

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Remimazolam (Byfavo®)

PAION Pharma

Modul 3 B

*Remimazolam 50 mg wird angewendet bei Erwachsenen
zur intravenösen Einleitung und
Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	38
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	51
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	67
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	67
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	71
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	78
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	80
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	84
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	87
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	88
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	89
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	93
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	93
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	102
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	103
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	103
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	104
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	105
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	105
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	106
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	107

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	108
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	115

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: ASA-Klassifizierungssystem Aktuelle Definitionen	16
Tabelle 3-2: Revised Cardiac Risk Index	17
Tabelle 3-3: Bispectral Index	18
Tabelle 3-4: Narcotrend-Stadien und Index	19
Tabelle 3-5 MOAA/S-Skala	20
Tabelle 3-6: Aufstellung der im Hamburger Anästhesie-Register aufgenommenen Krankenhäuser	41
Tabelle 3-7: Berechnung der vollstationären Fälle für die Allgemeinanästhesie	42
Tabelle 3-8: Berechnung der Inzidenz der Allgemeinanästhesie in Deutschland	43
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	44
Tabelle 3-10: Zur Bestimmung des ASA > II Anteils genutzte Literatur	47
Tabelle 3-11: Vergleich Fallzahlen gemäß Anwendungsgebiet und der Subpopulation	49
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	51
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	78
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	83
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	84
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	85
Tabelle 3-20: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen	99
Tabelle 3-21: Ausgewählte Nebenwirkungen	100
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	104
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	106
Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	109

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Vorgehen bei der Herleitung der Inzidenz der Allgemeinanästhesiefälle in Deutschland.....	40
Abbildung 3-2: Herleitung der hochspezialisierten Subpopulation von Remimazolam.....	45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAGA	Versehentliches Aufwachen bei einer Allgemeinanästhesie
AKI	Akutes Nierenversagen
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ASA	American Society of Anesthesiology Physical Status
BIS	Bispectral Index
CFS	Skala zur Bewertung der klinischen Gebrechlichkeit
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankungen (Cardiovascular Diseases)
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektroenzephalographie
EMU	Emulsion
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ILO	Injektionslösung
INH	Inhalat, Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes zur Inhalation
IOH	Intraoperative Hypotonie
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IU	International Unit
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MOAA/S	Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation
MwSt	Mehrwertsteuer
NCI	Narcotrend Index
OPS	Operations- und Prozedurenschlüssel
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
POD	Postoperatives Delir

Abkürzung	Bedeutung
PONV	Postoperative Übelkeit und Erbrechen (Postoperative Nausea and Vomiting)
PRIS	Propofol Infusionssyndroms
PZN	Pharmazentralnummer
RCRI	Revised Cardiac Risk Index
SBP	Systolischer Blutdruck
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Produkteigenschaften (Summary of Product Characteristics)
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.

Byfavo[®] (Remimazolam) ist ein wasserlösliches, ultrakurz wirksames Benzodiazepin, das zur intravenösen Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen indiziert ist [1].

Die geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist eine individualisierte Therapie, unter Berücksichtigung der Anästhesiephase (Einleitung/Aufrechterhaltung), der Begleiterkrankung sowie der Art und Dauer des operativen Eingriffs unter Auswahl von Propofol, Etomidat und Thiopental zur Einleitung der Anästhesie bzw. von Propofol, Isofluran, Desfluran und Sevofluran zur Aufrechterhaltung der Anästhesie (siehe Abschnitt 3.1.2).

PAION Pharma möchte im Kontext der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zVT darauf hinweisen, dass für Thiopental ein Roter-Hand-Brief veröffentlicht wurde. Die Anwendung von Thiopental ist ausschließlich unter strengen Auflagen zugelassen und beschränkt sich auf den Einsatz als Reservemedikament zur Senkung des intrakraniellen Drucks, wenn keine alternativen Therapieoptionen verfügbar sind [2]. Etomidat ist ebenfalls aufgrund seiner Unterdrückung der Nebennierenrindenfunktion kein gängiges Induktionshypnotikum [2-4]. Eine praktische Anwendung in Deutschland ist daher fraglich. Diese Wirkstoffe sollten nur für geeignete Patienten ausgewählt werden. Gemäß der EU-Verordnung 2024/573 wird Desfluran ab dem 01.01.2026 in der EU verboten und sollte somit ab diesem Zeitpunkt nicht mehr für die zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen.

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).

Am 26.08.2021 fand gemäß § 8 der Arzneimittel-Nutzen-Bewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-201) beim G-BA zur Indikation der intravenösen Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen statt.

Der G-BA legte für die Anwendung von Byfavo® einem kurzwirksamen Benzodiazepin zur intravenösen Einleitung und Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie bei erwachsenen Patienten folgende zVT fest:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Anästhesiephase (Einleitung/Aufrechterhaltung), der Begleiterkrankung sowie der Art und Dauer des operativen Eingriffs unter Auswahl von Propofol, Etomidat und Thiopental zur Einleitung der Anästhesie bzw. von Propofol, Isofluran, Desfluran und Sevofluran zur Aufrechterhaltung der Anästhesie.

Die patientenindividuelle Therapie wurde seit dem Beratungsgespräch im Jahr 2021 in individualisierte Therapie umbenannt, sodass in der aktuellen Version der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer individualisierten Therapie gesprochen wird.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Informationen zur zugelassenen Indikation wurden der Fachinformation entnommen [1]. Informationen zur zVT wurden der Niederschrift der G-BA-Beratung vom 18.10.2021 entnommen [5].

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. Fachinformation Byfavo 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung - Stand 07/2024.
2. Inresa Arzneimittel GmbH 2018. Thiopental/Trapanal: Einschränkung der Anwendung auf besondere Indikationsstellungen und Vertriebeinschränkung auf Krankenhäuser und Kliniken.
3. Sunshine, J. E., Deem, S., Weiss, N. S., Yanez, N. D., Daniel, S., Keech, K., Brown, M. & Treggiari, M. M. 2013. Etomidate, adrenal function, and mortality in critically ill patients. *Respir Care*, 58, 639–46.
4. Valk, B. I. & Struys, M. 2021. Etomidate and its Analogs: A Review of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*, 60, 1253–69.
5. 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.

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 Allgemeinanästhesie ist ein medizinisch herbeigeführter Zustand der Bewusstlosigkeit, der durch einen Mangel an Wahrnehmungen, Empfindung und willkürlichen Bewegungen gekennzeichnet ist [1]. Sie stört die Kommunikation zwischen Hirnregionen, was zu Bewusstseinsverlust und Reaktionsunfähigkeit sowie zu multisystemischen physiologischen Veränderungen führt [2; 3].

Aktuelle Allgemeinanästhetika, darunter intravenös verabreichte Wirkstoffe wie Propofol, Thiopental und Etomidat sowie inhalative Wirkstoffe wie Sevofluran, Isofluran und Desfluran, sind mit verschiedenen Komplikationen verbunden, von denen insbesondere Hochrisikopatienten betroffen sind [4-8]. Propofol, der Behandlungsstandard unter den intravenösen Wirkstoffen, kann aufgrund seiner Formulierung bei der Injektion Schmerzen verursachen und zu einer kardiorespiratorischen Depression führen. Zusätzlich besteht das Risiko eines Propofol-Infusionssyndroms (PRIS) – eine potenziell tödliche Nebenwirkung. Das Fehlen eines Antidots erschwert zusätzlich die Kontrollierbarkeit von Propofol aufgrund seiner potenziell lang anhaltenden Wirkung [9-11]. Inhalative Wirkstoffe bergen ebenfalls kardiorespiratorische Risiken und stehen aufgrund ihrer Umweltverträglichkeit unter genauer Beobachtung, sodass Propofol eine der wenigen praktikablen Alternativen darstellt [4; 7; 8; 12; 13].

Patienten, die gemäß der American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA) > II eingestuft wurden, Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (CVD), obstruktiver Schlafapnoe (OSA) und Patienten höheren Alters haben ein erhöhtes Risiko für Komplikationen durch derzeitige Allgemeinanästhetika, insbesondere Propofol [14-21].

Es besteht ein Bedarf an Allgemeinanästhetika, die einen schnellen Wirkungseintritt und -auflösung bieten und gleichzeitig ein günstiges kardiorespiratorisches Sicherheitsprofil für Hochrisikopatienten gewährleisten. Eine Hypotonie ist mit Komplikationen wie akutem Nierenversagen verbunden, das zu einer langfristigen Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen kann. Obwohl Vasopressoren wie Noradrenalin von Ärzten zur Aufrechterhaltung der hämodynamischen Stabilität eingesetzt werden, haben sie nachweislich schädliche Auswirkungen auf den Patienten, darunter die Förderung eines akuten Nierenversagens. Es ist

daher ratsam, sowohl eine starke Hypotonie als auch einen hohen Vasopressorgebrauch zu vermeiden und ein Allgemeinanästhetikum zu verwenden, das das Risiko einer hämodynamischen Instabilität und damit den Einsatz von Vasopressoren reduziert [22]. Remimazolam erfüllt diese Anforderungen als ultrakurz wirksames intravenöses Benzodiazepin. Es wird größtenteils durch gängige Gewebeesterasen und nicht durch cytochromabhängige Abbauwege in der Leber zu einem inaktiven Metaboliten abgebaut. Wie bei anderen Benzodiazepinen ist Flumazenil als Antidot zur schnellen Aufhebung der Anästhesie des Patienten verfügbar. Studien haben gezeigt, dass Remimazolam einen schnellen Wirkungseintritt und eine schnelle Erholung aufweist und ein günstiges kardiorespiratorisches Sicherheitsprofil hat [10; 23].

Allgemeinanästhesie in der Patientenversorgung

Die Allgemeinanästhesie minimiert die Beschwerden des Patienten durch eine beruhigende oder bewusstseinsauflösende Wirkung. Dadurch wird die Durchführung diagnostischer und therapeutischer Verfahren erleichtert [1]. Ihre Anwendung ist bei chirurgischen Eingriffen weit verbreitet und wird aufgrund der alternden Bevölkerung, der steigenden Prävalenz von CVD und der wachsenden Zahl ambulanter Eingriffe, die eine Vollnarkose erfordern, voraussichtlich zunehmen [24]. Der Zugang zu einer effektiven Allgemeinanästhesie ist entscheidend, um eine gleichberechtigte Versorgung im Gesundheitswesen sicherzustellen und die individuellen Behandlungsergebnisse der Patienten zu verbessern [25].

Die Allgemeinanästhesie ist mit Komplikationen verbunden, die das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko erhöhen. Besonders betroffen sind gefährdete Risikogruppen wie ältere und vulnerable Patienten, Patienten mit ASA > II Klassifizierung, CVD oder OSA [26-30]. Die intraoperative Hypotonie (IOH) ist eine der häufigsten Komplikationen im Zusammenhang mit einer Vollnarkose und als kritisch einzustufen, da sie mit negativen postoperativen Folgen wie neurologischen Erkrankungen, akutem Nierenversagen (AKI), Myokardschäden und einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden ist [31-33].

Die Vollnarkose basiert auf der Verabreichung eines Hypnotikums, das in der Regel mit einem Analgetikum und, falls eine Intubation erforderlich ist, einem Muskelrelaxans kombiniert wird („Triade der Anästhesie“). Diese Kombination führt zu physiologischen Veränderungen, die das Herz-Kreislauf-, Atmungs-, Magen-Darm-, Muskel-Skelett- und Zentralnervensystem beeinträchtigen. Diese Einschränkungen kumulieren häufig in einer Beeinträchtigung der Herz-Kreislauf-Funktion und einer unzureichenden Spontanatmung [2; 3].

Remimazolam reduziert die Beeinträchtigung der Herz-Kreislauf-Funktion während der Allgemeinanästhesie. Es zeichnet sich durch schnellen Wirkungseintritt, rasche Abklingzeit und die Fähigkeit aus, die hämodynamische Stabilität aufrechtzuerhalten. Dadurch wird der Bedarf an Vasopressoren nachweislich reduziert. Zusammenfassend können Herz-Kreislauf-Depression auf diese Weise effektiv minimiert werden [34; 35]. Infolgedessen trägt Remimazolam zur Verbesserung des Zustandes der Patienten während und nach der Allgemeinanästhesie bei [36; 37].

Die Phasen der Allgemeinanästhesie: Einleitung, Aufrechterhaltung und Ausleitung – Bedeutung der Allgemeinanästhetikawahl und des phasenspezifischen Managements

Die für die Allgemeinanästhesie verwendeten Wirkstoffe variieren je nach Phase, insbesondere während der Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose. Dies steht im Einklang mit der Beratung des G-BA zur zVT, welcher eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung der Anästhesiephase (Einleitung/Aufrechterhaltung) bestimmt hat [38].

- **Einleitung:** In dieser Phase wird der Patient durch die Verabreichung von Anästhetika vom Wachzustand in die Bewusstlosigkeit überführt, wobei die Freihaltung der Atemwege sichergestellt und die Vitalfunktionen überwacht werden, um Komplikationen zu vermeiden. Der Standardansatz umfasst die intravenöse Verabreichung eines Wirkstoffs wie Propofol. Während der Induktion finden die meisten physiologischen Störungen und multisystemische Auswirkungen statt [3]. Die Induktion erfolgt schnell, innerhalb einiger Minuten, wobei das Erreichen der Bewusstlosigkeit bei der Einleitung mit inhalativen Wirkstoffen im Vergleich zu intravenös applizierten Medikamenten länger dauert [39].

Bei Remimazolam erfolgt die Einleitung der Anästhesie mit einer Infusionsrate von 6 mg/min, die je nach Reaktion des Patienten auf maximal 12 mg/min titriert werden kann. Die meisten erwachsenen Patienten benötigen für die Induktion in der Regel eine Gesamtdosis von 10 bis 40 mg. Im Gegensatz dazu wird Propofol zur Induktion durch Titration von 20 bis 40 mg alle 10 Sekunden verabreicht, bis klinische Anzeichen auf den Beginn der Anästhesie hinweisen [40; 41]. Erwachsene Patienten unter 55 Jahren benötigen in der Regel 1,5 bis 2,5 mg/kg Körpergewicht. Bei älteren Patienten und Patienten der ASA > II, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion, wird die Dosis auf ein Minimum von 1 mg/kg Körpergewicht reduziert, wobei die Verabreichungsgeschwindigkeit auf etwa 20 mg alle 10 Sekunden verlangsamt wird [40].

Der Verlust der Reaktionsfähigkeit wird in der Regel innerhalb von 2 Minuten nach Beginn der Einleitung erreicht [42]. Eine starke Vasodilatation während der Induktion kann zu einer hämodynamischen Instabilität führen, einschließlich einer Verringerung des systemischen Gefäßwiderstands und des mittleren arteriellen Drucks (MAD) [43]. Induktionswirkstoffe, insbesondere Propofol, können atemdepressiv wirken und vorübergehende Apnoe und Hypotonie hervorrufen. Eine Hypotonie unmittelbar nach der Einleitung der Allgemeinanästhesie ist für Anästhesisten von besonderem Interesse, da sie in diesem frühen Stadium noch nicht durch die Operation beeinflusst ist. In diesem Zeitraum lassen sich potenzielle Risiken durch die Berücksichtigung patientenindividueller Parameter und die gezielte Wahl des geeigneten Allgemeinanästhetikums effektiv steuern [30; 33; 44]. Die Gewährleistung einer hämodynamischen Stabilität und die damit einhergehende Prävention von Hypotonien in den frühen Phasen der Allgemeinanästhesie, unter Berücksichtigung von Risikofaktoren und der Wahl des Anästhetikums stellen einen wesentlichen

modifizierbaren Faktor dar, der die klinischen Resultate der Allgemeinanästhesie maßgeblich beeinflusst [45; 46].

- **Aufrechterhaltung:** In der Aufrechterhaltungsphase wird der Patient während der Operation in einem stabilen, bewusstlosen Zustand gehalten, wobei kontinuierlich Anästhetika verabreicht werden. Darüber hinaus findet eine dauerhafte Überwachung statt, um die Narkosetiefe bei Bedarf mit volatilen oder intravenösen Wirkstoffen anzupassen. Während der Aufrechterhaltung ist es entscheidend, die Kreislaufstabilität zu unterstützen, indem durch Vasodilatation verursachte Verringerungen des systemischen Gefäßwiderstands und des MAD behandelt werden. Dies verhindert schlussendlich eine mögliche hämodynamische Instabilität. Sowohl intravenöse als auch volatile Anästhetika haben von Natur aus erhebliche kardiovaskuläre Auswirkungen. Wenn diese nicht behandelt werden, können sie die Gewebedurchblutung und Sauerstoffversorgung beeinträchtigen und möglicherweise zu einer Ischämie in lebenswichtigen Organen führen [3].
- **Ausleitung:** In dieser Phase wird der Patient durch das schrittweise Absetzen der Allgemeinanästhetika, die engmaschige Überwachung des Aufwachprozesses und die Sicherstellung der hämodynamischen Stabilität vor der Entlassung sicher aus der Anästhesie geführt. Sie umfasst die Schritte des Aufwachens, der Extubation und der Überwachung im Aufwachraum [3].

Patientenbewertung und -überwachung

Während aller Phasen der Allgemeinanästhesie werden die Patienten kontinuierlich untersucht und überwacht, um die beste Vorgehensweise zu bestimmen und um die Stabilität der Narkosetiefe sowie der Vitalfunktionen sicherzustellen.

Vor einer Vollnarkose wird eine umfassende medizinische Beurteilung durchgeführt, um mögliche Risiken für den Patienten zu bewerten. Diese Beurteilung umfasst klinische Risikoindizes, Biomarker und spezifische Patientenbedingungen, aus denen eine Strategie zur Minimierung von zusätzlichen Risiken abgeleitet wird [47]. Das ASA-Klassifizierungssystem wird in verschiedenen chirurgischen Situationen insbesondere für die Einstufung des Mortalitätsrisikos empfohlen. Es wird zusammen mit anderen Faktoren wie der Art der Operation und der Vulnerabilität des Patienten verwendet, um die medizinischen Komorbiditäten eines Patienten vor der Anästhesie zu bewerten und zu kommunizieren (Tabelle 3-1) Tabelle 3-1: ASA[21].

Tabelle 3-1: 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: [21]	

Die deutschen Empfehlungen zur präoperativen Beurteilung, die gemeinsam von der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) entwickelt wurden, betonen die Bedeutung der Minimierung des perioperativen Risikos eines jeden Patienten. Die gemeinsame Empfehlung ist, dass alle Patienten, für die eine geplante Operation vorgesehen ist, einer gründlichen Anamnese sowie körperlichen Untersuchung unterzogen werden, die auch ein Abhören von Herz und Lunge umfasst. Die interdisziplinären Empfehlungen heben Vulnerabilität als einen wichtigen Risikofaktor hervor, insbesondere bei Patienten über 70 Jahren, die sich einer Operation mit mittlerem oder hohem Risiko unterziehen, da die Vulnerabilität in engem Zusammenhang mit postoperativen Komplikationen, Morbidität und Mortalität steht. Darüber hinaus kann eine 9-Punkte-Skala zur Bewertung der klinischen Gebrechlichkeit (CFS) verwendet werden, um den Einfluss der Vulnerabilität auf die Sterblichkeitsrate zu beurteilen, wobei die Skala von sehr fit bis terminal erkrankt reicht. Die CFS kombiniert Faktoren wie Komorbidität, kognitive Beeinträchtigung und Behinderung und ist vor allem für die Anwendung bei älteren Menschen geeignet [48; 49]. Darüber hinaus werden Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (z. B. Diabetes mellitus, Adipositas, Rauchen), chronischer Nierenerkrankung, Anämie oder OSA aufgrund ihres erhöhten Risikos für perioperative Komplikationen als gefährdete Populationen eingestuft [50]. Die europäischen Leitlinien heben zudem den Revised Cardiac Risk Index (RCRI) für die präoperative Risikostratifizierung von Patienten hervor. Die Interpretation des RCRI lautet im Allgemeinen wie folgt: 0 Punkte, geringes Risiko für kardiale Ereignisse; 1 – 2 Punkte, mittleres Risiko; 3 oder mehr Punkte, hohes Risiko (Tabelle 3-2) [51].

Tabelle 3-2: Revised Cardiac Risk Index

Variable	Punkte
Hochrisikoeingriff	1
Ischämische Herzerkrankung (Angina pectoris und/oder Z. n. Myokardinfarkt)	1
Herzinsuffizienz	1
Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke in der Anamnese	1
Insulinpflichtiger Diabetes mellitus	1
Renale Dysfunktion (Plasma-Kreatinin > 170 µmol/l oder 2 mg/dl oder Kreatinin-Clearance < 60 ml/min/1,73 m ² Körperoberfläche)	1
Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden. Quelle:[51]	

Die präoperative Beurteilung spielt eine entscheidende Rolle bei der Identifizierung von Patienten mit einem höheren Risiko für Komplikationen im Zusammenhang mit dem Gebrauch von Allgemeinanästhetika [50]. In der Einleitungs- und Aufrechterhaltungsphase der Allgemeinanästhesie schreiben die Standardüberwachungsprotokolle die Verwendung essenzieller Monitoring-Instrumente vor, darunter Pulsoximetrie, nicht-invasive Blutdruckmessung, Elektrokardiografie, Kapnometrie und Temperaturüberwachung. Diese Instrumente ermöglichen eine Echtzeit-Bewertung der Sauerstoffversorgung, der Durchblutung, der Beatmung und der Temperatur. Bei Hochrisikopatienten können zusätzliche Überwachungstechniken wie invasive Druckmessungen oder Herzzeitvolumenüberwachung erforderlich sein [52].

Um das Risiko eines Aufwachens während der Vollnarkose zu mindern, wird die Bewusstseinsüberwachung in das perioperative Monitoring integriert, wobei Instrumente wie der Bispectral Index (BIS), der Narcotrend Index (NCI) und die Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (MOAA/S) zum Einsatz kommen. Der BIS verarbeitet elektroenzephalographische (EEG) Signale, um einen numerischen Wert zwischen 0 (keine Gehirnaktivität) und 100 (vollständig wach) zu generieren, wobei Werte zwischen 40 und 60 eine ausreichende Narkosetiefe anzeigen (Tabelle 3-3) [53].

Tabelle 3-3: Bispectral Index

Bispectral Index Systemwert	Tiefe der Sedierung
0	Flache EEG-Kurve
0–40	Tiefer hypnotischer Zustand; Gedächtnisfunktion verloren; zunehmende Unterdrückung von kurzzeitigen Aktivitäten
40–60	Empfohlener Bereich für eine Allgemeinanästhesie
60–90	Empfohlener Bereich für eine Sedierung
100	Wach; Gedächtnis intakt
Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden. Quelle: [54]	

Das NCI bewertet ebenfalls EEG-Daten, kategorisiert diese jedoch in Stadien von A (wach) bis F (sehr tiefe Narkose), die verschiedene Sedierungsgrade darstellen. Zusätzlich generiert es einen numerischen Index, der von 100 (vollständig wach) bis 0 (sehr tiefe Narkose) reicht [55]. Ideale Werte für die Vollnarkose werden durch die Narcotrend-Stufen D(0) bis D(2) (normaler Anästhesiezustand) und E(0) bis E(2) (tiefer Anästhesiezustand) dargestellt. Diese NCI-Bereiche entsprechen denen für die Aufrechterhaltung angemessenen Anästhesietiefen (Tabelle 3-4) [56].

Tabelle 3-4: Narcotrend-Stadien und Index

Narcotrend Index	EEG-Stadium	Dominierende EEG-Merkmale
100 – 95	A	Alpha-Wellen, typische Artefakte
94 – 90	B ₀	Beta-Wellen, Theta-Wellen
89 – 85	B ₁	Beta-Wellen, Theta-Wellen
84 – 80	B ₂	Beta-Wellen, Theta-Wellen
79 – 75	C ₀	Zunehmende Menge an Theta-Wellen
74 – 70	C ₁	Zunehmende Menge an Theta-Wellen
69 – 65	C ₂	Zunehmende Menge an Theta-Wellen
64 – 57	D ₀	Zunehmende Menge an Delta-Wellen
56 – 47	D ₁	Zunehmende Menge an Delta-Wellen
46 – 37	D ₂	Zunehmende Anzahl von Delta-Wellen
36 – 27	E ₀	Anhaltend hohe Delta-Wellen
26 – 20	E ₁	Übergang zu Unterdrückung kurzfristiger Aktivitäten
19 – 13	E ₂	Unterdrückung kurzfristiger Aktivitäten-Muster
4 – 0	F ₁	Kontinuierliche EEG-Unterdrückung
Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden. Quelle: [55]		

Im Gegensatz dazu bietet die MOAA/S-Skala ein subjektives Sechs-Punkte-Bewertungssystem (0 bis 5), das auf der Reaktionsfähigkeit des Patienten auf Reize basiert und eine qualitative Beurteilung der Wachsamkeit ermöglicht (Tabelle 3-5) [57]. Zusammen liefern die drei vorgestellten Überwachungssysteme wichtige Erkenntnisse über die Narkosetiefe eines Patienten.

Tabelle 3-5 MOAA/S-Skala

MOAA/S-Skala	Skala	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: [57].		

Schließlich definieren die gemeinsam von der DGAI und der BDA herausgegebenen Empfehlungen die Erholungsphase als den Zeitraum, in dem nach der Allgemeinanästhesie noch ein akutes Risiko für die Vitalfunktionen besteht. Diese Phase erfordert eine kontinuierliche und kompetente Überwachung und endet, wenn keine Komplikationen für die Vitalfunktionen mehr zu erwarten sind [58].

Umgang mit Anästhesierisiken: Berücksichtigung der Bedürfnisse von Hochrisikopatienten

Ältere und/oder vulnerable Patienten [26-28; 59; 60], Patienten mit CVD [29], Patienten, die als ASA > II eingestuft werden [18; 30; 44; 60; 61] und Patienten mit OSA [62] haben ein höheres Risiko für Komplikationen verschiedenster Art nach Operationen unter Vollnarkose. Bei diesen Patienten besteht ein erhöhtes Risiko, dass Operationen aus Sicherheitsgründen abgesagt werden. Dies wirkt sich unmittelbar auf gesundheitsbezogene Qualitätsparameter aus. Solche Absagen können zudem emotionalen Stress und psychische Belastungen bei den Patienten und ihren Familien auslösen, wodurch die negativen Auswirkungen auf das allgemeine Wohlbefinden der Betroffenen noch verstärkt werden [63].

ASA III & IV-Patienten

Patienten, die als ASA III und ASA IV eingestuft sind, haben aufgrund schwerer systemischer Erkrankungen ein erhöhtes Risiko für die mit einer Vollnarkose verbundenen Nebenwirkungen. ASA III umfasst Patienten mit schweren systemischen Erkrankungen, die dadurch erhebliche physiologische Einschränkungen ausgesetzt sind. Zu diesen Erkrankungen gehören beispielsweise unzureichend kontrollierter Diabetes oder Bluthochdruck, chronisch obstruktive

Lungenerkrankungen, Nierenerkrankungen im Endstadium, eine Vorgeschichte von Myokardinfarkten sowie morbid Adipositas [21].

