056- 010	A Randomized, Single-blind	Clinicaltrials.gov NCT01937767	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Ja	[17]	90	90

Num-mer	Studien-titel	Name des Studienre-gisters/der Studiener gebnisdate nbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüfstell- en	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüfstell- en
	Phase II Study Evaluating the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Remimazolam in General Anesthesia in Adult Patients Undergoing Cardiac Surgery, Including Follow-up Sedation in the Post-anesthesia Care Unit/Intensive Care Unit	[17]						
CNS7056-011	A Randomized, Single-blind, Propofol-controlled Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remimazolam	Clinicaltrials.gov NCT02523859 [18]	Abgebrochen	Nicht zutreffend	Ja	[18; 19]	23	19

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
	olam in GA in Adult Patients Undergoing Cardiac Surgery, Including Follow-up Sedation in the Post-anesthesia Care Unit/ICU							
ONO - 2745-03	ONO-2745 phase II study in patients undergoing a surgery under general anesthesia	International Clinical Trials Registry Platform JPRN-jRCT2080221456 [20]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Ja	[21]	85	0
ONO - 2745-04	ONO-2745 Phase II Study Multi-center, randomized, parallel-group study in postoperative patients requiring sedation during artificial ventilation	International Clinical Trials Registry Platform JPRN-jRCT2080221927 [22]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Ja	[12]	49	0

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
	n in intensive care unit.							
ONO - 2745-05	ONO-2745 Phase IIb/III Study Multi-center, randomized, parallel-group, controlled study with propofol in patients undergoing surgery requiring general anesthesia.	International Clinical Trials Registry Platform JPRN-jRCT2080221928 [23]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Ja	[24]	375	0
ONO - 2745-06	ONO-2745 Open-label Study Multi-center, double-blind, randomized, parallel-group study in patients undergoing surgery requiring general	International Clinical Trials Registry Platform JPRN-jRCT2080221932 [25]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend	Ja	[26]	62	0

Num-mer	Studien-titel	Name des Studienre-gisters/der Studiener gebnisdate nbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüfstell-e n	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüfstell-e n
	anesthesi a.							
Gesamt							2073	109
In Prozent (%)								5.3 %
Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Paion UK Ltd. 2019. A Phase IIa, Randomized, Controlled, Double-Blind, Dose-Finding Study Evaluating the Safety and Pharmacodynamics of CNS 7056 in Patients Undergoing Diagnostic Upper GI Endoscopy. *NCT00869440*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00869440?term=CNS%207056-003&rank=1>.
2. PAION UK Ltd. 2010. Clinical Study Report CNS7056-003. *A Phase IIa, randomized, controlled, double-blind, dose-finding study evaluating the safety and pharmacodynamics of CNS 7056 in patients undergoing diagnostic upper GI endoscopy*.
3. Paion UK Ltd. 2019. A Phase IIb Study Evaluating the Safety and Efficacy of Multiple Doses of CNS 7056 Compared to Midazolam in Patients Undergoing Colonoscopy. *NCT01145222*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01145222?term=CNS%207056-004&rank=1>.
4. PAION UK Ltd. 2013. Clinical Study Report CNS7056-004. *A phase IIb study evaluating te safety and efficacy of multiple doses of CNS 7056 compared to midazolam in patients undergoing colonoscopy*.
5. PAION UK Ltd. 2020. A Phase III Study of the Efficacy and Safety of Remimazolam Compared to Placebo and Midazolam in Colonoscopy Patients. *NCT02290873*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02290873?term=CNS7056-006&rank=1>.
6. Paion UK Ltd. 2017. Integrated Clinical and Statistical Report CNS7056-006. *A Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remimazolam (CNS 7056) Compared to Placebo and Midazolam in Patients Undergoing Colonoscopy*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02290873?term=CNS7056-006&rank=1>.