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 [21].

ASA V- und VI-Patienten sind Hochrisikogruppen hinsichtlich Komplikationen im Zusammenhang mit einer Vollnarkose. Im Rahmen der Patientenversorgung machen sie jedoch nur einen geringfügigen Teil aus, da Studien zeigen, dass weniger als 1 % der Patienten als ASA V eingestuft wurden. [64].

Eine Studie des Royal College of Anaesthetists hat gezeigt, dass sich das Risiko „beliebiger Komplikationen“ bei Patienten der ASA III im Vergleich zu Patienten der ASA I im Wesentlichen verdoppelt und bei Patienten der ASA IV sogar verfünffacht. Dies unterstreicht das erhöhte Komplikationsrisiko, dem Patienten mit höheren ASA-Klassifizierungen in der routinemäßigen Anästhesieversorgung ausgesetzt sind [64]. Darüber hinaus haben Studien gezeigt, dass Patienten mit höheren ASA-Klassen nach der Anästhesieeinleitung signifikant häufiger eine Hypotonie entwickeln, wobei die Wahrscheinlichkeit mit steigendem Status progressiv zunimmt, was die größere Anfälligkeit für Komplikationen aufgrund ihrer physiologischen Reserve unterstreicht [44].

Remimazolam hat einen organunabhängigen Metabolismus und ist daher nicht wie andere Wirkstoffe von der hepatischen oder renalen Clearance abhängig. Diese Eigenschaft ermöglicht eine vorhersagbare Pharmakokinetik und eine schnelle Erholung selbst bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, die in ASA > II-Patienten häufig vorkommen [10]. Darüber hinaus weist es ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil bei Hochrisikopatienten auf, mit einem geringeren Risiko für Hypotonie und Bradykardie im Vergleich zu Propofol, was zu einer größeren kardiovaskulären Stabilität führt [34; 35]. Dies ist besonders wichtig für Patienten der ASA > II, da sie häufig eine beeinträchtigte Herz- und Gefäßfunktion aufweisen, wodurch sie anfälliger für diese Art von Komplikationen im Zusammenhang mit einer Allgemeinanästhesie sind [21].

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen

Zu dieser Patientengruppe gehören Patienten mit koronarer Herzkrankheit, zerebrovaskulären Erkrankungen, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Aortenatherosklerose [65]. Die sichere Allgemeinanästhesie von Patienten mit CDV stellt oft eine große Herausforderung dar, was auf mögliche Risiken wie Myokardschäden, Arrhythmien und hämodynamische Instabilität zurückgeführt wird [17]. Die Wahl der Anästhetika spielt eine entscheidende Rolle bei der Risikominderung für diese Patientengruppe [29]. Das günstige hämodynamische Sicherheitsprofil von Remimazolam macht es zu einer sicheren Anästhetikumsalternative für diese Patientengruppe, da es im Vergleich zu Wirkstoffen wie Propofol ein geringeres Risiko für Hypotonie und Bradykardie aufweist und somit einen geringeren Gebrauch von

Vasopressoren als Notfallmedikation erforderlich macht [34; 35]. Durch sein positives Sicherheitsprofil kann Remimazolam dazu beitragen, das Auftreten schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse zu minimieren und bessere Ergebnisse für Patienten mit CVD zu erzielen [66].

Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe

Die OSA hat sich aufgrund ihrer weltweiten Verbreitung zu einem bedeutenden Problem für die öffentliche Gesundheit entwickelt [67]. Die Pathophysiologie von OSA umfasst eine Kombination aus ungünstigen anatomischen Veränderungen, einer erhöhten Kollapsneigung der oberen Atemwege sowie einer Instabilität der Atemkontrolle [68]. Bemerkenswert ist, dass die oberen Atemwege bei Patienten mit OSA während der Anästhesie eine höhere Kollapsneigung aufweisen als im Schlaf, was auf eine gesteigerte Vulnerabilität unter Vollnarkose hinweist. Die Wirkungen von Allgemeinanästhetika stellen eine erhebliche perioperative Herausforderung dar, da viele der derzeit verwendeten Wirkstoffe die Funktion der oberen Atemwege beeinträchtigen. Folglich besteht bei Patienten mit OSA ein erhöhtes Risiko für unerwünschte respiratorische Wirkungen [62; 69]. Dieses Risiko geht insbesondere von Propofol und den inhalativen Allgemeinanästhetika aus. Insgesamt wurde bei Patienten mit Schlafapnoe ein um 47 % erhöhtes Risiko für das kombinierte Ergebnis einer postoperativen schweren Morbidität festgestellt [70]. Die durch Flumazenil ermöglichte Reversibilität der durch Remimazolam ausgelösten pharmakologischen Wirkung bietet jedoch einen Schutz vor einer anhaltenden Atemdepression [10].

Ältere und/oder vulnerable Patienten

Ältere Patienten werden als Personen im Alter von 65 Jahren oder älter klassifiziert [71]. Durch den demografischen Trend in Deutschland, werden sich immer mehr ältere Patienten chirurgischen Eingriffen unterziehen und infolgedessen wird auch der Einsatz der Anästhesie in dieser Bevölkerungsgruppe zunehmen [72; 73]. Mit zunehmendem Alter steigt die Häufung von Risiken, die sich negativ auf die postoperativen Ergebnisse dieser Patientengruppe auswirken können. Ein günstiges postoperatives Ergebnis zeichnet sich nicht nur durch den Erfolg der Operation aus, sondern vor allem durch Faktoren, wie die Aufrechterhaltung der Leistungsfähigkeit, Funktionalität, Autonomie und allgemeinen Lebensqualität, die alle durch Nebenwirkungen von Allgemeinanästhetika beeinträchtigt werden können [72].

Vulnerabilität bei älteren Patienten, gekennzeichnet durch verminderte physiologische Reserven und erhöhte Anfälligkeit für Stressfaktoren, ist der wichtigste Prädiktor für postoperative Ergebnisse. Sie führt zu einer Dysregulation mehrerer Organsysteme und verschlechtert so die Anpassungsfähigkeit des jeweiligen Patienten. Insgesamt erhöht sich die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen während und nach der Operation bei Patienten mit einer erhöhten Vulnerabilität [27]. Ältere und/oder vulnerable Patienten sind aufgrund ihres Alters und ihrer physiologischen Dysregulation besonders anfällig für Komplikationen im Zusammenhang mit einer Vollnarkose, wie z. B. postoperative kognitive Dysfunktion, die ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber unerwünschten Ergebnissen weiter beeinträchtigt [59]. Studien haben gezeigt, dass vulnerable Patienten doppelt so häufig postoperative Komplikationen erleiden wie nicht vulnerable Patienten [27; 28]. Darüber hinaus hat sich

gezeigt, dass ein höheres Alter einer der wichtigsten Prädiktoren für ein erhöhtes Auftreten von intraoperativer Hypotonie bei Patienten ist, die sich einer Operation unter Vollnarkose unterziehen [30; 44; 60; 74]. Zusätzlich verschärfen mögliche Begleiterkrankungen und eine auftretende Polypharmazie in dieser Patientengruppe die mit einer Vollnarkose verbundenen Risiken weiter [28]. Um diese Risiken zu mindern und die Genesung zu verbessern, werden spezifische Präventionsmaßnahmen wie die sorgfältige Auswahl der zu verwendenden Allgemeinanästhetika empfohlen.

Remimazolam ist für ältere Patienten von Vorteil, da es im Vergleich zu anderen Allgemeinanästhetika wie Propofol eine stabile Hämodynamik, ein geringeres Risiko für Hypotonie und Atemdepression, eine schnelle Genesung sowie ein günstiges kognitives Profil bietet [14; 75; 76]. Da ältere Patienten aufgrund ihrer verminderten physiologischen Reserve und ihrer Komorbiditätsbelastung ein erhöhtes Risiko für kognitiven Verfall und kardiorespiratorische Komplikationen haben, bietet Remimazolam eine sichere Alternative [14; 27].

Auswirkungen und Langzeitfolgen von Vollnarkosen

Es gibt eine Vielzahl von Komplikationen im Zusammenhang mit einer Vollnarkose, darunter Hypotonie, postoperative Übelkeit und Erbrechen, postoperatives Delirium und Schmerzen an der Injektionsstelle [9; 59; 77-80]. Zusätzlich zu den körperlichen Auswirkungen können Patienten auch psychische Folgen im Zusammenhang mit der Anästhesie erleiden, darunter das Risiko einer posttraumatischen Belastungsstörung [81].

Hämodynamische Instabilität und daraus resultierende Hypotonie stellen erhebliche Herausforderungen für die Patientensicherheit und Genesung dar

Eine hämodynamische Instabilität ist ein bedeutendes Problem im Zusammenhang mit aktuell verwendeten Wirkstoffen wie Propofol und den volatilen Allgemeinanästhetika aufgrund ihrer kardiovaskulär dämpfenden und vasodilatatorischen Wirkungen [4; 7; 8; 23; 40; 82]. Dies kann zu einer IOH führen, die bei längerem Bestehen zu einer unzureichenden Organperfusion führen kann. Hierdurch kann der MAD unter kritische Schwellenwerte fallen, was die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung lebenswichtiger Organe beeinträchtigt. Schlussendlich besteht somit ein erhöhtes Risiko für Ischämien und der Störung der Funktionalität diverser Endorgane [32]. Darüber hinaus kann auch eine Bradykardie, bei der die Herzfrequenz unter 60 Schlägen pro Minute liegt, zu einer IOH beitragen [83; 84]. Eine solch niedrige Herzfrequenz ist nicht dazu in der Lage, die Sauerstoffversorgung des Herzens und damit die Sauerstoffzufuhr zu den Geweben adäquat aufrechtzuerhalten. Perioperative Bradykardien kommen häufig vor und können sehr gezielt auf den Gebrauch des jeweiligen Allgemeinanästhetikums und/oder den Vasopressorgebrauch zurückgeführt werden [85]. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass Bradykardie in 37 % der Fälle zu einem schlechten postoperativen Ergebnis beiträgt, einschließlich kardialen Ereignissen, Einweisung auf die Intensivstation und postoperativem Tod [86]. Leitlinien empfehlen die Behandlung von Bradykardie sobald sie mit einer klinisch relevanten Hypotonie einhergeht [85].

Vasopressoren werden eingesetzt, um einer durch Anästhesie verursachten längerfristigen Hypotonie entgegenzuwirken, indem sie eine Vasokonstriktion induzieren und dadurch den Blutdruck und den Blutfluss zu den Organen erhöhen [87]. Trotzdem verursachen Vasopressoren unabhängig von ihrem in diesem Fall gewollten pharmakologischen Effekt mögliche schädliche Wirkungen, wie z. B. Störungen der zerebralen Hämodynamik oder dem Potenzial Arrhythmien, Bradykardie und Tachykardie auszulösen [87; 88]. Da Vasopressoren durch die Aufrechterhaltung des Blutdrucks häufig einige der negativen Folgen einer IOH überdecken, wird das tatsächliche Ausmaß der durch die IOH selbst verursachten Schäden möglicherweise unterschätzt. Diese Dynamik unterstreicht, wie wichtig es ist, die Blutdruckkontrolle sorgfältig auszubalancieren und eine IOH zu vermeiden, anstatt sich ausschließlich auf Vasopressoren zu verlassen [84].

Trotz ihrer Häufigkeit gibt es keine allgemein anerkannte Definition für IOH. Zu den am häufigsten genannten Kriterien gehören ein systolischer Blutdruck (SBP) von weniger als 80 mmHg, ein MAD unter 65 mmHg und ein Rückgang des SBP um mehr als 20 % gegenüber dem Ausgangswert [89-92]. Die Überwachung und Behandlung der Herz-Kreislauf-Funktion (hämodynamische Überwachung und Management) sind grundlegende Säulen der perioperativen anästhesiologischen Behandlung. Das übergeordnete Ziel ist die Aufrechterhaltung der Organfunktionen durch Sicherstellung eines ausreichenden Perfusionsdrucks, des Blutflusses und der Sauerstoffversorgung [85]. Die Ätiologie der IOH ist multifaktoriell und wird durch patientenbezogene Faktoren wie vorbestehende CVD, fortgeschrittenes Alter und eine hohe ASA-Klassifizierung beeinflusst [30; 89].

Patienten können aufgrund einer anhaltenden IOH langfristige Komplikationen erleiden, darunter Organverletzungen, die zu chronischen Gesundheitsproblemen führen, längere Krankenhausaufenthalte, die die Genesungszeit verzögern (was letztendlich die Fähigkeit der Patienten beeinträchtigt, ihre täglichen Aktivitäten wieder aufzunehmen), und sogar den Tod [89; 93-97]. Eine klinisch relevante Hypotonie steht in signifikantem Zusammenhang mit einer Kombination aus Myokardinfarkt und Tod [95; 98]. Selbst kurze Episoden mit einem intraoperativen MAD unter 55 mmHg können zu einer Organischämie führen. Daher ist die Aufrechterhaltung der hämodynamischen Stabilität entscheidend, um diese Risiken zu minimieren und die Patientenergebnisse zu verbessern [99].

Etwa ein Drittel der Hypotonie-Ereignisse tritt in der Zeit zwischen der Einleitungsphase und dem chirurgischen Schnitt auf und wird daher als postinduktive Hypotonie bezeichnet [43; 46; 61]. Die Hypotonie nach der Einleitung wird als ein spezifischer Abschnitt innerhalb der breiteren Kategorie der IOH angesehen. Sie tritt in diesem Zeitraum aufgrund unterschiedlicher ursächlicher Mechanismen, darunter Vasodilatation und reduziertes Herzzeitvolumen auf und wird direkt durch Allgemeinanästhetika wie Propofol verursacht [61]. Diese hypotensive Episoden sind zwar im Vergleich zur gesamten IOH relativ kurz, tragen jedoch direkt zu perioperativen Komplikationen wie AKI, Myokardinfarkt und Schlaganfall bei [100]. Die Hypotonie nach der Einleitung macht in etwa die Hälfte aller perioperativen Hypotonie-Ereignisse bei Patienten, die keine kardiale Operation erhalten, aus [46]. Im Vergleich zur IOH ist die Hypotonie nach der Anästhesieeinleitung aufgrund der bereits vor der Operation

bestehenden Risikofaktoren besser vorhersehbar. Da die Operation in dieser Phase noch nicht begonnen hat, wird das Risiko weitgehend durch das Basisrisiko des Patienten und das Anästhesiemanagement bestimmt, wobei Letzteres veränderbar ist [30; 61]. Untersuchungen zeigten jedoch auch, dass die Hypotonie nach der Induktion unabhängig von der IOH zu einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation beiträgt und anderen Komplikationen, einschließlich einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit begünstigen kann [94]. Weltweit liegt die Inzidenzrate der Hypotonie nach der Einleitung bei etwa 10,3 %, wobei die Rate auf bis zu 66,96 % ansteigen kann [101; 102]. Da die Hypotonie nach der Anästhesieeinleitung eine direkte Folge von Allgemeinanästhetika ist, kann sie vermieden werden. Anästhesisten versuchen dies, indem sie die entscheidenden hämodynamischen Parameter vor Beginn des Eingriffs mit Vasopressoren stabilisieren, was wiederum zu einer Verzögerung des Operationsbeginns führen kann [43]. Operationsverzögerungen können wiederum ein erhöhtes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko zur Folge haben. Sie beeinträchtigen die Patientensicherheit und haben negative Auswirkungen auf das emotionale Wohlbefinden der Patienten. Zusätzlich unterliegen Patienten mit erhöhtem Risiko, wie z. B. ältere Menschen, einer größeren Wahrscheinlichkeit einer Operationsabsage [63; 103; 104]. Darüber hinaus können Operationen aufgrund des sich ändernden Gesundheitszustands des Patienten abgesagt werden, was zu wirtschaftlichen Schäden für Patienten und ihre Familien, zur Verschwendung von Ressourcen im Operationssaal und zu emotionalen Traumata führen kann [105; 106].

Angesichts seiner potenziell vermeidbaren Natur und des hohen Anteils betroffener Patienten stellt IOH ein Problem für die Gesundheitsversorgung dar, was erhebliche Auswirkungen auf die postoperativen Ergebnisse der Patienten hat [32].

IOH und kardiale Nebenwirkungen

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der IOH und dem Auftreten schwerwiegender kardialer und zerebrovaskulärer Ereignisse innerhalb von 30 Tagen nach der Operation [32]. Eine Myokardverletzung nach einer nicht-kardialen Operation ist beispielsweise oft asymptomatisch, stellt jedoch ein schwerwiegendes kardiales Ereignis dar, das als signifikanter Prädiktor für die Mortalität dient. Durch eine IOH und vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen wird das Risiko einer Myokardverletzung noch verstärkt [93]. Myokardschäden gelten als häufigste Todesursache im ersten Monat nach der Operation und sind tausendmal häufiger als intraoperative Todesfälle [95]. Darüber hinaus wird IOH im Zusammenhang mit zerebrovaskulären Ereignissen mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko in Verbindung gebracht. Dies ist besonders kritisch für Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen, bei denen das Schlaganfallrisiko erhöht ist [32]. Studien haben gezeigt, dass bei Hochrisikopatienten IOH Ereignisse mit einem zwanzigfachen Anstieg des relativen Risikos für einen signifikanten perioperativen Myokardinfarkt verbunden waren [107].

Diese Faktoren tragen insgesamt zu einer erhöhten Morbidität, längeren Krankenhausaufenthalten und langfristigen kardiovaskulären Komplikationen bei, die die Rückkehr der Patienten in den Alltag verzögern können, was die Bedeutung der Aufrechterhaltung der hämodynamischen Stabilität während chirurgischer Eingriffe unter Vollnarkose unterstreicht [93; 95].

IOH und Nebenwirkungen auf die Nieren

Eine kürzlich durchgeführte Untersuchung hat ergeben, dass ein MAD unter 65 mmHg über einen Zeitraum von mehr als 5 Minuten in engem Zusammenhang mit einer postoperativen AKI steht, wobei das Risiko mit dem Ausmaß und der Dauer der IOH zunimmt [108]. Eine weitere Studie hat gezeigt, dass eine hohe Variabilität des intraoperativen Blutdrucks mit der Entwicklung einer postoperativen AKI bei Patienten, die sich einer nicht-kardialen Operation unterziehen, in direktem Zusammenhang steht. Diese Erkenntnis unterstreicht, wie wichtig es ist, sowohl Hypotonie als auch Blutdruckschwankungen als kritische Faktoren für die intraoperative hämodynamische Instabilität zu betrachten. Beide Faktoren bedürfen einer sorgfältigen Behandlung [97]. IOH steht insbesondere bei Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko in Zusammenhang mit AKI. Bei diesen Patienten hat eine AKI schwerwiegende Folgen, darunter eine sechsfach erhöhte Mortalität, längere Krankenhausaufenthalte und deutlich höhere Gesundheitskosten, was durch das Fehlen wirksamer pharmakologischer Behandlungen noch verschärft wird [109]. Zu den langfristigen Komplikationen von AKI gehören ein erhöhtes Risiko für chronische Nierenerkrankungen, chronische Dialyseabhängigkeit und anhaltende Gesundheitsprobleme [96; 97], die die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen [110]. Eine aktuelle Kohortenanalyse zeigt, dass IOH und die kumulative Verwendung von Noradrenalin unabhängig voneinander mit AKI assoziiert sind, was die Bedeutung einer Reduzierung sowohl von IOH als auch von Vasopressoren unterstreicht [22].

IOH und kognitive Nebenwirkungen

Eine weitere bedeutende Komplikation im Zusammenhang mit Hypotonie während einer Operation unter Vollnarkose ist das postoperative Delir (POD). POD ist eine vorübergehende neurokognitive Störung, die durch akute und schwankende Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, des Bewusstseins und der Kognition gekennzeichnet ist. Die Inzidenz von POD ist bei älteren Patienten deutlich höher. Ein höherer intraoperativer Vasopressorbedarf, der durch eine signifikante IOH häufig erforderlich wird, steht in Zusammenhang mit einer erhöhten POD-Inzidenz [111]. Obwohl es sich bei POD um eine akute Erkrankung handelt, wurde gezeigt, dass sie zu einer posttraumatischen Belastungsstörung bis zu 3 Monate nach der Operation, zu einer postoperativen kognitiven Dysfunktion bis zu 12 Monate nach der Operation und sogar zu einer Demenz bis zu 5 Jahre nach einem POD beitragen kann [80].

IOH und Einsatz von Vasopressoren

Wie bereits hervorgehoben, ist der Einsatz von Vasopressoren während der Operation häufig aufgrund einer signifikanten IOH erforderlich [111]. Vasopressoren gelten allgemein als die am besten geeignete Behandlungsoption bei Hypotonie. So werden beispielsweise Phenylephrin- und Noradrenalin-Bolusgaben zur Behandlung einer durch Propofol verursachten IOH eingesetzt [43]. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass diese Vasopressoren trotz ihrer positiven Wirkung auf den systemischen Blutdruck die zerebrale Sauerstoffsättigung senken [88]. Darüber hinaus ist ihre Verwendung mit Nebenwirkungen wie Arrhythmien, Tachykardie und Myokardischämie verbunden [87]. Eine hohe Vasopressor-Anwendung wurde auch mit postoperativer AKI bei älteren Patienten in Verbindung gebracht, die sich einer nicht-kardialen Operation unterzogen haben. Dies geschieht unabhängig von einer möglichen – anhand der Anästhesie-Diagramme festgestellten – Hypotonie [90]. Daher sollte bei

Hochrisikopatienten die Anwendung von Vasopressoren sorgfältig begrenzt werden, nicht nur um Hypotonie zu minimieren, sondern auch um mögliche Schäden durch übermäßige Vasopressor-Exposition zu vermeiden. Beide Faktoren können unabhängig voneinander zu unerwünschten Ergebnissen beitragen.

Der Einfluss von Injektionsschmerzen und postoperativen Komplikationen auf Patientenzufriedenheit und Mortalität bei Vollnarkosen

Zusätzlich zu den hämodynamischen Komplikationen im Zusammenhang mit der Vollnarkose sind Schmerzen an der Injektionsstelle ein häufiges und bedeutendes Problem bei der Verabreichung einer Vollnarkose mit Propofol, von dem etwa 60 % der Patienten betroffen sind, wobei einige über starke oder extreme Schmerzen berichten [9]. Diese Beschwerden können sich negativ auf die allgemeine Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung auswirken [112].

Insgesamt hat sich gezeigt, dass Patienten mit postoperativen Komplikationen im ersten Jahr nach der Operation ein um 60 % erhöhtes Sterberisiko haben als Patienten ohne Komplikationen [113]. Auch der Schweregrad der Komplikationen spielt eine entscheidende Rolle. Patienten mit schweren Komplikationen haben ein deutlich höheres Sterberisiko [113]. Das Mortalitätsrisiko im Zusammenhang mit anästhesiebedingten Komplikationen ist bei älteren Patienten, Patienten mit CDV und Personen mit einem ASA > II deutlich erhöht [114; 115]. Darüber hinaus weisen OSA-Patienten höhere Raten an kardiovaskulären und respiratorischen Komplikationen auf, die indirekt zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko in der perioperativen Phase beitragen können [116].

Zudem belegen Studien, dass die Patientenzufriedenheit eng mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen korreliert. Dazu zählen intraoperative Bewusstseinszustände, moderate bis starke Schmerzen sowie weitere unerwünschte Ereignisse. Das Risiko einer Unzufriedenheit steigt mit der Anzahl postoperativer Komplikationen und verdeutlicht die erheblichen Auswirkungen dieser unerwünschten Ereignisse auf die Gesamterfahrung des Patienten [117].

Bewältigung von Herausforderungen in der Anästhesie: Die Vorteile von Remimazolam gegenüber Propofol hinsichtlich hämodynamischer Stabilität und Patientenkomfort bei Hochrisikopatienten

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ältere und/oder vulnerable Patienten sowie Patienten der ASA > II und Patienten mit CVD und/oder OSA aufgrund ihrer erhöhten Anfälligkeit für Komplikationen in der Allgemeinanästhesie während chirurgischer Eingriffe mit Herausforderungen konfrontiert sind. Diese Gruppen sind besonders anfällig für unerwünschte Ereignisse wie postoperative kognitive Dysfunktion, kardiovaskuläre Ereignisse und hämodynamische Instabilität, die ihre Genesung und ihre allgemeine Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können [50; 118]. Das Vorliegen von Komorbiditäten und Polypharmazie verschärft diese Risiken zusätzlich und erfordert maßgeschneiderte Strategien für die Allgemeinanästhesie, um die Sicherheit und die Ergebnisse für den jeweiligen Patienten zu verbessern [47].

Remimazolam hilft, diese Risiken bei Hochrisikopatienten zu bewältigen. Es verringert das Risiko von Komplikationen im Zusammenhang mit hämodynamischer Instabilität. Im Gegensatz zu Propofol hält Remimazolam den MAD während der Induktion stabil, indem es den systemischen Gefäßwiderstand aufrechterhält. Weiterhin minimiert Remimazolam das Risiko einer IOH deutlich und verringert so den Bedarf an Vasopressoren [23; 34; 35; 87; 119]. Durch die wirksame Minimierung von hämodynamischer Instabilität und Hypotonie kann Remimazolam indirekt das Risiko von Komplikationen wie AKI, Myokardschäden und POD verringern, die alle in engem Zusammenhang mit IOH stehen. Dies kann zu besseren Genesungsergebnissen und kürzeren Krankenhausaufenthalten beitragen [120; 121]. Darüber hinaus vermeidet die Formulierung von Remimazolam die mit Propofol häufig verbundenen Injektionsschmerzen und erhöht so den Komfort für den Patienten während der Applikation [122; 123].

Durch die Beseitigung der mit aktuellen Anästhetika verbundenen Komplikationen ist Remimazolam eine wertvolle Option für Hochrisikopatienten. Es bietet das Potenzial, die hämodynamische Stabilität zu verbessern und die Schmerzen bei der Injektion zu minimieren – zwei entscheidende Faktoren, die die Ergebnisse für Patienten in der Anästhesiebehandlung erheblich verbessern können.

Zielgruppe

Remimazolam 50 mg ist bei Erwachsenen zur intravenösen Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie indiziert [41].

Innerhalb dieser breiteren Population gibt es eine Untergruppe von Hochrisikopatienten, die besonders vom Einsatz von Remimazolam profitieren können. Dazu gehören ältere Menschen, Patienten der ASA > II, Patienten mit OSA und/oder ein CVD [41; 116]. 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 [41].

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.

Aufbauend auf den zuvor beschriebenen Herausforderungen im Zusammenhang mit aktuellen Anästhetika wird deutlich, dass insbesondere für Hochrisikogruppen wie ASA > II-Patienten, ältere Menschen und Patienten mit CVD oder OSA erhebliche Risiken bestehen [14-18]. Intravenöse Optionen wie Propofol, Thiopental und Etomidat sowie inhalative Wirkstoffe wie Sevofluran, Isofluran und Desfluran sind dabei mit einer Reihe von Komplikationen verbunden

[4-8]. Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, wird Propofol häufig als primärer intravenöser Wirkstoff verwendet. Seine Anwendung wird jedoch durch Injektionsschmerzen, kardiorespiratorische Depression und das Fehlen eines Antidots erschwert. Dies schränkt die Flexibilität der Behandlung ein und erhöht das Risiko unerwünschter Ergebnisse bei gefährdeten Patienten [9-11]. Inhalative Wirkstoffe sind ebenfalls mit kardiorespiratorischen Risiken verbunden und unterliegen aufgrund ihrer Auswirkungen auf die Umwelt einer zunehmenden behördlichen Kontrolle, was die zukünftigen Anästhesiemöglichkeiten möglicherweise einschränken wird [4; 7; 8; 13].

Es besteht daher ein wachsender Bedarf an Allgemeinanästhetika, die einen schnellen Wirkungseintritt und eine schnelle Wirkungsauflösung bieten und gleichzeitig ein günstiges kardiorespiratorisches Sicherheitsprofil aufweisen, was bei Remimazolam der Fall ist. Während die IOH üblicherweise mit Vasopressoren behandelt wird, ist deren Einsatz mit eigenen Risiken verbunden. Es besteht daher ein ungedeckter medizinischer Bedarf an präventiven Strategien, um das Auftreten einer IOH zu vermeiden und den Bedarf an Vasopressoren zu reduzieren. Remimazolam ist ein ultrakurz wirksames intravenöses Benzodiazepin. Es wird größtenteils durch im Körper weit verbreitete hepatische Esterasen und nicht durch cytochromabhängige Abbauege in der Leber zu einem inaktiven Metaboliten abgebaut. Darüber hinaus ist Flumazenil als Antidot verfügbar, um die narkotische Wirkung bei Bedarf schnell aufzuheben. Remimazolam bietet einen schnellen Wirkungseintritt und eine schnelle Erholung nach dem Eingriff mit einem günstigen kardiorespiratorischen Sicherheitsprofil [10; 34; 35; 75; 76].

Aktuelle Leitlinien betonen die Bedeutung einer patientenindividuellen Narkose

Die deutschen Empfehlungen zur präoperativen Beurteilung wurden gemeinsam von der DGAI, der DGCH und der DGIM herausgegeben. Sie betonen, dass die präoperative Beurteilung eines Patienten einen wesentlichen Einfluss auf die Wahl des Anästhesieverfahrens und der anästhesiologischen Behandlung hat. Insbesondere patientenbezogene Risiken wie Alter, kardiovaskuläre Faktoren, akute Erkrankungen und Komorbiditäten werden als entscheidend für die Festlegung des anästhesiologischen Vorgehens identifiziert [50].

In Übereinstimmung mit diesen Empfehlungen plädieren die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin für eine individuelle Auswahl des Anästhetikums, die auf einer umfassenden präoperativen Beurteilung des klinischen Zustands des Patienten, seiner Begleiterkrankungen und des spezifischen chirurgischen Eingriffs basiert. Dieser maßgeschneiderte Ansatz umfasst die Bewertung der Vulnerabilität, der Organfunktion und auftretender Wechselwirkungen zwischen Medikamenten. Das übergeordnete Ziel besteht darin, die perioperativen Ergebnisse zu optimieren und Risiken, insbesondere bei gefährdeten Bevölkerungsgruppen wie älteren Patienten, Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen und Patienten mit chronischen Erkrankungen wie chronischer Nierenerkrankung zu minimieren [51].

Dies macht Remimazolam zu einer geeigneten Alternative, da es speziell für Hochrisikopatienten verwendet werden kann, bei denen andere Allgemeinanästhetika aufgrund dieser präoperativen Bewertungsschritte möglicherweise nicht die beste Wahl sind.

Aktuelle Therapielandschaft

Wie oben genannt, kann eine Vollnarkose durch verschiedene Methoden erreicht werden, darunter Inhalationsnarkose oder eine vollständige intravenöse Anästhesie. Intravenöse Anästhetika, wie Etomidat und Thiopental, werden in erster Linie zur Einleitung der Anästhesie eingesetzt. Inhalationsallgemeinanästhetika wie Isofluran, Sevofluran und Desfluran werden wiederum häufig zur Aufrechterhaltung der Anästhesie während chirurgischer Eingriffe verwendet. Propofol, das ebenfalls intravenös appliziert wird, nimmt eine gesonderte Stellung ein, da es sowohl für die Einleitung als auch für die Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie zugelassen ist [4-7; 40; 124; 125].

Propofol

Propofol ist ein intravenöses Anästhetikum, welches in der klinischen Praxis häufig eingesetzt wird. Eine vollständig intravenöse Anästhesie mit Propofol ist jedoch mit Risiken verbunden, darunter Schmerzen an der Injektionsstelle, anaphylaktische Reaktionen aufgrund der Sojabestandteile in der Lipidemulsion und schwere Hypotonie in Verbindung mit einer bradykarden Wirkung [11; 40]. Es wurden verschiedene Fälle beobachtet, in denen bei gesunden erwachsenen Patienten ohne bekannte kardiale Vorerkrankungen nach der Induktion mit Propofol eine ausgeprägte Bradykardie auftrat [126]. Propofol wurde als maßgeblicher Faktor für hämodynamische Instabilität und damit verbundene postoperative Nebenwirkungen identifiziert [35; 77; 127]. Insbesondere die Verwendung von Propofol zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie wurde stark mit einer Hypotonie nach der Einleitung in Verbindung gebracht [44]. Die gefäßerweiternden und myokarddämpfenden Wirkungen von Propofol führen zu einer Verringerung des systemischen Gefäßwiderstands und des MAD, insbesondere bei Bolusverabreichung [11; 128]. Aufgrund seiner ausgeprägten blutdrucksenkenden Wirkung ist Propofol für die Behandlung von Hochrisikopatienten besonders ungeeignet. Die durch Propofol verursachte Hypotonie wird bei diesen Patientengruppen verstärkt. Dies liegt an altersbedingten strukturellen Veränderungen der Arterien, einer verminderten Herzfunktion und einer beeinträchtigten physiologischen Regulation. Dies führt dazu, dass die hämodynamischen Wirkungen von Propofol verstärkt werden. Durch eine Hypotonie kann die Durchblutung kritischer Organe erheblich beeinträchtigt werden und das Risiko der zuvor hervorgehobenen schweren Komplikationen wie Myokardschäden, postoperatives Delirium und Nierenschäden kann sich erhöhen [14; 93; 95; 108; 111]. Darüber hinaus sind die Wirkungen von Propofol aufgrund des Fehlens eines spezifischen Antidots nicht reversibel, was das Risiko für Komplikationen zusätzlich erhöht [10].

Es wurden zudem seltene, aber schwerwiegende Komplikationen, darunter PRIS, dokumentiert [11]. PRIS ist eine tödliche Erkrankung, die mit einer längeren Verabreichung von Propofol einhergeht. Sie führt zu Multiorganversagen, darunter Herz-Kreislauf-Funktionsstörungen, metabolische Azidose, Rhabdomyolyse, Hyperkaliämie, Hepatomegalie, akutes Nierenversagen und in einigen Fällen schließlich zum Tod [128; 129]. Die Mortalitätsrate bei PRIS wird auf etwa 33 % geschätzt und kann bei einer verzögerten Diagnose ansteigen [128]. Hochrisikopatienten, wie z. B. Patienten mit kritischen Erkrankungen oder Sepsis (die als ASA > II eingestuft würden), sind besonders anfällig für PRIS [21; 129]. Dies wirft die Frage auf, ob Propofol die beste Behandlungsoption für Hochrisikopatienten ist.

Darüber hinaus sind Schmerzen an der Injektionsstelle mit einer Inzidenzrate von etwa 60 % eine häufige Nebenwirkung von Propofol. Dies kann für Patienten belastend und angstausslösend sein [9; 40; 130]. Propofol verursacht Schmerzen an der Injektionsstelle, die in erster Linie auf seine chemischen Eigenschaften und die Arzneimittelformulierung zurückzuführen sind. Als Alkylphenol reizt Propofol von Natur aus die Haut und die Schleimhäute, was zu Schmerzen bei der Injektion beiträgt. Die Schmerzen können sofort oder verzögert auftreten. Sofortige Schmerzen werden auf eine Reizung des venösen Endothels zurückgeführt, während verzögerte Schmerzen durch die Freisetzung von Mediatoren wie Kininogen aus der Kinin-Kaskade verursacht werden. Die Emulsionsformulierung von Propofol spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Schmerzen, und trotz der Versuche, Propofol neu zu formulieren, um die Schmerzen zu reduzieren, besteht das Problem weiterhin [122].

Schmerzen bei der Injektion von Propofol werden von vielen Patienten als eine der unangenehmsten Erfahrungen im Zusammenhang mit der Anästhesie beschrieben. Eine Umfrage ergab, dass dieses Problem zu den sieben häufigsten Herausforderungen in der aktuellen klinischen Anästhesiepraxis zählt [122]. Etwa 3 von 5 Patienten empfinden Schmerzen bei der Injektion von Propofol, wobei einer dieser 3 Patienten starke oder unerträgliche Schmerzen angibt und die Einleitung der Anästhesie oft als die schmerzhafteste Phase empfindet [9]. Dieses Unbehagen kann sich negativ auf die allgemeine Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung auswirken [112].

Die genannten Punkte unterstreichen die Notwendigkeit, dass bei der Auswahl von Propofol als Allgemeinanästhetikum eine sorgfältige Abwägung durchgeführt werden sollte. Basierend auf seinem Sicherheitsprofil kann es für bestimmte Patientengruppen aufgrund einer erhöhten Anfälligkeit für damit verbundene Komplikationen ungeeignet sein. Daher sind Alternativen, wie z. B. Remimazolam, in der Allgemeinanästhesie erwünscht, um die Risiken wie hämodynamische Instabilität für Hochrisikopatienten zu reduzieren.

Etomidat und Thiopental

Etomidat ist ein Narkoseeinleitungswirkstoff und wird wie Propofol ebenfalls mit Injektionsschmerzen in Verbindung gebracht, wobei zusätzlich Komplikationen wie eine Nebennierenrindensuppression und Myotonien auftreten können. Daher ist seine Verwendung einzuschränken. Bei Hochrisikopatienten hat sich zudem gezeigt, dass die Narkoseeinleitung mit Etomidat mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden ist. Dies deutet darauf hin, dass Etomidat für Patienten mit höherem Risiko keine geeignete Option ist [131; 132]. Aufgrund seiner Unterdrückung der Nebennierenrindenfunktion wird es nicht häufig als Induktionshypnotikum eingesetzt [133]. Thiopental verursacht ebenso wie Propofol eine starke Atemdepression und Myokarddepression. Thiopental ist außerdem mit einem langsamen Metabolismus und einer verlängerten Eliminationskinetik verbunden [134]. Daher wurde seine Verwendung streng auf Patienten mit Hirntrauma zur Senkung des Hirndrucks beschränkt [133].

Inhalative/volatile Anästhetika

Sevofluran, Isofluran und Desfluran sind wirksame inhalative Anästhetika, die in der klinischen Praxis weit verbreitet sind. Diese Wirkstoffe führen zu einem dosisabhängigen Verlust des Bewusstseins und der Schmerzempfindung sowie zu einer Unterdrückung der willkürlichen Motorik und der autonomen Reflexe. Volatile Wirkstoffe verursachen eine Vasodilatation, die zu Hypotonie und einer Unterdrückung des Atemantriebs führt. Trotz dieser dämpfenden Wirkungen [4; 7; 8], können volatile Allgemeinanästhetika auch kardioprotektive Wirkungen haben, die Ischämie-Reperfusionsschäden während einer Operation reduzieren [135].

Ihre Verwendung wird jedoch aufgrund von Umweltbedenken zunehmend kritisch hinterfragt. Volatile Wirkstoffe tragen zum Klimawandel bei, indem sie die photophysikalischen Eigenschaften der Atmosphäre verändern [13]. Diese Bedenken spiegeln sich in den Vorschriften der Europäischen Kommission wider, die aufgrund der hohen CO₂-Emissionen die Verwendung von Desfluran in Europa ab dem 1. Januar 2026 verbieten wird. Einzig in Fällen, in denen seine Verwendung aus medizinischen Gründen unbedingt erforderlich ist und kein anderes Anästhetikum verwendet werden kann, darf es weiterhin zum Einsatz kommen. In solchen Fällen muss die Gesundheitseinrichtung Nachweise für die medizinische Rechtfertigung aufbewahren und diese auf Anfrage der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats oder der Kommission vorlegen [12]. Das Positionspapier „Ökologische Nachhaltigkeit in der Anästhesiologie und Intensivmedizin“ der BDA und der DGAI betont ebenfalls die ökologischen Folgen der Inhalationsallgemeinanästhetika und empfiehlt ausdrücklich, Desfluran nach Möglichkeit zu vermeiden. Als bevorzugte Alternative wird eine intravenöse Anästhesie vorgeschlagen, da diese keine direkten Treibhausgasemissionen verursacht [136].

Dieser Trend zum Verbot volatiler Allgemeinanästhetika würde dazu führen, dass intravenöse Anästhetika als wichtigste Alternative verbleiben. Derzeit gilt Propofol als Standardanästhetikum für die intravenöse Vollnarkose. Wie jedoch hervorgehoben wurde, kann Propofol eine hämodynamische Instabilität herbeiführen, die mit unerwünschten postoperativen Ergebnissen verbunden ist [44; 77; 127]. In diesem Zusammenhang erweist sich Remimazolam als vielversprechende Alternative zu Propofol, insbesondere wenn die Aufrechterhaltung der hämodynamischen Stabilität bei Hochrisikopatienten von entscheidender Bedeutung ist.

Zusätzlich zu ihren Auswirkungen auf die Umwelt ist die Verwendung von volatilen Anästhetika die Hauptursache für frühes postoperatives Erbrechen, wobei bei Wirkstoffen wie Isofluran und Sevofluran eine dosisabhängige Beziehung beobachtet wird [78; 137]. Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) können zu schwerwiegenden Komplikationen wie Lungenaspiration führen und gleichzeitig die Gesundheitskosten aufgrund längerer Aufenthalte im Aufwachraum und unerwarteter Krankenhauseinweisungen erhöhen [78; 79; 137]. Die Vorbeugung von PONV hat für Patienten höchste Priorität und rangiert oft noch vor der Sorge um postoperative Schmerzen oder eine vorzeitige Entlassung [79]. In diesem Zusammenhang hat sich gezeigt, dass intravenös verabreichte Wirkstoffe das Risiko für PONV verringern [41; 138].

Die Notwendigkeit verbesserter Anästhetika

Der therapeutische Bedarf an einem verbesserten Anästhetikum wird durch die Einschränkungen der derzeitigen Optionen hervorgehoben, die insbesondere bei Hochrisikopatienten häufig Sicherheitsbedenken aufwerfen. Wie bereits erwähnt, sind traditionelle Anästhetika wie Propofol und volatile Wirkstoffe häufig mit einer hämodynamischen Instabilität verbunden, was zu Nebenwirkungen wie intraoperativer Hypotonie und damit verbundenen Komplikationen führen kann [4; 7; 8; 11; 14; 95; 127; 128]. Diese Probleme treten besonders ausgeprägt bei Hochrisikopatienten auf, darunter ältere Menschen und Patienten mit Vorerkrankungen, bei denen es aufgrund der durch diese Wirkstoffe verursachten physiologischen Belastung zu unerwünschten Ereignissen kommen kann [30; 44; 62].

Das ideale Anästhetikum würde sich durch einen schnellen Wirkungseintritt und eine schnelle Erholung auszeichnen, es sollte reversibel sein und das Risiko einer hämodynamischen Instabilität minimieren. Dies gilt insbesondere für Allgemeinanästhetika zur Narkoseeinleitung von Hochrisikopatienten. Jüngste Fortschritte bei Anästhetika haben zur Entwicklung von „*Soft Drugs*“ wie Remimazolam geführt, die das Risiko von Nebenwirkungen minimieren und die Erholungsphase verbessern, indem sie einen schnellen enzymatischen Abbau für eine bessere Stoffwechselkontrolle ermöglichen. Remimazolam kann aufgrund seines schnellen Wirkungseintritts und -abklingens sowie seines günstigen kardiorespiratorischen Sicherheitsprofils die Ergebnisse für den entsprechenden Patienten und die Sicherheit von Anästhesieverfahren verbessern. Dies ist selbst bei Patienten, bei denen ein höheres Komplikationsrisiko besteht, der Fall [139].

Remimazolam im Fokus: Wirkmechanismus, Pharmakokinetik und hämodynamisches Sicherheitsprofil

Schnelle Einleitung und Erholung der Narkose mit vorhersehbaren Eigenschaften

Remimazolam hat aufgrund seines direkten Abbaus durch Carboxylesterasen zu einem inaktiven Metaboliten eine kurze Wirkungsdauer. Dies führt zu einer schnellen Clearance und keiner Akkumulation pharmakologisch aktiver Metaboliten. Aufgrund seiner hohen Clearance, kurzen Halbwertszeit und seines inaktiven Primärmetaboliten ist die hypnotische Wirkung von Remimazolam sehr vorhersehbar und ermöglicht eine erhebliche Kontrolle über die Narkosetiefe [10; 76]. Auf Grund des Abbauweges sind keine Dosisanpassungen für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen erforderlich [41]. Im Gegensatz dazu ist die Clearance von Propofol organabhängig und kann bei Patienten mit Lebererkrankungen erheblich reduziert sein, was besondere Vorsichtsmaßnahmen und mögliche Dosisanpassungen bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen erforderlich macht [10; 40].

Eine klinische Studie, die an Patienten mit einem ASA III durchgeführt wurde, bestätigte die Wirksamkeit von Remimazolam. Dabei zeigte sich, dass eine höhere Induktionsdosis von Remimazolam zu einem signifikant verkürzten Zeitraum bis zum Verlust des Bewusstseins führte, ohne die Erholungszeiten im Vergleich zu niedrigeren Dosierungen wesentlich zu verlängern. Dies deutet darauf hin, dass die anästhetische Wirkung von Remimazolam

unabhängig von der gewählten Induktionsdosis ist und sich nur mit geringen Schwankungen abbaut. Zudem waren die beide untersuchten Dosen bei chirurgischen Patienten der ASA III gleichermaßen wirksam und sicher, was die sichere Anwendung bei Patienten mit höherem Risiko belegt [34]. Diese Eigenschaften sind besonders vorteilhaft für die Verringerung von präoperativer Angst und in Notfallsituationen, in denen ein schneller Wirkungseintritt unerlässlich ist. Zusätzlich zeigten Studien, dass die Erholung mit Remimazolam, gemessen anhand der MOAA/S-Skala, klinisch mit Propofol vergleichbar war [35].

Die kontextsensitive Halbwertszeit von Remimazolam ist weitgehend unabhängig von der Infusionsdauer und gewährleistet auch nach längerer Verabreichung eine schnelle und vorhersehbare Erholung [36]. Ein einzigartiger Sicherheitsvorteil von Remimazolam gegenüber Propofol ist zudem die Verfügbarkeit von Flumazenil als Antidot, das eine schnelle Umkehrung der Restwirkungen ermöglicht [121]. Diese Eigenschaft ermöglicht es Ärzten, leicht zwischen einer verlängerten Sedierung und anderen postoperativen Komplikationen, wie z. B. einem postoperativen Schlaganfall, zu unterscheiden, die ebenfalls die Geschwindigkeit der Wiedererlangung des vollen Bewusstseins beeinflussen könnten [10].

Wirksamkeit und Zuverlässigkeit in der Anästhesie

In einer zulassungsrelevanten Studie zeigte Remimazolam eine 100-prozentige Funktionsfähigkeit als Allgemeinanästhetikum, ohne dass es zu intraoperativem Erwachen, Erinnerungen, Körperbewegungen oder der Notwendigkeit des Einsatzes von Notfallmedikationen kam [140]. Darüber hinaus wurden in einer weiteren zulassungsrelevanten Studie keine Fälle von Bewusstseinsstörungen während einer Operation mit Remimazolam festgestellt [35]. Eine Analyse der BIS-Werte zeigten, dass diese während der Aufrechterhaltung der Anästhesie innerhalb der Bereiche verblieben, die mit einer ausreichenden Anästhesietiefe assoziiert sind [34]. Diese Zuverlässigkeit bei der Aufrechterhaltung der Anästhesie minimiert das Risiko eines versehentlichen Bewusstseins während der Vollnarkose (AAGA), einem Phänomen, bei dem Patienten während chirurgischer Eingriffe teilweise oder vollständig das Bewusstsein wiedererlangen. Obwohl die Dauer des Bewusstseins oft nur kurz ist, kann es tiefgreifende psychologische Folgen haben. In einem Bericht geben etwa 51 % der Patienten an, während eines unbeabsichtigten Bewusstseinsereignisses unter erheblichen Belastungen zu leiden, und 41 % erleben mittelschwere bis schwere Langzeitschäden wie posttraumatische Belastungsstörungen, Depressionen oder Phobien. Die Belastung wird oft durch Gefühle der Lähmung, Hilflosigkeit durch stark übersteigerte Wahrnehmungen und Ängste, wie etwa die Vorstellung, zu sterben oder dauerhaft gelähmt zu sein, zusätzlich intensiviert. Dies unterstreicht die entscheidende Bedeutung der Verwendung zuverlässiger Anästhetika wie Remimazolam und der Gewährleistung einer ununterbrochenen Anästhesieverabreichung zur Verhinderung von AAGA, insbesondere in Hochrisikophasen wie der Narkoseeinleitung [Cook et al., 2014; Pandit et al., 2014].

Remimazolam als hervorragende Wahl für hämodynamische Stabilität und Patientenkomfort in der Anästhesie

Für Remimazolam konnte in zulassungsrelevanten Studien im Vergleich zu herkömmlichen Anästhetika eine überlegene Erhaltung der hämodynamischen Stabilität und weniger kritische hypotensive Ereignisse sowohl während der Einleitung als auch während der Aufrechterhaltung der Vollnarkose gezeigt werden. Dies ist entscheidend für die Prävention von IOH, einem bekannten Risikofaktor für Organverletzungen. In einer Phase IIb/III-Studie wurde festgestellt, dass die als unerwünschte Ereignisse gemeldeten Blutdruckabfälle im Remimazolam-Arm im Vergleich zum Propofol-Arm signifikant geringer waren [140].

Darüber hinaus war Remimazolam im Vergleich zu Propofol mit einem geringeren Einsatz von Vasopressoren verbunden, was seine überlegene hämodynamische Stabilität weiter untermauert. Der geringere Bedarf an Vasopressoren deutet darauf hin, dass Remimazolam während der Anästhesie einen stabileren MAD aufrechterhält und somit das Risiko einer hämodynamischen Instabilität minimiert [35; 140]. Darüber hinaus benötigte ein größerer Prozentsatz der Propofol-Patienten im Vergleich zu Remimazolam-Patienten eine Behandlung wegen Bradykardie [140]. Weitere Studien haben gezeigt, dass Remimazolam eine überlegene Erhaltung der hämodynamischen Stabilität bietet, was sich insbesondere in einer geringeren Inzidenz von Hypotonie nach der Induktion äußert [120; 141; 142]. Die Hypotonie nach der Induktion wird weitgehend durch das verwendete Anästhetikum und die Begleiterkrankungen der Patienten bestimmt. Daher ist es ein wichtiger Vorteil von Remimazolam, dass es in dieser Phase eine überlegene Erhaltung der hämodynamischen Parameter zeigt [30]. Die hämodynamische Stabilität unter einer Behandlung mit Remimazolam während der Induktionsphase wird durch weitere Studien untermauert. In diesen wurde festgestellt, dass die Anzahl kritischer Bradykardie-Ereignisse nach der Narkoseeinleitung bei Patienten, die Propofol erhielten, signifikant höher war als bei Patienten, die Remimazolam erhielten [35]. Darüber hinaus zeigte Remimazolam in einer klinischen Studie an erwachsenen Patienten, die sich einer Herzoperation unterzogen, eine mit Propofol und Sevofluran vergleichbare Wirksamkeit, bietet jedoch eine bessere hämodynamische Stabilität, was sich in einem geringeren Bedarf an Vasopressoren zeigte [143]. Weiterhin erforderte die Remimazolam-Anästhesie in einer Studie zur Herzchirurgie weniger Vasopressoren und zeigte stabilere hämodynamische Parameter als die Propofol-induzierte und Desfluran-aufrechterhaltene Anästhesie [144].

Durch die überlegene Erhaltung der hämodynamischen Stabilität zeigt sich, dass Remimazolam das Risiko eines kurzzeitigen Blutdruckabfalls, der zu Schäden an lebenswichtigen Organen wie Herz, Nieren und Gehirn führen kann, wirksam mindern kann. Die minimale Auswirkung von Remimazolam auf die Herzkontraktilität und den systemischen Gefäßwiderstand trug zu weniger hypotensiven Ereignissen und einer geringeren Abhängigkeit von Vasopressoren bei, wodurch es sich besonders für multimorbide Patienten und Patienten mit eingeschränkter kardiovaskulärer Reserve eignet und somit als geeignete Alternative zu Propofol dienen kann [121; 145].

In Bezug auf die Wirksamkeit war Remimazolam hinsichtlich des primären Endpunkts, der den Prozentsatz der Zeit mit $\text{NCI} \leq 60$ während der Erhaltungsphase der Vollnarkose bewertete, mit Propofol vergleichbar [35]. Damit ist Remimazolam eine geeignete Alternative zu Propofol, da es eine bessere hämodynamische Stabilität bei vergleichbarer Wirksamkeit bietet.

Zusätzlich zum Sicherheitsvorteil der hämodynamischen Stabilität zeigten zulassungsrelevante Studien eine signifikant geringere Häufigkeit von Nebenwirkungen im Remimazolam-Arm im Vergleich zum Propofol-Arm, was Remimazolam als sichere und wirksame Alternative zu Propofol weiter bestätigt [140]. Es wurde auch festgestellt, dass die Verwendung von Remimazolam im Vergleich zu Propofol zu einer besseren postoperativen kognitiven Funktion führt, was auf seine schnellere Clearance zurückzuführen sein könnte [146]. So zeigte eine Studie, dass die Häufigkeit von POD bei Patienten, die mit Remimazolam behandelt wurden, im Vergleich zu Propofol signifikant geringer war, selbst bei Herzoperationen [147]. Dies ist besonders wichtig für Hochrisikopatienten wie ältere Menschen im Hinblick auf ihre langfristige Genesung und die anschließende Lebensqualität [146]. Darüber hinaus verursacht Remimazolam als wasserlöslicher Wirkstoff weniger Schmerzen an der Injektionsstelle als Propofol, da es die chemische Reizung und Rezeptoraktivierung vermeidet [10; 122; 123]. So war in der zulassungsrelevanten Phase III-Studie, die an $\text{ASA} > \text{II}$ -Patienten durchgeführt wurde, die sich einer geplanten Operation unterzogen, Remimazolam im Vergleich zu Propofol mit deutlich weniger Schmerzen an der Injektionsstelle verbunden [35]. In weiteren Studien traten Schmerzen an der Injektionsstelle im Remimazolam-Arm deutlich seltener auf als im Propofol-Arm [120; 148]. Diese Ergebnisse unterstreichen den Vorteil von Remimazolam bei der Verringerung von Beschwerden im Zusammenhang mit der Injektion aufgrund seiner im Vergleich zu Propofol unterschiedlichen Formulierung, was zu einer verbesserten Patientenerfahrung während der Anästhesieeinleitung beitragen kann [35].