7. Paion UK Ltd. 2020. A Phase III Study of Remimazolam in Patients Undergoing Bronchoscopy. *NCT02296892*.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02296892?term=CNS7056-008&rank=1>.
8. Paion UK Ltd. 2017. Integrated Clinical and Statistical Report CNS 7056-008. *A Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remimazolam (CNS 7056) Compared to Placebo and Midazolam in Patients Undergoing Bronchoscopy*
9. Paion UK Ltd. 2020. Safety and Efficacy of Remimazolam in ASA III and IV Patients Undergoing Colonoscopy. *NCT02532647*.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02532647?term=CNS7056-015&rank=1>.
10. Paion UK Ltd. 2017. Integrated Clinical and Statistical Report CNS7056-015. *A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Remimazolam (CNS 7056) Compared to Placebo and Midazolam in ASA III and IV Patients Undergoing Colonoscopy*.
11. Paion UK Ltd. 2019. A Randomized, Open-label, Single-dose, 2-way Crossover Study to Compare the Relative Bioavailability of Orally Administered Remimazolam to an Intravenous Formulation in Healthy Volunteers. *NCT04113564*.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04113564?term=CNS7056-016&rank=1>.
12. PAION 2021. 5.2 Tabular Listing of All Clinical Studies.
13. Ono Pharma USA Inc 2013. An Open-label, Single-dose, Intravenous Administration Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of ONO-2745/CNS 7056 in Subjects With Chronic Hepatic Impairment With Matching Healthy Subjects. *NCT01790607*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01790607>.
14. Paion UK Ltd. 2019. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled 9-period Crossover, Dose-Escalation Study on the Safety, Bioavailability and Pharmacodynamics of Remimazolam Administered Intranasally as Powder and as Solution in Healthy Subjects. *NCT03329014*.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03329014?term=CNS7056-019&rank=1>.
15. Paion UK Ltd. 2019. A Double-blind, Randomized Crossover Study to Assess the Subjective Abuse Potential of Intravenous Remimazolam Compared to Midazolam and Placebo in Recreational CNS Depressant Users. *NCT04110535*.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04110535?term=CNS7056-014&rank=1>.
16. Paion UK Ltd. 2019. A Phase 1 Study to Determine the Single-dose Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Safety and Tolerability of Remimazolam Following Oral Administration With and Without Alcohol in Healthy Female Subjects. *NCT04113343*.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04113343?term=CNS7056-020&rank=1>.
17. Paion UK Ltd. 2020. A Randomized, Single-blind Phase II Study Evaluating the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Remimazolam in General Anesthesia in Adult Patients Undergoing Cardiac Surgery, Including Follow-up Sedation in the PACU/ICU. *NCT01937767*.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01937767?term=cns7056-010&rank=1>.

18. Paion UK Ltd. 2023. A Randomized, Single-blind, Propofol-controlled Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remimazolam in GA in Adult Patients Undergoing Cardiac Surgery, Including Follow-up Sedation in the Post-anesthesia Care Unit/ICU. *NCT02523859*.
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02523859?term=cns7056-011&rank=1>.
19. PAION UK Ltd. 2017. Clinical Study Report CNS7056-011. *A Randomized, Single-blind, Propofol-controlled Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remimazolam in General Anesthesia in Adult Patients Undergoing Cardiac Surgery, Including Follow-up Sedation in the Post-anesthesia Care Unit/Intensive Care Unit*.
20. Ono Pharmaceutical Co., L. 2025. ONO-2745 phase II study in patients undergoing a surgery under general anesthesia. *JPRN-jRCT2080221456*.
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080221456>.
21. Ono Pharmaceutical Co., L. 2012. Clinical Study Report ONO-2745-03. *ONO-2745 Phase IIa Study An open-label, exploratory study in patients undergoing surgery under general anesthesia*
22. Ono Pharmaceutical Co., L. 2025. ONO-2745 Phase II Study Multi-center, randomized, parallel-group study in postoperative patients requiring sedation during artificial ventilation in intensive care unit. *JPRN-jRCT2080221927*.
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080221927>.
23. Ono Pharmaceutical Co., L. 2025. ONO-2745 Phase IIb/III Study Multi-center, randomized, parallel-group, controlled study with propofol in patients undergoing surgery requiring general anesthesia. *JPRN-jRCT2080221928*.
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080221928>.
24. Ono Pharmaceutical Co., L. 2014. Clinical Study Report ONO-2745-05. *ONO-2745 Phase IIb/III Study*
25. Ono Pharmaceutical Co., L. 2025. ONO-2745 Open-label Study Multi-center, double-blind, randomized, parallel-group study in patients undergoing surgery requiring general anesthesia. *JPRN-jRCT2080221932*.
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080221932>.
26. Ono Pharmaceutical Co., L. 2014. Clinical Study Report ONO-2745-06. *Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Comparative Study in Surgical Patients (ASA Class III or higher) Undergoing General Anesthesia*.