Klinische Anwendungen und Vielseitigkeit

Vorteilhaftes Sicherheitsprofil bei verschiedenen Populationen

Zusätzlich zu seinen pharmakokinetischen und hämodynamischen Vorteilen ist Remimazolam im Vergleich zu Propofol nicht kontraindiziert bei bestimmten Populationen, einschließlich Personen mit Fettstoffwechselstörungen oder Allergien gegen Eier oder Sojabohnen [11; 41]. Für Patienten mit Epilepsie bietet Remimazolam eine sicherere Alternative zu Propofol, das bekanntermaßen das Risiko für Krampfanfälle erhöht. Darüber hinaus vermeidet Remimazolam die schweren Komplikationen, die mit dem PRIS verbunden sind, einem bedeutenden Problem bei der Verabreichung von Propofol [40; 41].

Erfolgreicher Einsatz bei Hochrisikopatienten

In klinischen Umgebungen hat Remimazolam seine Vielseitigkeit und sein Sicherheitsprofil unter Beweis gestellt und sich als erfolgreiches Medikament erwiesen. Beide Induktionsprotokolle für Remimazolam (6 und 12 mg/kg/h) wurden sicher bei chirurgischen Patienten der ASA III angewendet, ohne dass Anzeichen für eine dosisabhängige Veränderung des Blutdrucks festgestellt wurden. Daher können sie hinsichtlich der hämodynamischen Stabilität als gleichermaßen sicher angesehen werden [34]. Bei Herzoperationen wurde

Remimazolam wirksam für die Vollnarkose während der MitraClip-Implantation bei einem Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz eingesetzt, was den ersten berichteten Fall in einer solchen Hochrisikopopulation darstellt [149]. In ähnlicher Weise wurde Remimazolams Wirksamkeit bei Herzoperationen mit kardiopulmonalem Bypass hervorgehoben, bei denen eine stabiler Anästhesiestatus erreicht wurde [150]. Darüber hinaus wurde bei Patienten mit schwerer Aortenstenose festgestellt, dass die Einleitung und Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie mit Remimazolam insgesamt zu einem geringeren Einsatz von Vasopressoren führte als bei anderen Allgemeinanästhetika [151]. Zusätzlich hat sich gezeigt, dass Remimazolam die intraoperative Hämodynamik bei Hochrisikopatienten wirksam stabilisiert, wobei es erfolgreich bei einem Patienten mit einer Vorgeschichte von Herzstillstand unter Propofol eingesetzt wurde. Remimazolam ermöglichte die reibungslose Durchführung des Eingriffs, während dieser nach der Propofol-Induktion abgebrochen werden musste [152]. Bei älteren Patienten, die sich einer Transkatheter- Aortenklappenersatzoperation oder einer chirurgischen Aortenklappenersatzoperation wegen schwerer Aortenstenose unterzogen, ermöglichte Remimazolam eine schnelle Einleitung der Anästhesie mit minimalen unerwünschten Ereignissen [153]. Es zeigte sich zudem bei seiner Anwendung bei hochbetagten Patienten im Alter von 95 und 103 Jahren, die sich einer Hüftfraktur-Operation unterzogen, eine stabile Hämodynamik und eine komplikationslose postoperative Genesung [154]. Remimazolam erwies sich auch bei Patienten mit komplexen Begleiterkrankungen wie myotone Dystrophie [155] und mitochondrialer Enzephalomyopathie [156], als vorteilhaft, da es eine reibungslose Anästhesieeinleitung und -ausleitung ohne Komplikationen ermöglichte. Diese Fälle unterstreichen insgesamt das Potenzial von Remimazolam als zuverlässiges Anästhetikum in schwierigen und vielfältigen klinischen Szenarien.

Remimazolam: Eine Anästhesiealternative für Hochrisikopatienten

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Remimazolam eine innovative Option für Patienten darstellt, die eine Allgemeinanästhesie benötigen. Dies gilt insbesondere für jene Patienten, bei denen aufgrund von Multimorbidität oder kardiovaskulärer Instabilität ein erhöhtes Risiko für Komplikationen im Zusammenhang mit den derzeit verfügbaren Anästhetika besteht, insbesondere für Patienten, die Propofol nicht vertragen. Seine im Vergleich zu Propofol überlegene hämodynamische Stabilität minimiert das Auftreten kritischer hypotensiver Ereignisse und reduziert den Bedarf an Vasopressoren, wodurch lebenswichtige Organe wie Herz, Nieren und Gehirn vor möglichen Schäden während der Anästhesie geschützt werden [35; 121; 140; 145]. Darüber hinaus eignet sich Remimazolam aufgrund seiner vorhersagbaren Pharmakokinetik, seines schnellen Wirkungseintritts und seiner schnellen Erholung für verschiedene Patientengruppen, darunter Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Epilepsie oder Allergien gegen Präparate auf Ei- oder Sojabasis. Im Gegensatz zu Propofol vermeidet Remimazolam Komplikationen wie das PRIS, Schmerzen an der Injektionsstelle sowie Krampfanfälle und stellt somit eine Alternative für gefährdete Gruppen dar [40; 41].

Die Vielseitigkeit von Remimazolam konnte in diversen klinischen Szenarien gezeigt werden. In diesen Fällen ermöglichte Remimazolam selbst bei Patienten mit komplexen Begleiterkrankungen durchweg eine stabile Hämodynamik und eine reibungslose postoperative

Erholung [149; 150; 153-156]. Dies macht Remimazolam zu einem idealen Anästhetikum für die in der klinischen Praxis häufig anzutreffende multimorbide Patientengruppe, insbesondere in der kardiovaskulären Anästhesie [121].

Letztendlich zeichnet sich Remimazolam als vielversprechendes alternatives Allgemeinanästhetikum aus, das sich an die sich wandelnde Landschaft der Anwendung von Allgemeinanästhetika zur Allgemeinanästhesie anpasst und das Wohlbefinden und den Komfort von Hochrisikopatienten während ihrer gesamten chirurgischen Behandlung in den Vordergrund stellt. Die Wahl eines auf die Begleiterkrankungen des Patienten abgestimmten Anästhetikums ist entscheidend, um das Risiko einer Hypotonie während der Einleitungsphase zu steuern [30; 50; 51]. Remimazolam stellt hierbei eine vorteilhafte Option dar, da es eine hervorragende hämodynamische Stabilität bietet und somit die Wahrscheinlichkeit von IOH bedingten Komplikationen vor Beginn eines Eingriffs deutlich reduziert.

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.

Gegenwärtig existieren keine gesicherten Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der Allgemeinanästhesie in Deutschland. Epidemiologische Daten im Zusammenhang mit einer Allgemeinanästhesie werden in keinem zentralen nationalen Register in Deutschland erfasst. Dadurch steht keine zentralisierte Datenbasis für die Herleitung der Inzidenz und Prävalenz möglicher Patientenzahlen für Remimazolam in der Allgemeinanästhesie zur Verfügung. Des Weiteren stellt die Indikation von Byfavo® eine Herausforderung dar, da die Allgemeinanästhesie nicht in den üblichen Codierungssystemen, wie OPS-Codierungen, einzeln erfasst wird, sondern die Anwendung eines Allgemeinanästhetikums in den OPS-Codes der Prozeduren/Operationen inkludiert ist. Die Herleitung der Inzidenz und Prävalenz muss daher mittels eines mehrstufigen Verfahrens erfolgen, das vor allem auf Krankenhausqualitätsberichten und Berichten der externen Qualitätssicherung in Krankenhäusern sowie wissenschaftlicher Literatur gestützt ist. Es besteht jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nur ein begrenztes Angebot an Quellen jeglicher Art, die eine direkte Herleitung der Inzidenz und Prävalenz der Allgemeinanästhesie in Deutschland ermöglichen.

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

Inzidenz der Erkrankung

Die Herleitung der Inzidenz der Allgemeinanästhesie im stationären Umfeld mittels des OPS-Code-Systems ist grundsätzlich möglich, jedoch wurde diese Methode aufgrund eines zu großen Verzerrungspotential nicht weiterverfolgt. Bei der Verwendung von OPS-Codes kann es dazukommen, dass bei einem Patienten mit Allgemeinanästhesie mehr als nur ein OPS-Code pro Anästhesie genutzt wird. Eine Anästhesie würde somit in mehreren OPS-Codes gezählt werden und mehrere Anwendungen eines Wirkstoffs zur Allgemeinanästhesie abbilden, was zu einer fälschlicherweise erhöhten Fallzahl führen würde. Im Gegensatz zur mehrfachen Zählung der Anwendung eines Allgemeinanästhetikums bei einer Prozedur ist wiederum nicht klar, ob jedem OPS-Code, bei dem ein Allgemeinanästhetikums angewendet werden könnte, auch wirklich eines zur Anwendung kommt. Hieraus ergibt sich eine möglicherweise zu geringe Fallzahl. Zusammengenommen führen die betrachteten Faktoren dazu, dass das OPS-Code-System den deutschen epidemiologischen Kontext nur unzureichend widerspiegeln kann.

Neben dem OPS-Code-System existieren in Deutschland jedoch noch weitere Register, die sich mit Fallzahlen im Krankenhaus und weiteren spezielleren Fragestellungen befassen. Eines der größten dieser Register stellt der Krankenhausqualitätsbericht, der unterschiedlichste Parameter aus diversen Aspekten des Krankenhaussektors umfasst, dar. Im Allgemein dienen die Krankenhausqualitätsberichte der Erhöhung der Transparenz und der kontinuierlichen Sicherung der stationären Versorgungsqualität und stellen somit ein zentrales Instrument für das öffentliche Berichtswesen dar. Als primäres Ziel haben die Krankenhausqualitätsberichte die Aufgabe, eine unabhängige und vergleichbare Datenbasis über die Art, den Umfang und die Qualität von Krankenhausleistungen zu schaffen, um Patienten, Angehörige und Ärzte zu unterstützen. So werden mittels Krankenhausqualitätsberichten nicht nur Fallzahlen pro Krankenhaus katalogisiert, sondern auch qualitätsbezogene Indikatoren in Bezug auf diverse Fachgebiete. Das oberste Entscheidungsgremium über den Inhalt, die Datenerhebung und die Standardisierung der Daten ist hierbei der G-BA. Seit 2005 werden die Qualitätsberichte jährlich in einem standardisierten Verfahren an den G-BA gemeldet und seit 2017 ist die Erhebung der Berichte im Paragrafen § 136b SGB V gesetzlich verankert. Die qualitätsbezogenen Indikatoren werden auch im Rahmen der externen Qualitätssicherung in Krankenhäusern in Zusammenarbeit mit dem Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) erhoben, aufbereitet und anschließend veröffentlicht. Die Aufnahme eines speziellen Anästhesie-Registers im Rahmen der Qualitätserhebungen ist hierbei nicht verpflichtend für das jeweilige Bundesland. Jedoch hat Hamburg ein solches Anästhesie-Register über die letzten Jahre, 2015 – 2023, kontinuierlich geführt. Es sind pro Jahr bis zu 30 Hamburger Krankenhäuser in dem Register erfasst, wobei die Meldung aller in einem Jahr vorgekommen Fälle verpflichtend ist, sodass von einer zuverlässigen Datenbasis ausgegangen werden kann. Im Rahmen des Anästhesie-Registers werden Daten zu Komplikationshäufigkeit, Aspiration, anästhetischen Verlaufsbeobachtungen oder intraoperativem Herz-Kreislauf-Stillstand erfasst. Neben den speziellen Indikatoren werden grundsätzlich alle Fallzahlen im Rahmen dieser Berichterstattung gemeldet, sodass diese Basisdaten als Grundlage genutzt werden können. Die Verwendung der vollstationären Fallzahlen aus dem Krankenhausqualitätsbericht sowie die Fallzahlen des Hamburger Anästhesie-Registers erlauben eine realistische Herleitung der Inzidenz. Ein Fall kann nur

einem einzelnen Patienten entsprechen. Dadurch ist die ermittelte Patientenzahl mit einer geringeren Verzerrung belegt.

Es werden die Jahre 2022 - 2023 für die Ermittlung der Inzidenz genutzt, da in diesen Jahren eine einwandfreie Zuordnung aller Registereinträge erfolgen konnte. Die Jahre 2019 bis 2021 sind nicht geeignet für die Bestimmung möglicher Patientenzahlen, da hier ein deutlich zu großes Verzerrungspotential durch die Corona-Pandemie und die damit verbundenen Veränderungen im Krankenhaussystem vorliegt. Für 2024 stehen zum jetzigen Zeitpunkt noch keine geeigneten Daten zur Verfügung.

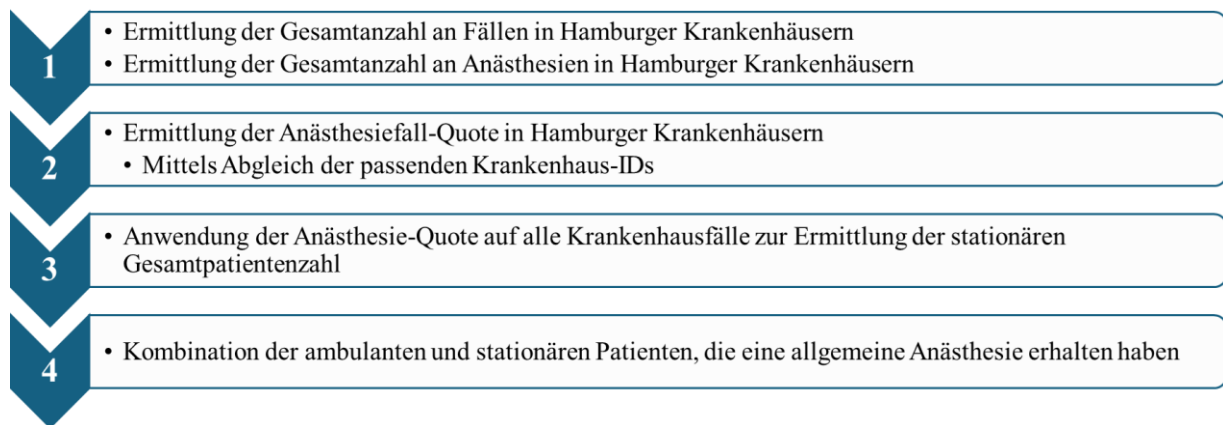


Abbildung 3-1: Vorgehen bei der Herleitung der Inzidenz der Allgemeinanästhesiefälle in Deutschland

Die Herleitung der Inzidenz der Allgemeinanästhesie in Deutschland wurde in vier Schritten durchgeführt, die im Folgenden näher erläutert werden. Die detaillierten Berechnungen zur Epidemiologie sind der zugrunde liegenden Excel-Tabelle zu entnehmen [157].

Schritt 1:

Die Ermittlung der Fälle, in denen im vollstationären Bereich eine Allgemeinanästhesie in Deutschland angewendet wird, legt die Berichterstattung der Hamburger Krankenhäuser zu Grunde. In einem ersten Schritt wurden daher aus dem Hamburger Anästhesie-Register alle Krankenhäuser, inklusiver der Krankenhaus-ID-Nummer sowie der jeweiligen Allgemeinanästhesie-Fallzahlen, für die Jahre 2022 – 2023 extrahiert [158; 159]. Im Anschluss wurden die extrahierten Krankenhaus-IDs den passenden Krankenhaus-IDs im Krankenhausqualitätsbericht zugeordnet und so konnten die entsprechenden Gesamtfallzahlen der identifizierten Krankenhäuser für die Jahre 2022 – 2023 ermittelt werden. Da nicht alle Fälle, die in dem Hamburger Anästhesie-Register gelistet sind, auch wirklich einer Allgemeinanästhesie entsprechen, muss die Anästhesiefallzahl pro Krankenhaus um einen bestimmten Prozentsatz adjustiert werden. Für die Bestimmung des Prozentsatzes an Allgemeinanästhesien wurden die Häufigkeiten an totalen intravenösen Anästhesien und der balancierten Anästhesien addiert. Andere anästhetische Verfahren wie Spinalanästhesie oder periphere Regionalanästhesien wurden von der Berechnung des Prozentsatzes ausgeschlossen. Insgesamt wurden im Jahre 2022 bei 84,2 % aller anästhetischen Verfahren eine

Allgemeinanästhesie angewendet. Im Jahre 2023 lag dieser Prozentsatz sogar bei 87,1 % [158; 159]. Diese Prozentsätze wurden auf die Gesamtsumme aller anästhetischen Fälle angewendet, um die Zahl der Allgemeinanästhesie-Fälle zu errechnen [160]. Die adjustierten und summierten Fallzahlen in Bezug auf den Einsatz einer Allgemeinanästhesie und der allgemeinen Krankenhausfälle sind in der Tabelle 3-6 angegeben.

Schritt 2:

Nach der Extraktion der Fallzahlen wurden die Krankenhaus-ID-Nummern aus den beiden Registern gegenübergestellt und die gesamten Fallzahlen eines Krankenhauses konnten mit der Anzahl an Allgemeinanästhesie korreliert werden. Hieraus wurde ein Koeffizient (Anästhesie-Koeffizient) ermittelt, der angibt, wie viele Krankenhausfälle eine Allgemeinanästhesie erforderten. Die entsprechenden Werte sind der Tabelle 3-6 zu entnehmen.

Tabelle 3-6: Aufstellung der im Hamburger Anästhesie-Register aufgenommenen Krankenhäuser

Gesamte Fälle in 2022	Allgemein-anästhesien in 2022 ^a	Allgemein-anästhesien-Quotient in 2022	Gesamte Fälle in 2023	Allgemein-anästhesien in 2023 ^b	Allgemein-anästhesien-Quotient in 2023
454 014	199 265	0,44	136 469	59 823	0,44
<p>a: Gesamtanzahl anästhetischer Fälle im Jahr 2022 um den Faktor 0,842 korrigiert, da nur bei 84,2 % der Anästhesie eine Allgemeinanästhesie angewendet wurde.</p> <p>b: Gesamtanzahl anästhetischer Fälle im Jahr 2023 um den Faktor 0,871 korrigiert, da nur bei 87,1 % der Anästhesie eine Allgemeinanästhesie angewendet wurde.</p> <p>Quellen: Krankenhausqualitätsberichten und den Hamburger Anästhesie-Register der Jahre 2022 und 2023 [158-160].</p> <p>Die Berechnungen der Fallzahlen sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Epidemiologie zu entnehmen [157].</p>					

Zur Ermittlung des Anästhesie-Koeffizienten eines jeweiligen Jahres wurden die Gesamtanzahl aller Krankenhausfälle eines Jahres mit der kumulierten Anzahl der Fälle im Anästhesie-Register eines Jahres verglichen. Durch die Verwendung der kumulierten Werte lässt sich ein robuster Durchschnitt ermitteln, der die Schwankungen der einzelnen Krankenhäuser gut abbildet und den IST-Zustand über eine breitere Masse an Krankenhaus- und Anästhesie-Fällen aufzeigt. Die Allgemeinanästhesie-Quotienten für 2022 und 2023 betragen jeweils 0,44. Die beiden Werte weisen keine Differenz untereinander auf, was zum einen ihre Plausibilität erhöht und zum anderen darauf schließen lässt, dass auch bei der Prognose der zukünftigen vollstationären Allgemeinanästhesie von einem Anteil um 44 % an allen Krankenhausfällen in Deutschland ausgegangen werden kann.

Schritt 3:

Mit Hilfe der ermittelten Anästhesie-Koeffizienten konnten nun die Fallzahlen des Hamburger Anästhesie-Registers auf das gesamte Bundesgebiet erweitert werden. In Deutschland gab es im Jahre 2022 insgesamt 17 036 586 und im Jahre 2023 17 456 997 Krankenhausfälle. Werden diese Fallzahlen mit dem Anästhesie-Koeffizient kombiniert, ergeben sich 7 681 079 (2022)

beziehungsweise 7 496 098 (2023) Fälle, in denen eine Allgemeinanästhesie im Rahmen einer vollstationären Behandlung zum Einsatz kam.

Tabelle 3-7: Berechnung der vollstationären Fälle für die Allgemeinanästhesie

	Gesamte Krankenhausfälle in Deutschland pro Jahr	Anästhesie-Quotient	Vollstationäre allgemeine Anästhesien in Deutschland
2022	17 036 586	0,44	7 681 079
2023	17 456 997	0,44	7 496 098
Basierend auf den Werten aus der Tabelle 3-6 und den Krankenhausqualitätsberichten der Jahre 2022 und 2023 [160]. Die Berechnungen der Fallzahlen sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Epidemiologie zu entnehmen [157].			

Schritt 4:

Im nächsten Schritt werden nun die in stationären Bereich ermittelten Patientenzahlen zu den Patientenzahlen im ambulanten Bereich addiert. Zur Ermittlung der möglichen Patientenzahlen im ambulanten Bereich wurde eine Analyse der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes für das Jahr 2020 und eine Analyse des AOK-Bundesverbands basierend auf der KG2-Statistik für das Jahr 2022 herangezogen. Den Analysen folgend gab es 8 100 000 ambulante Operationen in Deutschland, die außerhalb des Krankenhauses stattfanden [161]. In der Publikation von Baumbach *et al.* wurde anhand einer groß angelegt Patientenanalyse von 300 000 Fallakten im Zeitraum von 2001 - 2021 festgestellt, dass 71,7 % aller ambulanten Operationen unter Allgemeinanästhesie ablaufen. Bei 5,7 % der ambulanten Operationen wird eine Kombination aus allgemeiner und lokaler Anästhesie eingesetzt. Da diese Art der Kombinationsanästhesie keinen definitiven Rückschluss auf den Effekt der Allgemeinanästhesie zulässt, wird dieser Anteil an ambulanten Operationen nicht weiter in die Rechnung mit einbezogen. In den letzten 22,6 % aller ambulanten Operationen kommt ausschließlich eine lokale Anästhesie zum Einsatz [161]. Hieraus ergibt sich, dass in Deutschland pro Jahr 5 807 700 Patienten eine Allgemeinanästhesie im ambulanten Bereich in Deutschland erhalten. Unter Berücksichtigung des ambulanten und stationären Sektors ergibt sich demnach eine Fallzahl von ungefähr 13,4 Millionen Fälle pro Jahr bei denen in Deutschland eine Allgemeinanästhesie Anwendung findet. Dies entspricht einer Inzidenz, bezogen auf den aktuelle Bevölkerungsstand von Deutschland von 83 517 030 Personen, von 16 040 Fällen / 100 000 Personen [162].

Tabelle 3-8: Berechnung der Inzidenz der Allgemeinanästhesie in Deutschland

Anzahl vollstationäre allgemeiner Anästhesien	Anzahl ambulante allgemeiner Anästhesien	Gesamte Anzahl allgemeine Anästhesie pro Jahr	Inzidenz
7 588 589	5 807 700	13 396 289	16 040 Fälle / 100 000 Personen
Basierend auf den vorher berechneten Werten und den Krankenhausqualitätsberichten der Jahre 2022 und 2023 sowie der Publikation von Baumbach <i>et al.</i> [158-161]. Die Berechnungen der Fallzahlen sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Epidemiologie zu entnehmen [157].			

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

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 in der Allgemeinanästhesie nur für die Länge einer einzelnen abgegrenzten Prozedur, zum Beispiel einer Operation, 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 Jahre).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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)	13 396 289 Fälle Unsicherheitsspanne kann nicht konkretisiert werden	11 948 151 Fälle Unsicherheitsspanne kann nicht konkretisiert werden
Remimazolam (Gemäß der hochspezialisierten Subpopulation)	690 465 – 1 316 627 Patienten	615 826 – 1 174 300 Patienten
Die Berechnungen der Fallzahlen sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Epidemiologie zu entnehmen [157].		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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.

Remimazolam nimmt eine besondere Position im Rahmen der Allgemeinanästhesie ein. Im Vergleich zu den meisten im Markt etablierten Wirkstoffen weist es ein pharmakologisches Profil auf, das von Effektivität und vor allem Sicherheit geprägt ist. So zeichnet Remimazolam das schnelle An- und Abfluten des Wirkstoffs, ein insbesondere in der Induktionsphase vermindertes Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen und das Vorhandensein eines schnell wirksamen Antidots aus. Die Anwendung von Remimazolam im Rahmen einer Allgemeinanästhesie bietet sich daher vornehmlich für Patienten an, die zum Beispiel einen schlechten Allgemeinzustand, angegeben durch die ASA-Klasse, oder verschiedene Komorbiditäten, wie zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder obstruktive Schlafapnoe, sowie ein hohes Alter aufweisen. Entgegen der hohen Fallzahl an Allgemeinanästhesien pro Jahr in Deutschland wird die hochspezialisierten Subpopulation von Remimazolam sich als geringfügiger Anteil, bestehend aus hoch spezialisierten Fällen, darstellen, da Remimazolam aufgrund der wirkstoffbezogenen Eigenschaften voraussichtlich vor allem bei den Patienten, die die vorher beschriebenen Charakteristika aufweisen, zum Einsatz kommen wird. Bei der Charakterisierung der Subpopulation von Remimazolam werden die ASA-Klasse sowie mögliche kardiovaskuläre Erkrankungen 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-Klasse sowie das Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung 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 die hochspezialisierten 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.

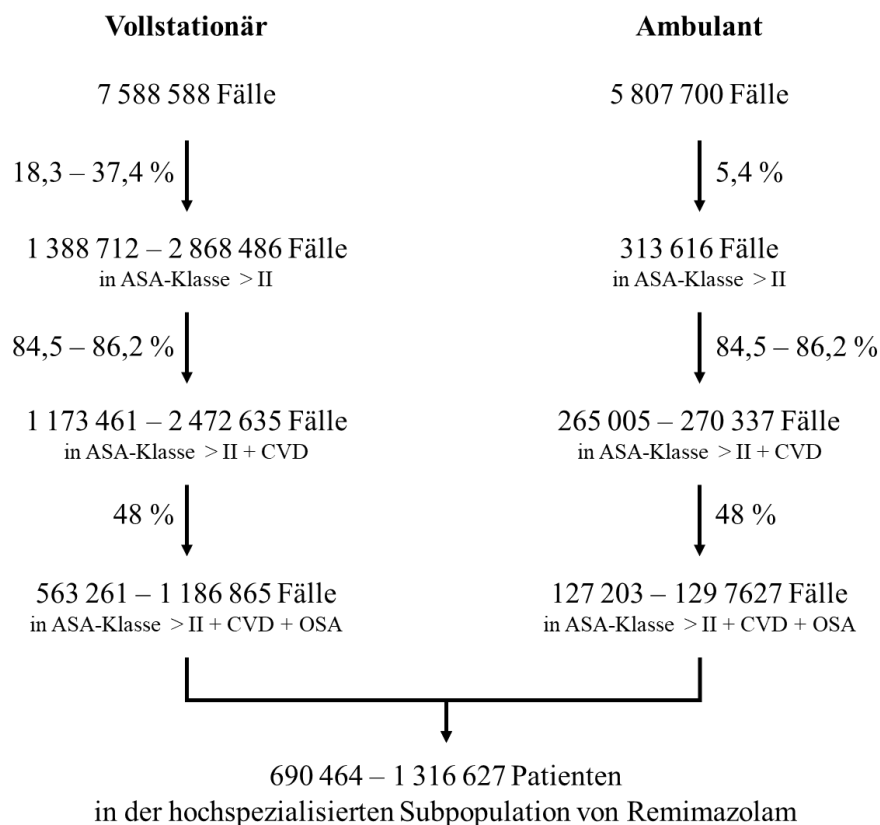


Abbildung 3-2: Herleitung der hochspezialisierten Subpopulation von Remimazolam

CVD: Kardiovaskuläre Erkrankung; OSA: Obstruktive Schlafapnoe

Die detaillierten Berechnungen des nun folgenden Abschnitts zur Epidemiologie sind der zugrunde liegenden Excel-Tabelle zu entnehmen [157].

Vollstationärer Sektor

Mit Hilfe einer orientierenden Literaturrecherche konnten Schlüsselpublikationen identifiziert werden, die für eine weiterführende Charakterisierung der hochspezialisierten Subpopulation im stationären Sektor genutzt werden können. Letztlich wurden 10 Publikationen und eine Datenbank genutzt. Basierend auf den identifizierten Literaturstellen wurde eine Verteilung der ASA-Klassen über alle Patienten, die im vollstationären Sektor eine Allgemeinanästhesie erhalten haben, gebildet. Hierbei wurden die ASA-Klassen nicht einzeln betrachtet, sondern die Patienten werden in die Gruppen mit der Klassifizierung $ASA \leq II$ oder $ASA > II$ unterteilt,

somit ergibt sich für die Patienten mit ASA > II ein Anteilsbereich von 10,1 – 47,6 % bezogen auf alle Patienten, die eine Allgemeinanästhesie erhalten haben [30; 33; 44; 60; 64; 98; 158; 159; 163-165]. Es ergibt sich demnach eine Spanne für Allgemeinanästhesie-Fälle in Deutschland von 766 447 – 3 612 168 Fällen pro Jahr. 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 Klassen 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 erfasst werden und für die weiteren Berechnungen nicht herangezogen werden. Allgemein unterstreicht der hohe Anteil an ASA > II Patienten die Annahme, dass Patienten, die vollstationär behandelt werden, durchschnittlich einen schlechteren Gesundheitszustand aufweisen als Patienten, die eine ambulante Operation unterschiedlichster Fachrichtung erhalten haben. Ein weiterer elementarer Punkt, der zu der Verschiebung der ASA-Klassen zwischen dem stationären und ambulanten Sektor beigetragen haben könnte, ist der Umstand, dass eine ASA III oder höher ein Ausschlusskriterium für diverse ambulante Operationen darstellen können. Laut einer Empfehlung der American Society of Anesthesiology sollte vor jeder ambulanten Operation unter der Berücksichtigung der Komorbiditäten (häufig verbunden mit ASA III oder höher) abgewogen werden, ob diese ambulant durchgeführt werden kann oder ob es einer stationären Behandlung bedarf [166]. Bei genauerer Betrachtung des dargestellten Bereichs fällt auf, dass sich die Mehrzahl der ASA > II Anteile im Bereich von 18,3 – 37,4 % liegen und somit mit größerer Wahrscheinlichkeit diese Spanne die Versorgungsrealität am besten widerspiegelt. Die Unsicherheit an den Enden der Spanne kann durch eine Vielzahl von Faktoren hervorgerufen werden. Die Studien mit den besonders niedrigen Anteilen an ASA > II wurden in Eritrea und in Japan durchgeführt und unterliegen somit auch anderen soziodemographischen Gegebenheiten. Wohingegen die Studien und Register, die in einem ähnlichen Bereich an ASA > II Anteil liegen, in Deutschland, der Schweiz und den USA durchgeführt wurden. Dies führt bereits zu einer höheren Übertragbarkeit der Ergebnisse und einer somit verkleinerten Unsicherheit der berechneten Fallzahlen. Unter Beachtung der tatsächlichen Versorgungsrealität in Deutschland von 18,3 – 37,4 % ASA > II Fälle liegt die Fallzahl wahrscheinlicher bei 1 388 712 – 2 868 486 Fällen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Zur Bestimmung des ASA > II Anteils genutzte Literatur

Anteil ASA > II	Jahr	Besonderheit	Quelle
10,1 %	2021	Aus Eritrea	[60]
10,6 %	2022	Aus Eritrea	[44]
12,9 %	2023	Aus Japan	[33]
18,3 %	2023		[165]
22,8 %	2019		[167]
27,7 %	2005		[30]
27 %	2023		[64]
35,8 %	2024	Wurde für Herleitung ASA > II + kardiovaskuläre Erkrankung genutzt	[164]
37,4 %	2022/23	Hamburger Anästhesie-Register	[158; 159]
47,6 %	2022	Wurde für Herleitung ASA > II + kardiovaskuläre Erkrankung genutzt	[163]
Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.			

Bei den Patienten der ASA > II profitieren diejenigen mit einer zusätzlichen kardiovaskulären Erkrankung am meisten von den Vorteilen Remimazolams, insbesondere bezüglich der höheren hämodynamischen Stabilität und der besseren Kontrollierbarkeit der Beendigung der Anästhesie. Basierend auf zwei identifizierten Studien, die die jeweilige ASA-Klasse eines Patienten mit möglichen Komorbiditäten verbindet, konnten diese beiden Patientenparameter miteinander kombiniert werden [163; 164]. Laut der Studien leiden 84,5 – 86,2 % aller ASA > II Patienten ebenfalls an einer kardiovaskulären Erkrankung. Die hohe Überlappung der beiden Risikofaktoren erscheint plausibel, da Patienten mit einer ASA-Klassifizierung von III oder höher per Definition der ASA-Klassifizierung in den meisten Fällen an einer chronischen Erkrankung, die häufig kardiovaskulärer Natur sein kann, leiden. Betrachtet man nun den für die Versorgungsrealität ausschlaggebenden Anteil der ASA > II Patienten, die ebenfalls an einer kardiovaskulären Erkrankung leiden, ergibt sich eine Spanne von 1 173 461 – 2 472 635 Fällen in der Allgemeinanästhesie pro Jahr in Deutschland.

Eine weitere Patientengruppe, die besonders von den Vorteilen von Remimazolam profitiert, sind Patienten, die an einer obstruktiven Schlafapnoe leiden. Remimazolam beeinträchtigt die oberen Atemwege in geringerem Ausmaß als andere Allgemeinanästhetika und ist somit bei OSA-Patienten mit einem sichereren Einsatz verbunden. Einer ausführlichen Übersichtsarbeit zufolge leiden ungefähr 48 % aller kardiovaskulär erkrankten Patienten an einer obstruktiven Schlafapnoe [168]. Dieser Anteil kann auf den vorher berechneten Anteil aller Allgemeinanästhesie-Fälle angewendet werden, da es sich hierbei um den Patientenanteil, der sowohl eine hohe ASA-Klasse als auch eine kardiovaskuläre Erkrankung hat und somit eine direkte Korrelation der Patientencharakteristika zulässt. Der zu Anfang beschriebene hochspezialisierte Fallanteil beträgt schlussendlich eine Spanne von 563 261 – 1 186 865 Fällen in der Allgemeinanästhesie pro Jahr bei Patienten mit ASA > II,

einer kardiovaskulären Erkrankung und einer obstruktiven Schlafapnoe. Dies entspricht einem Anteil an allen vollstationären Allgemeinanästhesie-Fälle pro Jahr in Deutschland von 7,4 – 15,6 %.

Die Spanne von 563 261 – 1 186 865 allgemeinanästhetischen Fällen pro Jahr entspricht unter Berücksichtigung der gegebenen Versorgungsrealität schlussendlich der Patientenanzahl der hochspezialisierten Subpopulation von Remimazolam im vollstationären Bereich.

Ambulanter Sektor

Auf Grund der besonderen Natur der ambulanten Operationen werden in diesem Sektor Operationen bei Patienten mit durchschnittlich besserem Gesundheitsstatus operiert als im vollstationären Bereich. Die meisten Patienten, die eine ambulante Operation erhalten, sind bei gesundheitlich gutem Zustand und werden somit den ASA I & II zugeordnet. Dieser Anteil entspricht laut einer Analyse in der 2024 veröffentlichten Publikation von Baumbach *et al.* von über 300 000 Patientendaten, die innerhalb des Zeitraums von 2001 – 2021 aufgenommen wurden, insgesamt 94,6 % aller Patienten [161]. Remimazolam wird voraussichtlich vor allem bei Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand, ASA III oder höher, angewendet, da es dort die größten Vorteile aufweist im Vergleich zu den bestehenden Optionen. Angesichts dieser Einschränkung verringert sich die Anzahl an möglichen Patienten auf 313 616 Patienten.

Wie bereits für den vollstationären Sektor beschrieben, werden auch in diesem Sektor die in der orientierenden Literaturrecherche gefundenen Spannen angewendet. Grundsätzlich kann von ähnlichen Verteilungen im ambulanten und im vollstationären Sektor ausgegangen werden, wenn man die Teilmengen der Fälle betrachtet, bei denen die ASA > II in Kombination mit einer kardiovaskulären Erkrankung und zusätzlich mit einer obstruktiven Schlafapnoe vorliegt. Die Verteilung der ASA-Klassen ist für die Übertragbarkeit explizit ausgenommen, da hierbei zwischen dem ambulanten und vollstationären Sektor zu große Unterschiede hinsichtlich der Zustände der Patienten zu vermuten sind. Werden die prozentualen Anteile der kardiovaskulär Erkrankten mit einer obstruktiven Schlafapnoe auf die Fälle der ambulanten Allgemeinanästhesie mit ASA > II angewendet, ergibt sich eine Fallzahl von 127 203 – 129 762 Fälle pro Jahr in Deutschland. Dies entspricht einem Anteil von 2,2 % an allen ambulanten Allgemeinanästhesiefällen in Deutschland pro Jahr.

Werden die für Remimazolam bedeutsamen Fälle der Allgemeinanästhesie des ambulanten und vollstationären Sektors nun kombiniert, ergibt sich eine vollständige hochspezialisierte Subpopulation von möglichen 690 464 – 1 316 627 Patienten pro Jahr in Deutschland für Remimazolam unter der Berücksichtigung des Hochrisiko-Patientenprofils, für das Remimazolam angewendet werden soll. Dies entspricht einem Anteil von durchschnittlich 7,6 % aller Allgemeinanästhesien in Deutschland pro Jahr. 2024 sind 89,19 % aller Bundesbürger Mitglied in einer gesetzlichen Krankenversicherung [169]. Die für die GKV bedeutsame hochspezialisierte Subpopulation beträgt demnach 615 826 – 1 174 300 Patienten pro Jahr.

Tabelle 3-11: Vergleich Fallzahlen gemäß Anwendungsgebiet und der Subpopulation

	Anzahl vollstationäre allgemeine Anästhesien	Anzahl ambulante allgemeine Anästhesien	Gesamte Fallzahl pro Jahr	Inzidenz	Anteil an gesamten Fällen pro Jahr
Gemäß Anwendungsgebiet	7 588 589	5 807 700	13 396 289	16 040 Fälle / 100 000 Personen	
Remimazolam Subpopulation	563 261 – 1 186 865	127 203 – 129 762	690 464 – 1 316 627	827 – 1 576 Fälle / 100 000 Personen	Ø 7,6 %
Die Berechnungen der Fallzahlen sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Epidemiologie zu entnehmen [157].					

Remimazolam weist insbesondere in der Einleitungsphase einer Allgemeinanästhesie Vorteile gegen die etablierten Wirkstoffe auf. Durch seinen Einsatz kann sehr effektiv dafür gesorgt werden, dass Komplikationen wie eine Hypotonie während dieser Phase vermieden werden können [120; 141]. Ein Einsatz von Remimazolam ist daher besonders in der Einleitungsphase zu erwägen. Da jeder der in diesem Abschnitt hergeleiteten Fälle in der Subpopulation eine Einleitungsphase beinhaltet, ergibt sich daraus keine weitere Einschränkung für die Patientenzahl pro Jahr für Remimazolam. Allerdings bleibt festzuhalten, dass Remimazolam sehr wahrscheinlich vermehrt in der Einleitungsphase und nicht in der Aufrechterhaltungsphase eingesetzt werden wird. Damit geht ein Wechsel des Allgemeinanästhetikums zu Beginn der Aufrechterhaltungsphase zu Propofol oder einem inhalativen Gase einher. Insgesamt kommt es zu einer deutlichen Verringerung des Gesamtverbrauchs an Remimazolam pro Patient und Prozedur, da die Einleitungsphase zeitlich und mengenmäßig limitiert ist. Zusammenfassend liegt der Gesamtverbrauch deutlich unter dem Wert, der benötigt werden würde, wenn Remimazolam bei jedem Patienten sowohl in der Einleitungs- als auch in der Aufrechterhaltungsphase eingesetzt werden würde. Eine Quantifizierung der gesamten Reduktion ist jedoch nicht möglich.

Insgesamt ist festzuhalten, dass Remimazolam mit hoher Wahrscheinlichkeit nur bei 7,6 % aller Allgemeinanästhesien überhaupt in Betracht gezogen würde, da sich dieser Anteil auf die Patienten der hochspezialisierten Subpopulation erstreckt, die von einem Remimazolam Einsatz in besonderem Ausmaß profitieren würde. Neben dem dargestellten begrenzten Patientenpotential trägt die vornehmliche Anwendung in der Einleitungsphase und die damit verbundene Kontrolle der pro Prozedur benötigten Gesamtmenge Remimazolam dazu bei, dass voraussichtlich die finanziellen Auswirkungen von Remimazolam als gering eingestuft werden können, auch wenn der Einfluss nicht abschließend quantifiziert werden kann.

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 sich im unteren einstelligen Prozentbereich erhöhen könnte. Die Bevölkerungsentwicklung wird einer moderaten Vorhersage des statistischen Bundesamtes über die nächsten fünf Jahre um ungefähr 2 % zunehmen [73]. 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 zu Folge der Anteil der Bevölkerung über 67 Jahre im Zeitraum von 2021 bis 2030 um 2,3 % zu [73]. Dies ist insofern von Bedeutung, 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. Dies ist jedoch nur eine Vorhersage, sodass die Erhöhung des Anteils der Patienten in der hochspezialisierten Subpopulation auch deutlich schwächer ausfallen könnte. Legt man die Ergebnisse der Analyse des Hamburger Anästhesie-Register der Jahre 2022 und 2023 zu Grunde, stellen sich die prozentualen Anteile der Allgemeinanästhesie an allen dokumentierten Krankenhausfällen für beide Jahre als sehr ähnlich dar, wie im vorherigen Abschnitt beschrieben wurde. Basierend auf den vorhandenen Registerdaten gibt es Anhaltspunkte für die Annahme, dass sich die Quote an Allgemeinanästhesie nur geringfügig ändern wird im Hinblick auf die nächsten fünf Jahre. Neben den beschriebenen Faktoren existieren weitere potenziell einflussreiche Parameter, wie mögliche Änderung im rechtlich-medizinischen Bereich oder das mögliche Auftreten einer pandemischen Situation. Zusätzlich besteht seit längerer Zeit in Deutschland ein Trend zur Ambulantisierung von diversen Prozeduren, zu denen auch chirurgische Eingriffe zählen, die eine Allgemeinanästhesie benötigen könnten. 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 Allgemeinanästhesien –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 Allgemeinanästhesie in Deutschland beeinflussen.

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass eine im niedrigen einstelligen Prozentbereich liegende Erhöhung der Anzahl der Patienten in der hochspezialisierten 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 3-12 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 3-12: 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)	Erwachsene Hochrisiko-Patienten, bei denen eine Allgemeinanästhesie eingeleitet oder aufrechterhalten werden muss.	Nicht belegt	615 826 – 1 174 300 Patienten

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.30 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 kardiovaskulären Erkrankung und einer obstruktiven Schlafapnoe leiden und eine Allgemeinanästhesie 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. In den klinischen Phase III-Studien konnte Remimazolam zum Beispiel im Bereich der Kontrolle des Blutdrucks während einer Allgemeinanästhesie seine positiven Effekte für die Subpopulation darstellen. Der nicht belegte Zusatznutzen leitet sich somit nicht von der Wertigkeit und Wichtigkeit von Remimazolam für die beschriebene hochspezialisierten Subpopulation ab, sondern ist lediglich auf verfahrenstechnische formale Gründe, wie Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder der geforderten Studienlänge, 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. American Society of Anesthesiologists 2024. Statement on Continuum of Depth of Sedation: Definition of General Anesthesia and Levels of Sedation/Analgesia. <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedation-analgesia>.
2. Alkire, M. T., Hudetz, A. G. & Tononi, G. 2008. Consciousness and anesthesia. *Science*, 322, 876–80.
3. Donohue, C., Hobson, B. & Stephens, R. 2013. An introduction to anaesthesia. *British journal of hospital medicine (London, England : 2005)*, 74, C71–5.
4. Baxter Deutschland GmbH 2018. Sevofluran Baxter Fachinformation -Stand 03/2023.
5. PANPHARMA GmbH 2022. Thiopental PANPHARMA 1000 mg, Fachinformation - Stand 05/2022.
6. B. Braun Melsungen AG 2022. Etomidat-®Lipuro 2 mg/ml Emulsion zur Injektion - Stand 07/2022.

7. Piramal Critical Care B.V. 2024. Isofluran Piramal 100% Fachinformation - Stand 01/2024.
8. Piramal Critical Care B.V. 2024. Desfluran Piramal 100 % Flüssigkeit Fachinformation - Stand 03/2024.
9. 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*, 342, d1110.
10. Kim, S. H. & Fechner, J. 2022. Remimazolam - current knowledge on a new intravenous benzodiazepine anesthetic agent. *Korean J Anesthesiol*, 75, 307–15.
11. Sahinovic, M. M., Struys, M. & Absalom, A. R. 2018. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet*, 57, 1539–58.
12. European Commission 2024. Regulation (EU) 2024/573 of the European Parliament and of the Council on fluorinated greenhouse gases, amending Directive (EU) 2019/1937 and repealing Regulation (EU) No 517/2014.
13. Varughese, S. & Ahmed, R. 2021. Environmental and Occupational Considerations of Anesthesia: A Narrative Review and Update. *Anesth Analg*, 133, 826–35.
14. Zhou, C., Wang, X., Zhou, M., Guo, S., Qi, Y., Sun, J. & Wang, L. 2025. Comparison of Remimazolam and Propofol on Post-Induction Hypotension in Elderly Hypertensive Patients: A Randomized Controlled Trial. *Drug Des Devel Ther*, 19, 3425–35.
15. Pereira, E. M., Moraes, V. R., Gaya da Costa, M., Nascimento, T. S. D., Slawka, E., Júnior, C. G. & Struys, M. M. 2024. Remimazolam vs. propofol for general anaesthesia in elderly patients: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Eur J Anaesthesiol*, 41, 738–48.
16. Shin, H. J., Kim, E. Y., Hwang, J. W., Do, S. H. & Na, H. S. 2018. Comparison of upper airway patency in patients with mild obstructive sleep apnea during dexmedetomidine or propofol sedation: a prospective, randomized, controlled trial. *BMC Anesthesiol*, 18, 120.
17. Okolo, D., Ugorji, W. S., Gopep, N. S., Oragui, C. C., Ubajaka, C. C. & Okobi, O. E. 2025. Perioperative Management of Anesthesia in Patients With Cardiovascular Disease: A Review of Current Guidelines in the United States. *Cureus*, 17, e79355.
18. Phillips, A. T., Deiner, S., Mo Lin, H., Andreopoulos, E., Silverstein, J. & Levin, M. A. 2015. Propofol Use in the Elderly Population: Prevalence of Overdose and Association With 30-Day Mortality. *Clin Ther*, 37, 2676–85.
19. Yang, R., Wolfson, M. & Lewis, M. C. 2011. Unique Aspects of the Elderly Surgical Population: An Anesthesiologist's Perspective. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*, 2, 56–64.

20. Liao, P., Yegneswaran, B., Vairavanathan, S., Zilberman, P. & Chung, F. 2009. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anaesth*, 56, 819–28.
21. 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>.
22. Saugel, B., Sander, M., Katzer, C., Hahn, C., Koch, C., Leicht, D., Markmann, M., Schneck, E., Flick, M., Kouz, K., Rubarth, K., Balzer, F. & Habicher, M. 2025. Association of intraoperative hypotension and cumulative norepinephrine dose with postoperative acute kidney injury in patients having noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis. *Br J Anaesth*, 134, 54–62.
23. Hu, J.-H., Xu, N., Bian, Z., Shi, H.-J., Ji, F.-H. & Peng, K. 2023. Protocol for development and validation of a prediction model for post-induction hypotension in elderly patients undergoing non-cardiac surgery: a prospective cohort study. *BMJ Open*, 13, e074181.
24. Future Market Insights 2025. General Anesthesia Drugs Market Insights – Trends & Forecast 2025 to 2035. <https://www.futuremarketinsights.com/reports/general-anesthesia-drugs-market>.
25. Gelb, A. W., Morriss, W. W., Johnson, W. & Merry, A. F. 2018. World Health Organization-World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WHO-WFSA) International Standards for a Safe Practice of Anesthesia. *Can J Anaesth*, 65, 698–708.
26. Ansaloni, L., Catena, F., Chattat, R., Fortuna, D., Franceschi, C., Mascitti, P. & Melotti, R. M. 2010. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *Br J Surg*, 97, 273–80.
27. Makary, M. A., Segev, D. L., Pronovost, P. J., Syin, D., Bandeen-Roche, K., Patel, P., Takenaga, R., Devgan, L., Holzmueller, C. G., Tian, J. & Fried, L. P. 2010. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg*, 210, 901–8.
28. Birkelbach, O., Mörgeli, R., Spies, C., Olbert, M., Weiss, B., Brauner, M., Neuner, B., Francis, R. C. E., Treskatsch, S. & Balzer, F. 2019. Routine frailty assessment predicts postoperative complications in elderly patients across surgical disciplines - a retrospective observational study. *BMC Anesthesiol*, 19, 204.
29. Kristensen, S. D., Knuuti, J., Saraste, A., Anker, S., Bøtker, H. E., Hert, S. D., Ford, I., Gonzalez-Juanatey, J. R., Gorenek, B., Heyndrickx, G. R., Hoeft, A., Huber, K., Iung, B., Kjeldsen, K. P., Longrois, D., Lüscher, T. F., Pierard, L., Pocock, S., Price, S., Roffi, M., Sirnes, P. A., Sousa-Uva, M., Voudris, V. & Funck-Brentano, C. 2014. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*, 35, 2383–431.

30. Reich, D. L., Hossain, S., Krol, M., Baez, B., Patel, P., Bernstein, A. & Bodian, C. A. 2005. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesth Analg*, 101, 622–8.
31. 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.
32. Gregory, A., Stapelfeldt, W. H., Khanna, A. K., Smischney, N. J., Boero, I. J., Chen, Q., Stevens, M. & Shaw, A. D. 2021. Intraoperative Hypotension Is Associated With Adverse Clinical Outcomes After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*, 132, 1654–65.
33. Nakanishi, T., Tsuji, T., Sento, Y., Hashimoto, H., Fujiwara, K. & Sobue, K. 2023. Association between postinduction hypotension and postoperative mortality: a single-centre retrospective cohort study. *Can J Anaesth*, 71, 343–52.
34. Doi, M., Hirata, N., Suzuki, T., Morisaki, H., Morimatsu, H. & Sakamoto, A. 2020. Safety and efficacy of remimazolam in induction and maintenance of general anesthesia in high-risk surgical patients (ASA Class III): results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group comparative trial. *J Anesth*, 34, 491–501.
35. Fechner, J., El-Boghdady, K., Spahn, D. R., Motsch, J., Struys, M. M. R. F., Duranteau, O., Ganter, M. T., Richter, T., Hollmann, M. W., Rossaint, R., Bercker, S., Rex, S., Drexler, B., Schippers, F., Morley, A., Ihmsen, H., Kochs, E. & Group, t. S. U. R.-T. I. A. T. 2024. Anaesthetic efficacy and postinduction hypotension with remimazolam compared with propofol: a multicentre randomised controlled trial. *Anaesthesia*, 79, 410–22.
36. Kilpatrick, G. J. 2021. Remimazolam: Non-Clinical and Clinical Profile of a New Sedative/Anesthetic Agent. *Front Pharmacol*, 12, 690875.
37. Furuta, M., Ito, H. & Yamazaki, M. 2021. Anaesthetic management using remimazolam in a patient with severe aortic stenosis: a case report. *BMC Anesthesiol*, 21, 202.
38. 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.
39. Pandit, J. J., Andrade, J., Bogod, D. G., Hitchman, J. M., Jonker, W. R., Lucas, N., Mackay, J. H., Nimmo, A. F., O'Connor, K., O'Sullivan, E. P., Paul, R. G., Palmer, J. H., Plaat, F., Radcliffe, J. J., Sury, M. R., Torevell, H. E., Wang, M., Hainsworth, J. & Cook, T. M. 2014. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth*, 113, 549–59.
40. Baxter Holding B.V. 2019. Propofol Baxter 20 mg/ml Fachinformation -Stand 11/2019.

41. PAION Pharma GmbH 2024. Fachinformation Byfavo 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung - Stand 07/2024.
42. Jeong, H., Kim, H. & Ahn, H. J. 2023. An Adequate Infusion Rate of Remimazolam for Induction of General Anesthesia in Adult Patients: A Prospective Up-and-Down Dose-Finding Study. *J Clin Med*, 12.
43. Saugel, B., Bebert, E. J., Briesenick, L., Hoppe, P., Greiwe, G., Yang, D., Ma, C., Mascha, E. J., Sessler, D. I. & Rogge, D. E. 2021. Mechanisms contributing to hypotension after anesthetic induction with sufentanil, propofol, and rocuronium: a prospective observational study. *J Clin Monit Comput*, 36, 341–7.
44. Nega, M. H., Ahmed, S. A., Tawuye, H. Y. & Mustofa, S. Y. 2022. Incidence and factors associated with post-induction hypotension among adult surgical patients: Prospective follow-up study. *International Journal of Surgery Open*, 49, 100565.
45. Jor, O., Maca, J., Koutna, J., Gemrotova, M., Vymazal, T., Litschmannova, M., Sevcik, P., Reimer, P., Mikulova, V., Trlicova, M. & Cerny, V. 2018. Hypotension after induction of general anesthesia: occurrence, risk factors, and therapy. A prospective multicentre observational study. *J Anesth*, 32, 673–80.
46. Maheshwari, K., Turan, A., Mao, G., Yang, D., Niazi, A. K., Agarwal, D., Sessler, D. I. & Kurz, A. 2018. The association of hypotension during non-cardiac surgery, before and after skin incision, with postoperative acute kidney injury: a retrospective cohort analysis. *Anaesthesia*, 73, 1223–8.
47. De Hert, S., Staender, S., Fritsch, G., Hinkelbein, J., Afshari, A., Bettelli, G., Bock, M., Chew, M. S., Coburn, M., De Robertis, E., Drinhaus, H., Feldheiser, A., Geldner, G., Lahner, D., Macas, A., Neuhaus, C., Rauch, S., Santos-Ampuero, M. A., Solca, M., Tanha, N., Traskaite, V., Wagner, G. & Wappler, F. 2018. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*, 35, 407–65.
48. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG) 2020. Clinical Frailty Scale (CFS).
49. Rockwood, K., Song, X., MacKnight, C., Bergman, H., Hogan, D. B., McDowell, I. & Mitnitski, A. 2005. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*, 173, 489–95.
50. Zöllner, C. 2024. Präoperative Evaluation erwachsener Patientinnen und Patienten vor elektiven, nicht herz-thorax-chirurgischen Eingriffen. Eine gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. *Anaesthesiologie*, 73, 294–323.
51. Lamperti, M., Romero, C. S., Guarracino, F., Cammarota, G., Vetrugno, L., Tufegdžic, B., Lozsan, F., Macias Frias, J. J., Duma, A., Bock, M., Ruetzler, K., Mulero, S., Reuter, D. A., La Via, L., Rauch, S., Sorbello, M. & Afshari, A. 2025. Preoperative assessment

- of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. *Eur J Anaesthesiol*, 42, 1–35.
52. European Board of Anaesthesiology (EBA) 2012. European Board of Anaesthesiology (EBA) recommendations for minimal monitoring during Anaesthesia and Recovery.
 53. Mathur, S., Patel, J., Goldstein, S., Hendrix, J. M. & Jain, A. 2022. Bispectral Index. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
 54. Donaldson, M. & Goodchild, J. H. 2009. Use of bispectral index system (BIS) to Monitor Enteral Conscious (moderate) sedation during general dental procedures. *J Can Dent Assoc*, 75, 709.
 55. Schultz, A., Grouven, U., Beger, F. A. & Schultz, B. 2004. The Narcotrend Index: classification algorithm, correlation with propofol effect-site concentrations, and comparison with spectral parameters. *Biomed Tech (Berl)*, 49, 38–42.
 56. Shi, X., Chen, X., Ni, J., Zhang, Y., Liu, H., Xu, C. & Wang, H. 2022. Systematic review and meta-analysis of the prognostic value of Narcotrend monitoring of different depths of anesthesia and different Bispectral Index (BIS) values for cognitive dysfunction after tumor surgery in elderly patients. *Ann Transl Med*, 10, 186.
 57. Pastis, N. J., Hill, N. T., Yarmus, L. B., Schippers, F., Imre, M., Sohngen, W., Randall, O., Callahan, S. P. & Silvestri, G. A. 2022. Correlation of Vital Signs and Depth of Sedation by Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation (MOAA/S) Scale in Bronchoscopy. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 29, 54–61.
 58. Nöldge-Schomburg, G., Bause, H., Prien, T., Mertens, E., Biermann, E. & Sorgatz, H. 2009. Überwachung nach Anästhesieverfahren. *Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten*. Anästh Intensivmed: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) and Berufsverband Deutscher Anästhesisten (BDA).
 59. Gracie, T. J., Caufield-Noll, C., Wang, N. Y. & Sieber, F. E. 2021. The Association of Preoperative Frailty and Postoperative Delirium: A Meta-analysis. *Anesth Analg*, 133, 314–23.
 60. Temesgen, N., Fenta, E., Eshetie, C. & Gelaw, M. 2021. Early intraoperative hypotension and its associated factors among surgical patients undergoing surgery under general anesthesia: An observational study. *Ann Med Surg (Lond)*, 71, 102835.
 61. Südfeld, S., Brechnitz, S., Wagner, J. Y., Reese, P. C., Pinnschmidt, H. O., Reuter, D. A. & Saugel, B. 2017. Post-induction hypotension and early intraoperative hypotension associated with general anaesthesia. *Br J Anaesth*, 119, 57–64.
 62. Cozowicz, C. & Memtsoudis, S. G. 2021. Perioperative Management of the Patient With Obstructive Sleep Apnea: A Narrative Review. *Anesth Analg*, 132, 1231–43.

63. Özcan, M. S., Özden, E. S., Alkaya Solmaz, F., Kösem, A., Akyol, Y. & Kırdemir, P. 2024. Prevalence and Causes of Elective Surgery Cancellations After Patients are Taken to the Operating Room: A Prospective, Cross-Sectional Study. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 52, 14–21.
64. Kane, A. D., Soar, J., Armstrong, R. A., Kursumovic, E., Davies, M. T., Oglesby, F. C., Cortes, L., Taylor, C., Moppett, I. K., Agarwal, S., Cordingley, J., Dorey, J., Finney, S. J., Kunst, G., Lucas, D. N., Nickols, G., Mouton, R., Nolan, J. P., Patel, B., Pappachan, V. J., Plaat, F., Scholefield, B. R., Smith, J. H., Varney, L. & Cook, T. M. 2023. Patient characteristics, anaesthetic workload and techniques in the UK: an analysis from the 7th National Audit Project (NAP7) activity survey. *Anaesthesia*, 78, 701–11.
65. Olvera Lopez, E., Ballard, B. D. & Jan, A. 2023. Cardiovascular Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
66. Ge, J. Y., Deng, B. R., Cao, X. H. & Liu, X. J. 2025. Safety of Remimazolam in Vulnerable Populations. *Drug Des Devel Ther*, 19, 8691–709.
67. Benjafield, A. V., Ayas, N. T., Eastwood, P. R., Heinzer, R., Ip, M. S. M., Morrell, M. J., Nunez, C. M., Patel, S. R., Penzel, T., Pépin, J. L., Peppard, P. E., Sinha, S., Tufik, S., Valentine, K. & Malhotra, A. 2019. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*, 7, 687–98.
68. Subramani, Y., Singh, M., Wong, J., Kushida, C. A., Malhotra, A. & Chung, F. 2017. Understanding Phenotypes of Obstructive Sleep Apnea: Applications in Anesthesia, Surgery, and Perioperative Medicine. *Anesth Analg*, 124, 179–91.
69. Cumpston, E. & Chen, P. 2023. Sleep Apnea Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
70. Memtsoudis, S. G., Stundner, O., Rasul, R., Chiu, Y. L., Sun, X., Ramachandran, S. K., Kaw, R., Fleischut, P. & Mazumdar, M. 2014. The impact of sleep apnea on postoperative utilization of resources and adverse outcomes. *Anesth Analg*, 118, 407–18.
71. Singh, S. & Bajorek, B. 2014. Defining 'elderly' in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. *Pharm Pract (Granada)*, 12, 489.
72. Olotu, C., Weimann, A., Bahrs, C., Schwenk, W., Scherer, M. & Kiefmann, R. 2019. The Perioperative Care of Older Patients. *Dtsch Arztebl International*, 116, 63–9.
73. 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>.
74. Hallqvist, L., Granath, F., Huldt, E. & Bell, M. 2018. Intraoperative hypotension is associated with acute kidney injury in noncardiac surgery: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*, 35, 273–9.

75. Kim, K. M. 2022. Remimazolam: pharmacological characteristics and clinical applications in anesthesiology. *Anesth Pain Med (Seoul)*, 17, 1–11.
76. 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.
77. Sessler, D. I., Bloomstone, J. A., Aronson, S., Berry, C., Gan, T. J., Kellum, J. A., Plumb, J., Mythen, M. G., Grocott, M. P. W., Edwards, M. R., Miller, T. E., Miller, T. E., Mythen, M. G., Grocott, M. P. & Edwards, M. R. 2019. Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth*, 122, 563–74.
78. Apfel, C. C., Kranke, P., Katz, M. H., Goepfert, C., Papenfuss, T., Rauch, S., Heineck, R., Greim, C. A. & Roewer, N. 2002. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth*, 88, 659–68.
79. Habib, A. S., Chen, Y. T., Taguchi, A., Hu, X. H. & Gan, T. J. 2006. Postoperative nausea and vomiting following inpatient surgeries in a teaching hospital: a retrospective database analysis. *Curr Med Res Opin*, 22, 1093–9.
80. Aldecoa, C., Bettelli, G., Bilotta, F., Sanders, R. D., Audisio, R., Borozdina, A., Cherubini, A., Jones, C., Kehlet, H., MacLulich, A., Radtke, F., Riese, F., Slooter, A. J., Veyckemans, F., Kramer, S., Neuner, B., Weiss, B. & Spies, C. D. 2017. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*, 34, 192–214.
81. Cook, T. M., Andrade, J., Bogod, D. G., Hitchman, J. M., Jonker, W. R., Lucas, N., Mackay, J. H., Nimmo, A. F., O'Connor, K., O'Sullivan, E. P., Paul, R. G., Palmer, J. H. M., Plaat, F., Radcliffe, J. J., Sury, M. R. J., Torevell, H. E., Wang, M., Hainsworth, J., Pandit, J. J., Anaesthetists, t. R. C. o., Britain, t. A. o. A. o. G. & Ireland 2014. The 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: patient experiences, human factors, sedation, consent and medicolegal issues. *Anaesthesia*, 69, 1102–16.
82. Saugel, B. & Sessler, D. I. 2020. Perioperative Blood Pressure Management. *Anesthesiology*, 134, 250–61.
83. Hafeez, Y. & Grossman, S. A. 2023. Sinus Bradycardia. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
84. Yerdon, A. S., D.M.; Chappell, D., 2024. Intraoperative hypotension: a public safety announcement for anesthesia professionals. *APSF Newsletter*, 42–5.
85. Saugel, B. R., D.; Sander, M.; Jungwirth, B., 2023. S1-Leitlinie Intraoperative klinische Anwendung von kardiochirurgischen Patient:innen.
86. Watterson, L. M., Morris, R. W., Westhorpe, R. N. & Williamson, J. A. 2005. Crisis management during anaesthesia: bradycardia. *Qual Saf Health Care*, 14, e9.

87. VanValkinburgh, D. & Hashmi, M. F. 2024. Inotropes and Vasopressors. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
88. Bombardieri, A. M., Singh, N. P., Yaeger, L., Athiraman, U., Tsui, B. C. H. & Singh, P. M. 2023. The Regional Cerebral Oxygen Saturation Effect of Inotropes/Vasopressors Administered to Treat Intraoperative Hypotension: A Bayesian Network Meta-analysis. *J Neurosurg Anesthesiol*, 35, 31–40.
89. Kouz, K., Hoppe, P., Briesenick, L. & Saugel, B. 2020. Intraoperative hypotension: Pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic approaches. *Indian J Anaesth*, 64, 90–6.
90. Ariyaratna, D., Bhonsle, A., Nim, J., Huang, C. K. L., Wong, G. H., Sim, N., Hong, J., Nan, K. & Lim, A. K. H. 2022. Intraoperative vasopressor use and early postoperative acute kidney injury in elderly patients undergoing elective noncardiac surgery. *Ren Fail*, 44, 648–59.
91. Saugel B, e. a. 2023. S1-Leitlinie Intraoperative klinische Anwendung von hämodynamischem Monitoring bei nicht-kardiochirurgischen Patient:innen.
92. Bijker, Jilles B., van Klei, Wilton A., Kappen, Teus H., van Wolfswinkel, L., Moons, Karel G. M. & Kalkman, Cor J. 2007. Incidence of Intraoperative Hypotension as a Function of the Chosen Definition: Literature Definitions Applied to a Retrospective Cohort Using Automated Data Collection. *Anesthesiology*, 107, 213–20.
93. Ruetzler, K., Khanna, A. K. & Sessler, D. I. 2020. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Preoperative, Intraoperative, and Postoperative Aspects, Implications, and Directions. *Anesth Analg*, 131, 173–86.
94. Green, R. S. & Butler, M. B. 2016. Postintubation Hypotension in General Anesthesia: A Retrospective Analysis. *J Intensive Care Med*, 31, 667–75.
95. Sessler, D. I. & Khanna, A. K. 2018. Perioperative myocardial injury and the contribution of hypotension. *Intensive Care Med*, 44, 811–22.
96. Gameiro, J., Marques, F. & Lopes, J. A. 2021. Long-term consequences of acute kidney injury: a narrative review. *Clin Kidney J*, 14, 789–804.
97. Park, S., Lee, H. C., Jung, C. W., Choi, Y., Yoon, H. J., Kim, S., Chin, H. J., Kim, M., Kim, Y. C., Kim, D. K., Joo, K. W., Kim, Y. S. & Lee, H. 2020. Intraoperative Arterial Pressure Variability and Postoperative Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol*, 15, 35–46.
98. Wesselink, E. M., Wagemakers, S. H., van Waes, J. A. R., Wanderer, J. P., van Klei, W. A. & Kappen, T. H. 2022. Associations between intraoperative hypotension, duration of surgery and postoperative myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective single-centre cohort study. *Br J Anaesth*, 129, 487–96.

99. Walsh, M., Devereaux, P. J., Garg, A. X., Kurz, A., Turan, A., Rodseth, R. N., Cywinski, J., Thabane, L. & Sessler, D. I. 2013. Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery: Toward an Empirical Definition of Hypotension. *Anesthesiology*, 119, 507–15.
100. Czajka, S., Putowski, Z. & Krzych Ł, J. 2023. Post-induction hypotension and intraoperative hypotension as potential separate risk factors for the adverse outcome: a cohort study. *J Anesth*, 37, 442–50.
101. Salim, F., Khan, F., Nasir, M., Ali, R., Iqbal, A. & Raza, A. 2020. Frequency of Intraoperative Hypotension After the Induction of Anesthesia in Hypertensive Patients with Preoperative Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors. *Cureus*, 12, e6614.
102. BERNATOVIĆ, N., NESEK ADAM, V., JURKIĆ, N., GORANOVIĆ, T., JAKŠIĆ, M. & MEDVED, T. 2018. Postintubation hypotension in elective surgery patients: a retrospective study. *Signa vitae: journal for intensive care and emergency medicine*, 14, 31–4.
103. Franklin, K. N., Nishtala, M., McCracken, A., Berian, J. R. & Zarzaur, B. 2024. Does delayed operation increase morbidity and mortality? An analysis of emergency general surgery procedures. *J Trauma Acute Care Surg*, 97, 266–71.
104. Becker, J., Huschak, G., Petzold, H. C., Thieme, V., Stehr, S. & Bercker, S. 2021. Non-medical risk factors associated with postponing elective surgery: a prospective observational study. *BMC Med Ethics*, 22, 90.
105. Armoeyan, M., Aarabi, A. & Akbari, L. 2021. The Effects of Surgery Cancellation on Patients, Families, and Staff: A Prospective Cross-Sectional Study. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 36, 695–701.e2.
106. Fitzsimons, M. G., Dilley, J. D., Moser, C. & Walker, J. D. 2016. Analysis of 43 Intraoperative Cardiac Surgery Case Cancellations. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 30, 19–22.
107. 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.
108. Penev, Y., Ruppert, M. M., Bilgili, A., Li, Y., Habib, R., Dozic, A.-V., Small, C., Adiyeeke, E., Ozrazgat-Baslanti, T., Loftus, T. J., Giordano, C. & Bihorac, A. 2024. Intraoperative hypotension and postoperative acute kidney injury: A systematic review. *The American Journal of Surgery*, 232, 45–53.
109. Mathis, M. R., Naik, B. I., Freundlich, R. E., Shanks, A. M., Heung, M., Kim, M., Burns, M. L., Colquhoun, D. A., Rangrass, G., Janda, A., Engoren, M. C., Saager, L., Tremper, K. K., Kheterpal, S., Aziz, M. F., Coffman, T., Durieux, M. E., Levy, W. J., Schonberger, R. B., Soto, R., Wilczak, J., Berman, M. F., Berris, J., Biggs, D. A., Coles, P., Craft, R. M., Cummings, K. C., Ellis, T. A., 2nd, Fleishut, P. M., Helsten, D. L., Jameson, L. C., van Klei, W. A., Kooij, F., LaGorio, J., Lins, S., Miller, S. A., Molina,

- S., Nair, B., Paganelli, W. C., Peterson, W., Tom, S., Wanderer, J. P. & Wedeven, C. 2020. Preoperative Risk and the Association between Hypotension and Postoperative Acute Kidney Injury. *Anesthesiology*, 132, 461–75.
110. Cruz, M. C., Andrade, C., Urrutia, M., Draibe, S., Nogueira-Martins, L. A. & Sesso Rde, C. 2011. Quality of life in patients with chronic kidney disease. *Clinics (Sao Paulo)*, 66, 991–5.
111. Jin, Z., Hu, J. & Ma, D. 2020. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. *Br J Anaesth*, 125, 492–504.
112. Chalasani, S. H., Gurudatt, C. L. & Ramesh, M. 2022. Patient satisfaction, outcomes and experience measures in patients receiving general anaesthesia: A prospective questionnaire based observational study. *Indian J Anaesth*, 66, 224–8.
113. Fowler, A. J., Wan, Y. I., Prowle, J. R., Chew, M., Campbell, D., Cuthbertson, B., Wijeyesundera, D. N., Pearse, R. & Abbott, T. 2022. Long-term mortality following complications after elective surgery: a secondary analysis of pooled data from two prospective cohort studies. *Br J Anaesth*, 129, 588–97.
114. Li, G., Warner, M., Lang, B. H., Huang, L. & Sun, L. S. 2009. Epidemiology of anesthesia-related mortality in the United States, 1999-2005. *Anesthesiology*, 110, 759–65.
115. Lienhart, A., Auroy, Y., Péquignot, F., Benhamou, D., Warszawski, J., Bovet, M. & Jouglu, E. 2006. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology*, 105, 1087–97.
116. Ambrosii, T., Șandru, S. & Belii, A. 2016. The prevalence of perioperative complications in patients with and without obstructive sleep apnoea: a prospective cohort study. *Rom J Anaesth Intensive Care*, 23, 103–10.
117. Myles, P. S., Williams, D. L., Hendrata, M., Anderson, H. & Weeks, A. M. 2000. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br J Anaesth*, 84, 6–10.
118. Staheli, B. & Rondeau, B. 2023. Anesthetic Considerations in the Geriatric Population. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
119. He, T. Y., Zhong, R. P., Zhong, W. B., Huang, G. M. & Liu, X. C. 2024. Effect of remimazolam on intra-operative hypotension: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol*, 41, 898–909.
120. Chen, L., Qin, W., Wu, J., Zhao, G., Jiang, X., Li, M., Huang, Z. & Du, X. 2024. Effect of Remimazolam on Induction and Maintenance of General Anesthesia in Kidney Transplant Patients. *Int J Gen Med*, 17, 2455–63.

121. Filipovic, M. G. & Guensch, D. P. 2025. Pro: Remimazolam: New Impetus for the Anesthesia of Critically Ill and High-risk Cardiovascular Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 39, 1079–81.
122. Desousa, K. A. 2016. Pain on propofol injection: Causes and remedies. *Indian J Pharmacol*, 48, 617–23.
123. Noor, N., Legendre, R., Cloutet, A., Chitneni, A., Varrassi, G. & Kaye, A. D. 2021. A comprehensive review of remimazolam for sedation. *Health Psychol Res*, 9, 24514.
124. Piramal Critical Care B.V. 2024. Desfluran Piramal 100 % Flüssigkeit Fachinformation.
125. Smith, G., D'Cruz, J. R., Rondeau, B. & Goldman, J. 2023. General Anesthesia for Surgeons. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
126. Solanki, K. M., Lipscomb, T., Riveros Perez, E. & Lennard, L. 2024. Sudden Severe Bradycardia Induced by Propofol-Succinylcholine in a Healthy Adult Patient: A Case Report. *Cureus*, 16, e69207.
127. 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.
128. Folino, T. B., Muco, E., Safadi, A. O. & Parks, L. J. 2023. Propofol. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
129. Singh, A. & Anjankar, A. P. 2022. Propofol-Related Infusion Syndrome: A Clinical Review. *Cureus*, 14, e30383.
130. Tan, C. H. & Onsiang, M. K. 1998. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia*, 53, 468–76.
131. Valk, B. I. & Struys, M. 2021. Etomidate and its Analogs: A Review of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*, 60, 1253–69.
132. Sunshine, J. E., Deem, S., Weiss, N. S., Yanez, N. D., Daniel, S., Keech, K., Brown, M. & Treggiari, M. M. 2013. Etomidate, adrenal function, and mortality in critically ill patients. *Respir Care*, 58, 639–46.
133. Inresa Arzneimittel GmbH 2018. Thiopental/Trapanal: Einschränkung der Anwendung auf besondere Indikationsstellungen und Vertriebeinschränkung auf Krankenhäuser und Kliniken.
134. Khan, K. S., Hayes, I. & Buggy, D. J. 2013. Pharmacology of anaesthetic agents I: intravenous anaesthetic agents. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 14, 100–5.

135. Van Allen, N. R., Krafft, P. R., Leitzke, A. S., Applegate, R. L., 2nd, Tang, J. & Zhang, J. H. 2012. The role of Volatile Anesthetics in Cardioprotection: a systematic review. *Med Gas Res*, 2, 22.
136. Schuster, M., Richter, H., Pecher, S., Bein, T., Grüßer, L., Kowark, A., Lehmann, F., Samwer, C., Brenner, T. & Coburn, M. 2024. Positionspapier mit konkreten Handlungsempfehlungen der DGAI und des BDA: Ökologische Nachhaltigkeit in der Anästhesiologie und Intensivmedizin – Aktualisierung 2024. *Anästh Intensivmed*, 65, 541–57.
137. Pierre, S. & Whelan, R. 2013. Nausea and vomiting after surgery. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 13, 28–32.
138. Aijima, R., Miura, D., Takamori, A., Kamohara, A., Danjo, A., Sakaguchi, Y. & Yamashita, Y. 2024. Impact of general anesthesia on postoperative complications in orthognathic surgery: a retrospective comparison of total intravenous anesthesia versus volatile anesthesia. *Sci Rep*, 14, 16075.
139. Tanious, M. K., Beutler, S. S., Kaye, A. D. & Urman, R. D. 2017. New Hypnotic Drug Development and Pharmacologic Considerations for Clinical Anesthesia. *Anesthesiol Clin*, 35, e95–e113.
140. Doi, M., Morita, K., Takeda, J., Sakamoto, A., Yamakage, M. & Suzuki, T. 2020. Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: a multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase IIb/III trial. *J Anesth*, 34, 543–53.
141. Song, J. L., Ye, Y., Hou, P., Li, Q., Lu, B. & Chen, G. Y. 2025. Remimazolam vs. propofol for induction and maintenance of general anesthesia: A systematic review and meta-analysis of emergence agitation risk in surgical populations. *J Clin Anesth*, 103, 111815.
142. Qian, Y., Hou, W., Yang, L., Chen, N. & Zhang, J. 2025. A randomized trial evaluating hemodynamics during minor hepatectomy under general anesthesia combined with thoracic epidural anesthesia: remimazolam versus propofol. *BMC Anesthesiology*, 25, 413.
143. Paion UK Ltd. 2015. Clinical Study Report: CNS7056-010.
144. Koo, C. H., Lee, S. U., Kim, H. G., Lee, S., Bae, Y. K., Oh, A. Y., Jeon, Y. T. & Ryu, J. H. 2025. Effect of remimazolam on intraoperative hemodynamic stability in patients undergoing cerebrovascular bypass surgery: a prospective randomized controlled trial. *Korean J Anesthesiol*, 78, 148–58.
145. He, M., Gong, C., Chen, Y., Chen, R. & Qian, Y. 2024. Effect of remimazolam vs. propofol on hemodynamics during general anesthesia induction in elderly patients: Single-center, randomized controlled trial. *J Biomed Res*, 38, 66–75.
146. Li, J., Liao, L., Shao, C., Yang, Y., Tang, Y., Wei, Q. & Xu, L. 2025. Comparison of remimazolam tosylate and propofol in hemodynamic stability, postoperative cognitive

- function, and recovery in general anesthesia combined with regional nerve blocks: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol*, 25, 126.
147. Kaneko, S., Morimoto, T., Ichinomiya, T., Murata, H., Yoshitomi, O. & Hara, T. 2022. Effect of remimazolam on the incidence of delirium after transcatheter aortic valve implantation under general anesthesia: a retrospective exploratory study. *J Anesth*, 37, 210–8.
 148. Dong, L., Sun, T., Yang, J., Zhou, Y., Liu, X., Liu, Z., Lv, H., Ma, Z. & Chen, Y. 2024. Remimazolam has similar anesthetic effect and superior safety compared to propofol in elderly patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg*, 48, 2262–72.
 149. Satoh, T., Nishihara, N., Sawashita, Y., Ohno, S., Hirata, N. & Yamakage, M. 2021. Remimazolam Anesthesia for MitraClip Implantation in a Patient with Advanced Heart Failure. *Case Rep Anesthesiol*, 2021, 5536442.
 150. Saito, K., Ohno, S., Maeda, M., Hirata, N. & Yamakage, M. 2021. Remimazolam anesthesia for cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case report. *JA Clin Rep*, 7, 21.
 151. Miyoshi, H., Watanabe, T., Kido, K., Kamiya, S., Otsuki, S., Narasaki, S., Toyota, Y., Kondo, T., Horikawa, Y. T., Saeki, N. & Tsutsumi, Y. M. 2022. Remimazolam Requires Less Vasopressor Support during Induction and Maintenance of General Anesthesia in Patients with Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Retrospective Analysis from a Single Center. *Biomed Res Int*, 2022, 6386606.
 152. Takeda, T., Okano, K. & Ogino, Y. 2025. Successful Use of Remimazolam in a Dialysis Patient With End-Stage Renal Disease and a History of Cardiac Arrest Following Induction of Propofol Anesthesia: A Case Report. *Case Rep Anesthesiol*, 2025, 7052417.
 153. Nakanishi, T., Sento, Y., Kamimura, Y., Tsuji, T., Kako, E. & Sobue, K. 2021. Remimazolam for induction of anesthesia in elderly patients with severe aortic stenosis: a prospective, observational pilot study. *BMC Anesthesiol*, 21, 306.
 154. Nakayama, J., Ogihara, T., Yajima, R., Innami, Y. & Ouchi, T. 2021. Anesthetic management of super-elderly patients with remimazolam: a report of two cases. *JA Clin Rep*, 7, 71.
 155. Morimoto, Y., Yoshimatsu, A. & Yoshimura, M. 2021. Anesthetic management for a patient with myotonic dystrophy with remimazolam. *JA Clin Rep*, 7, 10.
 156. Suzuki, Y., Doi, M. & Nakajima, Y. 2021. General anesthesia with remimazolam in a patient with mitochondrial encephalomyopathy: a case report. *JA Clin Rep*, 7, 51.
 157. PAION Pharma GmbH 2025. Epidemiologische Berechnungen zu Remimazolam in Allgemeinanästhesie.

158. EQS-Hamburg 2024. Anästhesiologie Jahresauswertung 2023.
159. EQS-Hamburg 2023. Anästhesiologie Jahresauswertung 2022.
160. Gemeinsamer Bundesausschuss 2025. Referenzdatenbank der Qualitätsberichte der Krankenhäuser. <https://qb-referenzdatenbank.g-ba.de/#/suche>.
161. Baumbach, P., Dreiling, J., Arnold, C., Weinmann, C., Komann, M., Bäcker, K., Neumann, A., Karst, J. & Meißner, W. 2024. Pain After Outpatient Surgical Procedures. *Dtsch Arztebl Int*, 121, 71–8.
162. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2025.html>.
163. 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.
164. 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.
165. Kurnick, B., Madrigal, J., Han, A., Benharash, P., John, M. & Aghaloo, T. 2023. Does American Society of Anesthesiologist classification effect hospital course and postoperative complications following oral and maxillofacial surgical procedures? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 136.
166. Hofer, H. & Vescia, F. 2017. Ambulante Anästhesie: Grenzen und Möglichkeiten. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 52, 666–78.
167. Rosa, F., Tortorelli, A. P., Quero, G., Galiandro, F., Fiorillo, C., Sollazzi, L. & Alfieri, S. 2019. The impact of preoperative ASA-physical status on postoperative complications and long-term survival outcomes in gastric cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 23, 7383–90.
168. 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.
169. Gesetzliche Krankenversicherung 2025. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. *Jahresdurchschnitt 2024*.

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 3-13 Tabelle 3-13 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 3-13: 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®)	Erwachsene Hochrisiko-Patienten, bei denen eine Allgemein-anästhesie eingeleitet oder aufrechterhalten werden muss.	1 x pro Prozedur	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Propofol	Hoch-spezialisierte Subpopulation	1 x pro Prozedur	1	1	1
Etomidat	Hoch-spezialisierte Subpopulation	1 x pro Prozedur	1	1	1
Thiopental	Hoch-spezialisierte Subpopulation	1 x pro Prozedur	1	1	1
Sevofluran	Hoch-spezialisierte Subpopulation	1 x pro Prozedur	1	1	1
Desfluran ^a	Hoch-spezialisierte Subpopulation	1 x pro Prozedur	1	1	1
Isofluran	Hoch-spezialisierte Subpopulation	1 x pro Prozedur	1	1	1
Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden. a: Desfluran wird ab dem 01.01.2026 in der EU verboten und kann daher nach Auffassung von Paion Pharma nicht mehr Teil einer zVT sein. Im Rahmen der G-BA Beratung zur zVT von Remimazolam wurde Desfluran als möglicher Bestandteil benannt. Es ist daher in diesem Dossier weiterhin aufgeführt, aber hat in der realen Versorgung ab dem 01.01.2026 keinen Stellenwert mehr und kommt somit nicht als Vergleichstherapie in Frage.					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 50 mg wird angewendet bei Erwachsenen zur intravenösen Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie [1].

Laut der Fachinformation für Byfavo® soll Remimazolam in einer an den Patienten und einer mögliche Vormedikation angepassten Dosierung appliziert werden. Die Applikation von Byfavo® wird in zwei Phasen, der Induktions- und der Erhaltungsphase, unterteilt. Während der Induktionsphase, die üblicherweise nur wenige Minuten dauert, aber auch während der Erhaltungsphase wird Byfavo® standardgemäß kontinuierlich intravenös verabreicht. Es bleibt weiterhin die Möglichkeit einer Bolusgabe, wenn die Situation dies erforderlich macht. Gemäß der Fachinformation gibt es keine Beschränkung der Anwendungsdauer, die sich patientenindividuell nach der Länge der Prozedur richtet. Gegen Ende der Prozedur kann die Dosierung von Byfavo® reduziert werden, um die Erholung des Patienten zu verbessern [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im Rahmen einer Beratung beim G-BA, Beratungsanforderung 2021-B-201, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Anästhesiephase (Einleitung/Aufrechterhaltung), der Begleiterkrankungen sowie der Art und Dauer des operativen Eingriffs unter der Auswahl von Propofol, Etomidat und Thiopental zur Einleitung der Anästhesie beziehungsweise von Propofol, Isofluran, Desfluran und Sevofluran zur Aufrechterhaltung der Anästhesie.

Eine patientenindividuelle Therapie wurde nach der Beratung, die bereits im Jahr 2021 erfolgt, im Laufe des Jahres 2025 in die individualisierte Therapie umbenannt. Die Therapie wäre heutzutage demnach eine individualisierte Therapie unter der Berücksichtigung der oben genannten Gesichtspunkte.

Die volatilen Gase sind auch zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie zugelassen, wurden jedoch im Rahmen der Bestimmung der zVT nicht für diese Phase festgelegt.

Gemäß der EU-Verordnung 2024/573 wird Desfluran ab dem 01.01.2026 in der EU verboten und sollte somit nach Auffassung von Paion Pharma ab diesem Zeitpunkt nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen. Da Desfluran im Rahmen der G-BA Beratung als möglicher Bestandteil der zVT bestimmt wurde, wird es jedoch in diesem Dossier mitgeführt. Es ist jedoch zu beachten, dass die Angaben zu Desfluran ab dem 01.01.2026 nicht mehr von Bedeutung sein werden, da es in der realen Versorgung keine Rolle mehr spielen wird.

Propofol

Propofol wird als kurzwirksames intravenöses Allgemeinanästhetikum zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei Patienten über 3 Jahren eingesetzt [2]. Die Behandlung erfolgt hierbei gemäß der Fachinformation als eine kontinuierliche intravenöse Infusion, wobei die Applikation wiederum nach der entsprechenden Phase geteilt ist. Während der Induktionsphase wird Propofol in höherer Dosierung bis zu den ersten klinischen Zeichen der beginnenden Allgemeinanästhesie verabreicht. Anschließend wird während der

Aufrechterhaltungsphase Propofol in niedrigerer Dosierung verabreicht. Eine Beschränkung der Behandlungsdauer gibt es laut Fachinformation nicht.

Etomidat

Etomidat wird gemäß der Fachinformation zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie bei Patienten über 6 Monaten eingesetzt [3]. Die Dosierung richtet sich hierbei nach dem individuellen Ansprechen und der klinischen Wirksamkeit und ist somit patientenindividuell. Laut der Fachinformation wird Etomidat langsam intravenös als Bolus injiziert, wobei auch eine fraktionierte Gabe möglich ist.

Thiopental

Thiopental wird gemäß der Fachinformation zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie bei Patienten angewendet [4]. Die Dosierung richtet sich hierbei nach speziellen Empfindlichkeiten des Patienten und der gewünschten Narkosetiefe. Zur Einleitung der Allgemeinanästhesie wird eine entsprechende Dosis Thiopental intravenös als initialer Bolus injiziert. Es besteht die Möglichkeit weiterer Gaben von Thiopental während der Einleitungsphase.

Sevofluran

Gemäß der Fachinformation kann Sevofluran zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen und Kindern angewendet werden [5]. Die Dosierung muss patientenindividuell unter Berücksichtigung von klinischen Parametern und dem Alter eingestellt werden. Bei der Anwendung wird grundsätzlich zwischen der Einleitungsphase und der Erhaltungsphase unterschieden, wobei bei der Erhaltungsphase geringere Dosierungen von Sevofluran verwendet werden, Sevofluran wird inhalativ in Kombination mit Sauerstoff und in bestimmten Fällen mit einer Kombination aus Sauerstoff und Lachgas verabreicht. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist laut Fachinformation nicht gegeben.

Desfluran

Desfluran wird gemäß der Fachinformation zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen sowie der Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei Kleinkindern und Kindern angewendet [6]. Die Dosierung muss patientenindividuell unter Berücksichtigung von klinischen Parametern und dem Alter eingestellt werden. Bei der Anwendung wird grundsätzlich zwischen der Einleitungsphase und der Erhaltungsphase unterschieden, wobei bei der Erhaltungsphase bei erwachsenen Patienten geringere Konzentrationen von Desfluran verwendet werden, Desfluran wird inhalativ in Kombination mit Sauerstoff und in bestimmten Fällen mit einer Kombination aus Sauerstoff und Lachgas verabreicht. Eine Begrenzung der Behandlungsdauer ist laut Fachinformation nicht gegeben.

Isofluran

Isofluran wird laut der Fachinformation zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei Patienten angewendet [7]. Die Dosierung muss patientenindividuell unter Berücksichtigung von klinischen Parametern und dem Alter eingestellt werden. Bei der Anwendung wird grundsätzlich zwischen der Einleitungsphase und der Erhaltungsphase unterschieden, wobei bei der Erhaltungsphase bei erwachsenen Patienten geringere

Konzentrationen von Isofluran verwendet werden. Isofluran wird inhalativ in Kombination mit Sauerstoff und in bestimmten Fällen mit einer Kombination aus Sauerstoff und Lachgas verabreicht. Gemäß seiner Fachinformation besteht für die Anwendungsdauer von Isofluran keine Begrenzung.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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				
Einleitungsphase				
Remimazolam (Byfavo®)	Erwachsene Hochrisiko-Patienten, bei denen eine Allgemeinanästhesie eingeleitet werden muss.	1	6 – 12 mg/min	10,00 – 40,00 mg ≙ 1 x 50 mg Durchstechflasche 15,00 mg ^a ≙ 1 x 50 mg Durchstechflasche

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)
Aufrechterhaltungsphase				
Remimazolam (Byfavo®)	Erwachsene Hochrisiko-Patienten, bei denen eine Allgemeinanästhesie aufrechterhalten werden muss.	1	0,1 – 2,5 mg/min	21,30 – 532,50 mg ≙ 1 – 11 x 50 mg Durchstechflaschen 218,80 mg ^b ≙ 5 x 50 mg Durchstechflaschen
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Etomidat				
Einleitungsphase				
Etomidat	Hochspezialisierte Subpopulation	1	0,15 – 0,3 mg/kg	11,55 – 23,10 mg ≙ 1 – 2 x 20 mg Durchstechflaschen
Thiopental				
Einleitungsphase				
Thiopental	Hochspezialisierte Subpopulation	1	5 mg/kg	385,00 mg ≙ 1 x 500 mg Durchstechflasche
Propofol				
Einleitungsphase				
Propofol	Hochspezialisierte Subpopulation	1	1,5 – 2,5 mg/kg	155,5 – 192,5 mg ≙ 1 x 200 mg Durchstechflasche
Aufrechterhaltungsphase				
Propofol	Hochspezialisierte Subpopulation	1	4 – 12 mg/kg/h ≙ 0,067 – 0,2 mg/kg/min	1 108,90 – 3 310,00 mg ≙ 6 – 17 x 200 mg Durchstechflaschen
Sevofluran				
Aufrechterhaltungsphase				
Sevofluran	Hochspezialisierte Subpopulation	1	0,08 – 0,5 ml/min (0,5 – 3 %)	17,08 – 106,50 ml

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)
Desfluran				
Aufrechterhaltungsphase				
Desfluran ^d	Hochspezialisierte Subpopulation	1	0,13 – 0,43 ml/min (2,5 – 8,5 %)	27,70 – 91,60 ml
Isofluran				
Aufrechterhaltungsphase				
Isofluran	Hochspezialisierten Subpopulation	1	0,15 – 0,54 ml/min (1 – 3,5 %)	32,00 – 115,00 ml
<p>Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.</p> <p>a: Medianer Verbrauch für die Einleitung pro Anwendung in mg basierend auf einer integrierten Analyse aller kontrollierten Remimazolam Studien unter der Beachtung der ASA III & IV.</p> <p>b: Medianer Verbrauch für die Aufrechterhaltung pro Anwendung in mg basierend auf einer integrierten Analyse aller kontrollierten Remimazolam Studien unter der Beachtung der ASA III & IV.</p> <p>c: Dosierung der inhalativen Allgemeinanästhetika in ml/min ist berechnet basierend auf dem Flüssigkeits-Gas-Verhältnis (ml/ml) und auf dem durchschnittlichen Trägergasverbrauch (ml/min) des entsprechenden Wirkstoffs.</p> <p>d: Desfluran wird ab dem 01.01.2026 in der EU verboten und kann daher nach Auffassung von Paion Pharma nicht mehr Teil einer zVT sein. Im Rahmen der G-BA Beratung zur zVT von Remimazolam wurde Desfluran als möglicher Bestandteil benannt. Es ist daher in diesem Dossier weiterhin aufgeführt, aber hat in der realen Versorgung ab dem 01.01.2026 keinen Stellenwert mehr und kommt somit nicht als Vergleichstherapie in Frage.</p> <p>Die Verbrauchsberechnungen sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen [8].</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 in der Allgemeinanästhesie kann sehr stark variieren, da er von diversen Faktoren abhängig ist. Die wichtigsten Rollen spielen die Länge einer Operation sowie das Gewicht des jeweiligen Patienten. Daher werden diese beiden Faktoren für den Gebrauch an Arzneimittel direkt einbezogen. Zudem ist oder kann in Abhängigkeit vom Alter eine geringere Dosierung bei allen Wirkstoffen notwendig sein. Für die vorliegenden Wirkstoffe

wurde der Verbrauch unter Annahme der üblichen Standarddosierungsspanne bestimmt, da für keinen der Wirkstoffe in den entsprechenden Fachinformationen eine spezifische Dosierung für die Subpopulation ausgewiesen wird. Unter Berücksichtigung der Charakteristika der Subpopulation von Remimazolam ist des Weiteren für alle vorliegenden Wirkstoffe zu beachten, dass sich die benötigten Wirkstoffmengen pro Prozedur in den meisten Fällen an den unteren Limits der dargestellten Spannen des Jahresverbrauchs pro Patient in der Tabelle 3-14 orientieren sollten. Da die Dosierung jedoch ein höchst patientenindividueller Parameter ist und wie bereits beschrieben keine speziellen Dosierungen für die Wirkstoffe vorliegen, ist die abschließende Bestimmung eines spezifischen Wertes pro Wirkstoff nicht möglich.

Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Therapiekosten der einzelnen Arzneimittel zu gewährleisten, wird im Folgenden mit einer Prozedurlänge von 213 Minuten gerechnet. Dies entspricht der durchschnittlichen Prozedurlänge bei Patienten mit ASA III und IV während der kontrollierten klinischen Studie im Bereich Allgemeinanästhesie mit Remimazolam [9]. Die dargestellten Werte beruhen auf einer integrierten Analyse der Studien, bei der die ASA III und IV als eine Gruppe vorab definiert wurden [9-12]. Die Ergebnisse der integrierten Analyse bietet sich im Besonderen für die Berechnung der Verbräuche von Remimazolam und den zweckmäßigen Vergleichstherapien an, da in dieser Studie nur Patienten mit der ASA III und IV, die die eigentliche Subpopulation ausmachen, eingeschlossen wurden. Es bleibt festzuhalten, dass im Rahmen der kontrollierten klinischen Studien vorgegebene Dosierungen verwendet wurden und dies zu einer Verzerrung des eigentlichen Verbrauchs führen kann. Sie bieten aber einen sehr guten Orientierungspunkt für den Verbrauch bei Patienten, die in der relevanten hochspezialisierten Subpopulation liegen.

Basierend auf Mikrozensus 2021 wurde das mittlere Durchschnittsgewicht in Deutschland über alle Altersgruppen ab 18 Jahren auf 77,70 kg zugrunde gelegt [13]. Die Angaben der berechneten Jahresverbräuche beziehen sich auf den tatsächlichen Arzneimittelverbrauch pro Prozedur unter der Annahme, dass jede Prozedur einem Allgemeinanästhesie-Fall entspricht. In die Verbrauchsberechnungen wurden für die in der Tabelle 3-14 angegebenen volatilen Allgemeinanästhetika keine Verwürfe eingerechnet, da davon ausgegangen wird, dass aus einem Reservoir die benötigte Menge Wirkstoff entnommen wird und somit eine Packung für mehrere Allgemeinanästhesien angewendet werden kann. Bei den zu injizierenden und/oder zu infundierenden Allgemeinanästhetika muss auf Grund 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 3-14 wurden für alle Produkte bis auf die inhalativen Allgemeinanästhetika die benötigten Packungen zugrunde gelegt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Remimazolam wird für die intravenöse Einleitung und Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie bei erwachsenen Patienten angewendet. Die beiden Phasen werden in zwei Teilbereiche getrennt, um den Versorgungszustand genauer abbilden zu können. An dieser Stelle soll nochmals darauf hingewiesen werden, dass zur Behandlung eines Patienten in der

Subpopulation in der Regel Remimazolam Dosierungen benötigt werden, die sich an der unteren Grenze der Dosierung orientieren, da bei diesen Patienten nur diese geringen Dosierungen benötigt werden, um die gewünschten klinischen Effekte hervorzurufen. So reduziert sich die für einen Patienten der Subpopulation benötigte Menge Remimazolam deutlich im Vergleich zu der hier dargelegten Höchstdosierung, aber auch im Vergleich zum arithmetischen Mittel der Dosierungsspanne und der hieraus resultierenden Gesamtverbräuche. Ein erster Hinweis auf den beschriebenen Umstand lieferte der Remimazolam Verbrauch während der klinischen Phase III-Studie in Patienten der ASA III und IV [9].

Zur Einleitung wird Remimazolam gewichtsunabhängig in einer Dosierung von 6 – 12 mg/min eingesetzt, wobei immer bei 6 mg/min begonnen wird und die Dosierung anschließend je nach klinischem Status auf bis zu 12 mg/min erhöht werden kann. In den meisten Fällen ist eine Gesamtmenge von 10,00 – 40,00 mg Remimazolam ausreichend, um eine Einleitung durchzuführen. Eine Durchstechflasche enthält 50 mg Remimazolam. Für eine Anwendung zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie wird unter Berücksichtigung des Verwurfs eine Durchstechflasche benötigt. Unter der Betrachtung der Subpopulation von Remimazolam ergibt sich basierend auf der integrierten Analyse der kontrollierten klinischen Studien ein medianer Verbrauch während der Einleitungsphase von 15 mg [9-12]. Dies entspricht bei einer Größe von 50 mg pro Durchstechflasche einem Verbrauch von einer Durchstechflasche pro Einleitung. Der Einsatz von Remimazolam wird sich basierend auf Annahmen der sich ergebenden Versorgungssituation voraussichtlich vor allem auf die Einleitungsphase beschränken, was bedeutet, dass in der Regel selbst bei länger andauernden Prozeduren nur eine Durchstechflasche Remimazolam pro Prozedur benötigt werden würde.

Wenn Remimazolam für die Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie angewendet wird, kommt bei der Berechnung des Verbrauchs die zeitliche Komponente zum Tragen. Unter Beachtung der durchschnittlichen Prozedurlänge von 213 Minuten und einer Dosierung von 0,1 – 2,5 mg/min Remimazolam ergibt sich ein Gesamtverbrauch pro Anwendung von 21,30 – 532,50 mg. Eine Durchstechflasche enthält 50 mg Remimazolam, sodass für eine Anwendung zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie mit der Berücksichtigung des Verwurfs 1 – 11 Durchstechflaschen Remimazolam benötigt werden. Die gemäß der Fachinformation empfohlenen Startdosierung ist 1,0 mg/min, was einer Gesamtmenge von 213 mg bei einer Prozedur von 213 Minuten entspricht. Eine Durchstechflasche enthält 50 mg Remimazolam, sodass für eine Anwendung zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie mit gleichbleibender Startdosierung und der Berücksichtigung des Verwurfs 1 – 5 Durchstechflaschen Remimazolam benötigt werden. Unter der Betrachtung der hochspezialisierten Subpopulation von Remimazolam ergibt sich basierend auf der integrierten Analyse der kontrollierten klinischen Studien ein medianer Verbrauch während der Aufrechterhaltungsphase von 218,80 mg. Dies entspricht bei einer Durchstechflaschengröße von 50 mg einem Verbrauch von fünf Durchstechflasche zur Aufrechterhaltung pro Prozedur. Dieser Verbrauch entspricht dem erwarteten durchschnittlichen Verbrauch pro Prozedur bei einem Hochrisiko-Patienten und kann somit auf die gesamte hochspezialisierte Subpopulation übertragen werden.

Bei Verwendung für Einleitung und Aufrechterhaltung bei einem Patienten der hochspezialisierten Subpopulation ergäbe sich ein Gesamtverbrauch von 233,8 mg (fünf Durchstechflaschen).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Etomidat und Thiopental sind nur für die Zeit der Einleitung zugelassen. Diese Phase dauert wenige Minuten, in denen eine definierte Menge des jeweiligen Narkotikums zum Einsatz kommt. Der Verbrauch ist ausschließlich an das Körpergewicht des jeweiligen Patienten gekoppelt.

Etomidat

Der durchschnittliche Verbrauch pro Einsatz von Etomidat errechnet sich aus dem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,70 kg und dem Verbrauch von 0,15 – 0,3 mg/kg Körpergewicht, somit ergibt sich ein Verbrauch von 11,55 – 23,10 mg Etomidat pro Anwendung [3]. Eine Durchstechflasche enthält 20 mg Etomidat, sodass für eine Anwendung zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie mit der Berücksichtigung des Verwurfs 1 – 2 Durchstechflaschen Etomidat benötigt werden.

Thiopental

Der durchschnittliche Verbrauch pro Einsatz von Thiopental errechnet sich aus dem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,70 kg und dem Verbrauch von 5 mg/kg Körpergewicht, somit ergibt sich ein Verbrauch von 385,00 mg Thiopental pro Anwendung[4]. Eine Durchstechflasche enthält 500 mg Thiopental, sodass für eine Anwendung zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie mit der Berücksichtigung des Verwurfs eine Durchstechflasche Thiopental benötigt wird.

Propofol

Propofol ist sowohl zur Einleitung als auch zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie zugelassen und muss daher unter zwei Gesichtspunkten betrachtet werden. Zur Einleitung wird Propofol, wie die vorher beschriebenen Wirkstoffe, eingesetzt, sodass auch hier nur das Körpergewicht des Patienten ausschlaggebend ist. Wenn Propofol für die Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie angewendet wird, sinkt zum einen die Dosierung pro kg Körpergewicht, zum anderen ist dann die Zeitkomponente ein entscheidender Faktor bei der Bestimmung des Verbrauchs pro Anwendung.

Der durchschnittliche Verbrauch pro Einsatz von Propofol zur Einleitung errechnet sich aus dem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,70 kg und dem Verbrauch von 1,5 – 2,5 mg/kg Körpergewicht, somit ergibt sich ein Verbrauch von 155,50 – 192,50 mg Propofol pro Anwendung [2]. Eine Durchstechflasche enthält 200 mg Propofol, sodass für eine Anwendung zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie mit der Berücksichtigung des Verwurfs eine Durchstechflasche Propofol benötigt wird.

Der durchschnittliche Verbrauch pro Einsatz von Propofol zur Aufrechterhaltung errechnet sich aus dem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,70 kg, sowie der durchschnittlichen

Prozedurenlänge von 213 Minuten und dem Verbrauch von 4–12 mg/kg/h (0,067–0,2 mg/kg KG/min), somit ergibt sich ein Verbrauch von 1 108,90–3 310,00 mg Propofol pro Anwendung [2]. Eine Durchstechflasche enthält 200 mg Propofol, sodass für eine Anwendung zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie mit der Berücksichtigung des Verwurfs 6–17 Durchstechflaschen Propofol benötigt werden. Es befinden sich auf dem deutschen Markt auch noch Durchstechflasche mit bis zu 1 000 mg Propofol pro Einheit, allerdings wurden diese nicht für die Berechnung der Jahrestherapiekosten verwendet, da es sich nicht um die laut Herstellerabgabepreisen wirtschaftlichste Alternative handelt.

Inhalative Allgemeinanästhetika

Die inhalativen Allgemeinanästhetika, Sevofluran, Desfluran und Isofluran, werden zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie eingesetzt. Ihr Verbrauch richtet sich zwar nach der Länge einer Prozedur aber das Körpergewicht spielt laut der Fachinformationen bei der Berechnung des Verbrauchs keine Rolle. Neben der Länge der Prozedur ist die durchschnittliche Flussrate des verwendeten Trägergases ausschlaggebend für die Berechnung des Verbrauchs des jeweiligen volatilen Allgemeinanästhetikums, da die Konzentration als prozentualer Anteil am Trägergas angegeben wird.

Sevofluran

Sevofluran wird in einer Gaskonzentration von 0,5–3,0 % prozentualem Anteil am Trägergas angewendet [5]. Die durchschnittliche Gasflussrate bei Sevofluran beträgt 3 060 ml/min und das gesättigte Gasvolumen entspricht 184 ml pro 1 ml flüssigem Sevofluran, was einem Sevofluran Verbrauch von 0,08–0,5 ml/min führt [5; 14]. Basierend auf den genannten Werten und der Prozedurenlänge von 213 Minuten ergibt sich ein gesamt Sevofluran Verbrauch pro Prozedur von 17,08–106,50 ml. (Berechnung des Sevofluran Verbrauchs in ml/min: $(3\,060\text{ ml/min} * 0,5\%) / 184\text{ ml} / 1\text{ ml} = 0,08\text{ ml/min}$)

Desfluran

Desfluran wird in einer Gaskonzentration von 2,5–8,5 % prozentualem Anteil am Trägergas angewendet [6]. Die durchschnittliche Gasflussrate bei Desfluran beträgt 1 050 ml/min und das gesättigte Gasvolumen entspricht 210 ml pro 1 ml flüssigem Desfluran, was einem Desfluran Verbrauch von 0,13–0,43 ml/min führt [6; 14]. Basierend auf den genannten Werten und der Prozedurenlänge von 213 Minuten ergibt sich ein gesamt Desfluran Verbrauch pro Prozedur von 27,70–91,60 ml. (Berechnung des Desfluran Verbrauchs in ml/min: $(1\,050\text{ ml/min} * 2,5\%) / 210\text{ ml} / 1\text{ ml} = 0,13\text{ ml/min}$)

Isofluran

Isofluran wird in einer Gaskonzentration von 1,0–3,5 % prozentualem Anteil am Trägergas angewendet [7]. Die durchschnittliche Gasflussrate bei Isofluran beträgt 3 000 ml/min und das gesättigte Gasvolumen entspricht 195 ml pro 1 ml flüssigem Isofluran, was einem Isofluran Verbrauch von 0,15–0,54 ml/min führt [7; 14]. Basierend auf den genannten Werten und der Prozedurenlänge von 213 Minuten ergibt sich ein gesamt Isofluran Verbrauch pro Prozedur von 32,00–115,00 ml. (Berechnung des Isofluran Verbrauchs in ml/min: $(3\,000\text{ ml/min} * 1,0\%) / 195\text{ ml} / 1\text{ ml} = 0,15\text{ ml/min}$)

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: 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 GmbH) PZN:20158097; 50 mg 10 Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung	575,66 € ^a 575,66 € [57,57 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Etomidat	Hypnomidate (Piramal - Critical Care Deutschland GmbH) PZN:01854738; 2 mg/ml (20 mg) 5 ILO	13,73 € ^a 13,73 € [2,75 € ^b]
Thiopental	Thiopental (Panpharma) PZN:16200416; 500 mg 10 PHI	30,94 € ^a 30,94 € [3,09 € ^b]

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
Propofol	Propofol (Baxter) PZN:16225455; 10 mg/ml (200 mg) 5 EMU	16,95 € ^a	16,95 € [3,39 € ^b]
Sevofluran	Sevofluran Piramal (Piramal - Critical Care Deutschland GmbH) PZN:09714669; 250 ml 1 INH	116,86 € ^a	116,86 €
Desfluran ^c	Desfluran Piramal (Piramal - Critical Care Deutschland GmbH) PZN:11213704; 250 ml 6 INH.	584,62 € ^a	584,62 € [97,44 € ^b]
Isofluran	Isofluran Piramal (Piramal - Critical Care Deutschland GmbH) PZN:09714675; 250 ml 1 INH	107,04 € ^a	107,04 €
<p>Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.</p> <p>a: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers + 19 % MwSt</p> <p>b: Kosten für die GKV pro Durchstechflasche</p> <p>c: Desfluran wird ab dem 01.01.2026 in der EU verboten und kann daher nach Auffassung von Paion Pharma nicht mehr Teil einer zVT sein. Im Rahmen der G-BA Beratung zur zVT von Remimazolam wurde Desfluran als möglicher Bestandteil benannt. Es ist daher in diesem Dossier weiterhin aufgeführt, aber hat in der realen Versorgung ab dem 01.01.2026 keinen Stellenwert mehr und kommt somit nicht als Vergleichstherapie in Frage. Die Berechnungen der Kosten sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen [8].</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Auf Grund der überwiegenden dem Krankenhaus anhängigen Anwendung, entweder im vollstationären Sektor oder bei ambulanten Operationen im Beleg-Krankenhaus, ist die Preisbildung nach Arzneimittelpreisverordnung nach § 130 beziehungsweise § 130a SGB V in diesem Fall nicht anwendbar. Es fallen weder für Remimazolam noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Zusatzentgelte an. Da die Arzneimittelkosten im Rahmen des pauschalisierten Vergütungssystem (Diagnosis Related Groups, DRG) in der GKV erstattet werden, wird bei der Berechnung näherungsweise der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers zuzüglich des gültigen Mehrwertsteuersatz von 19 % zu Grunde gelegt. Die krankenhausesindividuellen Kosten können aber im Rahmen dieses Dossiers nicht abschließend

benannt werden, da jeweils eigene Krankenhauskonditionen pro Krankenhaus für den Einkauf gelten.

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 3-15 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 Vertrieb 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 3-16 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 3-16: 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®)	Erwachsene Hochrisiko-Patienten, bei denen eine Allgemeinanästhesie eingeleitet oder aufrechterhalten werden muss.	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Etomidat	Hochspezialisierte Subpopulation	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)		
Thiopental	Hochspezialisierte Subpopulation	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)		
Propofol	Hochspezialisierte Subpopulation	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)		
Sevofluran	Hochspezialisierte Subpopulation	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)		
Desfluran ^a	Hochspezialisierte Subpopulation	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)		
Isofluran	Hochspezialisierte Subpopulation	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)		
Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden. a: Desfluran wird ab dem 01.01.2026 in der EU verboten und kann daher nach Auffassung von Paion Pharma nicht mehr Teil einer zVT sein. Im Rahmen der G-BA Beratung zur zVT von Remimazolam wurde Desfluran als möglicher Bestandteil benannt. Es ist daher in diesem Dossier weiterhin aufgeführt, aber hat in der realen Versorgung ab dem 01.01.2026 keinen Stellenwert mehr und kommt somit nicht als Vergleichstherapie in Frage.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Auf Grund der Komplexität der Allgemeinanästhesie entstehen in den meisten Fällen zusätzliche Kosten für die GKV.

Diese beinhalten in der Regel die Verwendung von stark wirksamen Opioiden, wie Fentanyl oder Remifentanyl, bei jeder Phase der Narkose, und bei den inhalativen Gasen die Verwendung des jeweiligen Trägergases. Zusätzlich fallen Kosten für mechanischen Geräte zum Beispiel zur Erhaltung der Vitalfunktion während der Allgemeinanästhesie an. Insbesondere bei den

inhalativen Gasen ergeben sich zusätzliche Kosten für die benötigten Gerätschaften, da die Applikation der Gase über ein für jedes Gas individuelles System verläuft und somit spezialisierte Druckmesser, Mischeinheiten für die Träger- und Wirkstoffgase und den Schläuchen zwingend erforderlichen sind, die beim Einsatz von Remimazolam nicht benötigt werden.

Weitere nicht zu vernachlässigende aber nicht abschließend kalkulierbare Kostenfaktoren stellen Folgekosten von Komplikationen und der Einsatz von Notfallmedikationen, wie Vasopressoren bei hämodynamischer Instabilität, dar. Im Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in der Konsequenz von einem patientenindividuellen Verbrauch auszugehen. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass auf Grund des vorteilhaften Profils von Remimazolam der Einsatz von Notfallmedikation bei hämodynamischen Instabilitäten und die Folgekosten, die mit diesen Instabilitäten einhergehen, verringert sind. Vor allem die durch Komplikationen während der Allgemeinanästhesie entstehenden Folgekosten können rapide ansteigen, da die Komplikationen häufig mit Organschäden, verlängerten Krankenhausaufenthalten teilweise unter intensivmedizinischer Betreuung und in manchen Fällen mit einer lebenslangen Dialysepflichtigkeit einhergehen. All dies sind in der Regel deutliche Kostentreiber, die durch den Einsatz von Remimazolam auf Grund seines gute Sicherheitsprofils zu einem erheblichen Maße minimiert werden können.

Zusammenfassend ist es durch den Einsatz von Remimazolam möglich sowohl die mit der Allgemeinanästhesie direkt verknüpften Kosten als auch mögliche später auftretende Folgekosten effektiv zu senken. Wobei die exakte Reduktion nicht abschließend bezifferbar ist.

Zusätzlich wird der Einsatz von Allgemeinanästhetika zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie immer Teil einer übergeordneten Abrechnungssystem sein, sodass zusätzlich anfallende Kosten für die GKV über die Pauschalen der entsprechenden Fallpauschalenkataloge, in diesem Fall die Diagnosis Related Groups (DRGs) und der EBM-Katalog, abgedeckt sind.

Im Hinblick auf die hohe patientenindividuelle Variabilität in Bezug auf zusätzliche GKV-Kosten und die Art der Abrechnung dieser zusätzlichen Kosten ist eine Kalkulation zusätzlicher notwendiger GKV-Kosten nicht möglich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	/

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (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 3-18: 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®)	Erwachsene Hochrisiko-Patienten, bei denen eine Allgemeinanästhesie eingeleitet oder aufrechterhalten werden muss.	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Propofol	Hochspezialisierte Subpopulation	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)	
Etomidat	Hochspezialisierte Subpopulation	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)	
Thiopental	Hochspezialisierte Subpopulation	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)	
Sevofluran	Hochspezialisierte Subpopulation	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)	
Desfluran ^a	Hochspezialisierte Subpopulation	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)	
Isofluran	Hochspezialisierte Subpopulation	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)	
Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.			
a: Desfluran wird ab dem 01.01.2026 in der EU verboten und kann daher nach Auffassung von Paion Pharma nicht mehr Teil einer zVT sein. Im Rahmen der G-BA Beratung zur zVT von Remimazolam wurde Desfluran als möglicher Bestandteil benannt. Es ist daher in diesem Dossier weiterhin aufgeführt, aber hat in der realen Versorgung ab dem 01.01.2026 keinen Stellenwert mehr und kommt somit nicht als Vergleichstherapie in Frage.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-19: 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®)					
Einleitungsphase					
Remimazolam (Byfavo®)	Erwachsene Hochrisiko-Patienten, bei denen eine Allgemein-anästhesie eingeleitet werden muss.	57,57 €	Patienten-individuell (nicht bezifferbar)	/	57,57 € Für Subpopulation: 57,57 €
Aufrechterhaltungsphase					
Remimazolam (Byfavo®)	Erwachsene Hochrisiko-Patienten, bei denen eine Allgemein-anästhesie aufrechterhalten werden muss.	57,57 – 633,23 €	Patienten-individuell (nicht bezifferbar)	/	57,57 – 633,23 € Für Subpopulation: 287,83 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten 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
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Etomidat					
Einleitungsphase					
Etomidat	Hochspezialisierte Subpopulation	2,75 – 5,49 €	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)	/	2,75 – 5,49 €
Thiopental					
Einleitungsphase					
Thiopental	Hochspezialisierte Subpopulation	3,09 €	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)	/	3,09 €
Propofol					
Einleitungsphase					
Propofol	Hochspezialisierte Subpopulation	3,39 €	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)	/	3,39 €
Aufrechterhaltungsphase					
Propofol	Hochspezialisierte Subpopulation	20,33 – 57,62 €	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)	/	20,33 – 57,62 €
Sevofluran					
Aufrechterhaltungsphase					
Sevofluran	Hochspezialisierte Subpopulation	8,18 – 50,25 €	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)	/	8,18 – 50,25 €
Desfluran					
Aufrechterhaltungsphase					
Desfluran ^a	Hochspezialisierte Subpopulation	5,85 – 23,38 €	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)	/	5,85 – 23,38 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten 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
Isofluran					
Aufrechterhaltungsphase					
Isofluran	Hochspezialisierte Subpopulation	13,92 – 49,24 €	Patientenindividuell (nicht bezifferbar)	/	13,92 – 49,24 €
<p>Alle Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.</p> <p>a: Desfluran wird ab dem 01.01.2026 in der EU verboten und kann daher nach Auffassung von Paion Pharma nicht mehr Teil einer zVT sein. Im Rahmen der G-BA Beratung zur zVT von Remimazolam wurde Desfluran als möglicher Bestandteil benannt. Es ist daher in diesem Dossier weiterhin aufgeführt, aber hat in der realen Versorgung ab dem 01.01.2026 keinen Stellenwert mehr und kommt somit nicht als Vergleichstherapie in Frage.</p> <p>Alle Kosten sind pro Prozedur dargestellt.</p> <p>Kosten als ApU + 19 % MwSt für die jeweils angegebene Phase des Wirkstoffs angegeben.</p> <p>Die Berechnungen der Kosten sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen [8].</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.30 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.

Intravenös verabreichte Mittel wie Propofol, Etomidat und Thiopental sowie inhalative Wirkstoffe wie Desfluran, Sevofluran und Isofluran sind für die Anwendung in der Vollnarkose zugelassen. Sie sind jedoch mit Komplikationen wie hämodynamischer Instabilität verbunden, die zu Nebenwirkungen wie intraoperativer Hypotonie und damit verbundenen Komplikationen führen können [2-7; 15-17]. Der durch diese Wirkstoffe verursachte physiologische Stress kann erhebliche Auswirkungen auf gefährdete Bevölkerungsgruppen haben, die einem höheren Risiko für unerwünschte Ereignisse ausgesetzt sind [18-21]. Infolgedessen besteht ein erhöhtes Risiko für Komplikationen wie Myokardschäden oder Nierenschäden, die eine Dialyse erforderlich machen sowie längere Krankenhausaufenthalte [21-25].

Remimazolam hat im Vergleich zu Propofol eine überlegene hämodynamische Stabilität gezeigt. Dadurch wird indirekt das Risiko einer intraoperativen Hypothermie und der damit verbundenen Komplikationen verringert, sodass es eine alternative Anästhesiemöglichkeit für Hochrisikopatienten darstellt, die möglicherweise anfälliger für Komplikationen sind [9; 10; 26; 27]. Neben der hämodynamischen Stabilität machen die vorhersagbare Pharmakokinetik von Remimazolam sowie sein schneller Wirkungseintritt und seine schnelle Erholung es zu einer geeigneten Wahl auch für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Epilepsie oder Allergien gegen Eier oder Sojaprodukte [9; 10; 26; 27].

In nationalen und internationalen Leitlinien hilft die perioperative Beurteilung bei der Auswahl der Anästhesieverfahren und der anästhesiologischen Behandlung. Der Anästhesieansatz wird durch kritische Determinanten wie patientenbezogene Risiken wie Alter, kardiovaskuläre Faktoren, akute Erkrankungen und Komorbiditäten bestimmt [28; 29].

Patienten mit Kontraindikationen

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

Unterscheidung nach ambulanter und stationärer Versorgung

Die Therapiekosten werden für alle erwachsenen Patienten berechnet, die sich einer Vollnarkose unterziehen. In der Versorgungsrealität ist die erwartete Patientenzahl geringer als die beschriebene Zielpopulation. Die Zielpopulation wird in der Praxis tendenziell überschätzt, wodurch die tatsächlichen Gesamtkosten für die GK-V geringer ausfallen. Eine vollständige und umfassende Schätzung der Kosten für Remimazolam ist derzeit nicht möglich. Da Remimazolam vor allem bei Hochrisikopatienten Anwendung findet, die überwiegend stationär behandelt werden, wird der Einsatz des Wirkstoffs primär im stationären Bereich erfolgen.

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 Wirkstoffen wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Die Arzneimittelkosten und die Jahrestherapiekosten in den Abschnitten 3.3.3 und 3.3.5 wurden auf Grundlage der Lauer-Taxe (Stand: 01.12.2025) berechnet [30].

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 3.3.70 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. Fachinformation Byfavo 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung - Stand 07/2024.
2. Baxter Holding B.V. 2019. Propofol Baxter 20 mg/ml Fachinformation -Stand 11/2019.
3. B. Braun Melsungen AG 2022. Etomidat-®Lipuro 2 mg/ml Emulsion zur Injektion - Stand 07/2022.
4. PANPHARMA GmbH 2022. Thiopental PANPHARMA 1000 mg, Fachinformation - Stand 05/2022.
5. Baxter Deutschland GmbH 2018. Sevofluran Baxter Fachinformation -Stand 03/2023.
6. Piramal Critical Care B.V. 2024. Desfluran Piramal 100 % Flüssigkeit Fachinformation - Stand 03/2024.
7. Piramal Critical Care B.V. 2024. Isofluran Piramal 100% Fachinformation - Stand 01/2024.

8. PAION Pharma GmbH 2025. Kostenberechnungen zu Remimazolam in Allgemeinanästhesie.
9. Paion UK Ltd. 2021. Clinical Trial Report CNS7056-022. *Phase III confirmatory efficacy and safety trial of remimazolam (CNS7056) compared with propofol for intravenous anaesthesia during elective surgery.*
10. Ono Pharmaceutical Co., L. 2014. Clinical Study Report ONO-2745-05. *A Multicenter, Randomized, Parallel-Group Study of ONO-2745 Compared with Propofol in Surgical Patients Undergoing General Anesthesia.*
11. Paion UK Ltd. 2015. Clinical Study Report. *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 Post-anesthesia Care Unit/Intensive Care Unit.*
12. 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.*
13. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.
14. Biro, P. 2014. Calculation of volatile anaesthetics consumption from agent concentration and fresh gas flow. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 58, 968–72.
15. Folino, T. B., Muco, E., Safadi, A. O. & Parks, L. J. 2023. Propofol. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
16. Sahinovic, M. M., Struys, M. & Absalom, A. R. 2018. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet*, 57, 1539–58.
17. Zhou, C., Wang, X., Zhou, M., Guo, S., Qi, Y., Sun, J. & Wang, L. 2025. Comparison of Remimazolam and Propofol on Post-Induction Hypotension in Elderly Hypertensive Patients: A Randomized Controlled Trial. *Drug Des Devel Ther*, 19, 3425–35.
18. Phillips, A. T., Deiner, S., Mo Lin, H., Andreopoulos, E., Silverstein, J. & Levin, M. A. 2015. Propofol Use in the Elderly Population: Prevalence of Overdose and Association With 30-Day Mortality. *Clin Ther*, 37, 2676–85.
19. Südfeld, S., Brechnitz, S., Wagner, J. Y., Reese, P. C., Pinnschmidt, H. O., Reuter, D. A. & Saugel, B. 2017. Post-induction hypotension and early intraoperative hypotension associated with general anaesthesia. *Br J Anaesth*, 119, 57–64.

20. 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.
21. Ruetzler, K., Khanna, A. K. & Sessler, D. I. 2020. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Preoperative, Intraoperative, and Postoperative Aspects, Implications, and Directions. *Anesth Analg*, 131, 173–86.
22. Sessler, D. I. & Khanna, A. K. 2018. Perioperative myocardial injury and the contribution of hypotension. *Intensive Care Med*, 44, 811–22.
23. Park, S., Lee, H. C., Jung, C. W., Choi, Y., Yoon, H. J., Kim, S., Chin, H. J., Kim, M., Kim, Y. C., Kim, D. K., Joo, K. W., Kim, Y. S. & Lee, H. 2020. Intraoperative Arterial Pressure Variability and Postoperative Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol*, 15, 35–46.
24. Mathis, M. R., Naik, B. I., Freundlich, R. E., Shanks, A. M., Heung, M., Kim, M., Burns, M. L., Colquhoun, D. A., Rangrass, G., Janda, A., Engoren, M. C., Saager, L., Tremper, K. K., Kheterpal, S., Aziz, M. F., Coffman, T., Durieux, M. E., Levy, W. J., Schonberger, R. B., Soto, R., Wilczak, J., Berman, M. F., Berris, J., Biggs, D. A., Coles, P., Craft, R. M., Cummings, K. C., Ellis, T. A., 2nd, Fleishut, P. M., Helsten, D. L., Jameson, L. C., van Klei, W. A., Kooij, F., LaGorio, J., Lins, S., Miller, S. A., Molina, S., Nair, B., Paganelli, W. C., Peterson, W., Tom, S., Wanderer, J. P. & Wedeven, C. 2020. Preoperative Risk and the Association between Hypotension and Postoperative Acute Kidney Injury. *Anesthesiology*, 132, 461–75.
25. Gameiro, J., Marques, F. & Lopes, J. A. 2021. Long-term consequences of acute kidney injury: a narrative review. *Clin Kidney J*, 14, 789–804.
26. Filipovic, M. G. & Guensch, D. P. 2025. Pro: Remimazolam: New Impetus for the Anesthesia of Critically Ill and High-risk Cardiovascular Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 39, 1079–81.
27. He, M., Gong, C., Chen, Y., Chen, R. & Qian, Y. 2024. Effect of remimazolam vs. propofol on hemodynamics during general anesthesia induction in elderly patients: Single-center, randomized controlled trial. *J Biomed Res*, 38, 66–75.
28. Lamperti, M., Romero, C. S., Guarracino, F., Cammarota, G., Vetrugno, L., Tufegdžic, B., Lozsan, F., Macias Frias, J. J., Duma, A., Bock, M., Ruetzler, K., Mulero, S., Reuter, D. A., La Via, L., Rauch, S., Sorbello, M. & Afshari, A. 2025. Preoperative assessment of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. *Eur J Anaesthesiol*, 42, 1–35.
29. Zöllner, C. 2024. Präoperative Evaluation erwachsener Patientinnen und Patienten vor elektiven, nicht herz-thorax-chirurgischen Eingriffen. Eine gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. *Anaesthesiologie*, 73, 294–323.

30. 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 SmPC entnommen (Stand: Juli 2024) [1].

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Remimazolam darf nur in Krankenhäusern oder angemessen ausgestatteten Tageskliniken von in Anästhesie ausgebildeten Ärzten verabreicht werden. Kreislauf- und Atemfunktionen sollten ständig überwacht werden (z. B. Elektrokardiographie (EKG), Pulsoximetrie), und Einrichtungen zur Erhaltung freier Atemwege, künstliche Beatmung und andere Wiederbelebungseinrichtungen sollten jederzeit sofort zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die Dosis von Byfavo[®] sollte auf der Grundlage der Reaktion des Patienten und der verwendeten Prämedikation individuell angepasst werden.

In der Regel werden zusätzliche Opioidanalgetika in Kombination mit Byfavo[®] verabreicht.

Einleitung der Anästhesie

Die Infusionsgeschwindigkeit von Remimazolam sollte auf 6 mg/min eingestellt und an der Reaktion des Patienten gemessen werden, bis klinische Anzeichen das Einsetzen der Anästhesie anzeigen, und kann bei Bedarf auf maximal 12 mg/min erhöht werden.

Die meisten erwachsenen Patienten benötigen vermutlich 10–40 mg Byfavo[®].

Aufrechterhaltung der Anästhesie

Die Anästhesie wird durch die Verabreichung von Remimazolam als Dauerinfusion aufrechterhalten.

Die empfohlene Anfangsdosis für die Aufrechterhaltung der Anästhesie beträgt 1 mg/min Remimazolam mit einer Spanne von 0,1 bis 2,5 mg/min, basierend auf der klinischen Beurteilung, um eine ausreichende Anästhesie aufrechtzuerhalten.

Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie können während der laufenden Infusion je nach klinischen Erfordernissen zusätzliche Boli von 6 mg über eine Minute gegeben werden. Innerhalb von 60 Minuten können maximal drei (3) Boli im Abstand von mindestens 5 Minuten verabreicht werden.

Gegen Ende der Operation (z. B. 15 Minuten vor dem Ende) kann die Dosis von Remimazolam heruntertitriert werden, um ein schnelleres Erwachen aus der Anästhesie zu ermöglichen.

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 Anästhetika. 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) Die Anfangsdosis sollte im unteren Bereich angesetzt werden.

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 Dosis titration 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.

Sonstige Patientengruppen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Remimazolam die sich einer intrakraniellen Operation unterziehen, und bei Patienten mit vorbestehenden kognitiven Störungen 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 und verdünnt werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine 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 einhergehen. 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 Atemdepression, Koma und Tod führen. Bei Patienten, die seit längerer Zeit Opioiden 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 zentralnervös (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 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/hypnotischen Wirkungen von Remimazolam entwickeln. Daher ist unter Umständen eine höhere kumulative Dosis Remimazolam erforderlich, um die gewünschte Anästhesie zu erreichen. Eine ähnliche Wirkung kann auch bei anderen ZNS-dämpfenden Substanzen beobachtet werden. Es wird empfohlen, das in Abschnitt 4.2 angegebene Titrationsschema zu befolgen und eine Aufdosierung basierend auf dem Ansprechen des Patienten vorzunehmen, bis die gewünschte Anästhesietiefe erreicht ist (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung

Remimazolam darf nur durch Ärzte/medizinisches Fachpersonal mit Ausbildung im Bereich der Anästhesie angewendet werden; 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). 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). 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.

Delirium

In verschiedenen publizierten Studien mit Sedativa oder Anästhetika, die bei Operationen oder tiefer Sedierung auf der Intensivstation verwendet werden, treten postoperative Delirien und damit zusammenhängende neuropsychiatrische Ereignisse mit einer Inzidenzrate von 4 bis 53,3 % auf. Zu den Risikofaktoren gehören unter anderem hohes Alter, vorbestehende kognitive Störungen, Dauer und Tiefe der Anästhesie oder Sedierung, höhere Dosen von länger wirkenden Benzodiazepinen, Stoffwechselstörungen wie Diabetes, Elektrolytstörungen, Hypoxie, Hyperkapnie, Hypotonie und Infektionen. Obwohl unklar ist, ob Remimazolam selbst das Risiko eines postoperativen Delirs verursachen oder dazu beitragen kann, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden. Wenn ein postoperatives Delirium auftritt, sollten neben einer angemessenen Behandlung des Delirs selbst auch alle in Frage kommenden Risikofaktoren entsprechend behandelt werden. Die Patienten sollten nicht entlassen werden, bevor sie ihre kognitiven Fähigkeiten vollständig wiedererlangt haben, da ein potenzielles Risiko z. B. für Unfälle besteht.

Paradoxe Reaktionen

Paradoxe Reaktionen wie Agitiertheit, unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonisch-klonischer Krämpfe und Muskeltremor), Hyperaktivität, Feindseligkeit, Wutreaktionen, Aggressivität, paroxysmaler Erregung und Übergriffe wurden unter Benzodiazepinen berichtet. Diese Reaktionen treten eher bei älteren Patienten, bei hohen Dosen und/oder bei schneller Verabreichung der Injektion auf.

Verlängerte Wirkung des Arzneimittels

Bei einigen Patienten wurde postoperativ nach Beendigung der Remimazolam-Verabreichung eine verlängerte Wirkung von Remimazolam (Sedierung, Zeit bis zur Orientierung) beobachtet. Dies trat häufiger bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt), bei Patienten mit ASA III-IV und bei Patienten auf, die während der letzten Stunde der Anästhesie eine höhere Remimazolam-Dosis erhielten (siehe Abschnitt 4.8.).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält in jeder 50-mg-Durchstechflasche 198 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 von 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 Sedierungs-/Anästhesietiefe 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 (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 Beendigung 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. 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 intravenöses Remimazolam zur Allgemeinanästhesie erhielten, sind Hypotonie (51 %), Übelkeit (22,1 %), Erbrechen (15,2 %) und Bradykardie (12,8 %). Es müssen Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden, um in der klinischen Praxis auf das Auftreten von Hypotonie und Bradykardie 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 Allgemeinanästhesie beobachtet wurden, sind nachstehend in Tabelle 3-20 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 3-20: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen Häufig	Agitiertheit
Erkrankungen des Nervensystems Häufig	Kopfschmerzen Schwindelgefühl

Herzerkrankungen Sehr häufig	Bradykardie ^{1*}
Gefäßerkrankungen Sehr häufig	Hypotonie ^{2*}
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig Gelegentlich	Atemdepression ^{3*} Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig Sehr häufig Gelegentlich	Übelkeit Erbrechen Glossoptosis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden Häufig Häufig Gelegentlich	Schüttelfrost Arzneimittelwirkung verlängert ^{4*} Hypothermie

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

² Hypotonie umfasst die folgenden identifizierten Ereignisse: Hypotonie, Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs, Hypotonie nach einem Eingriff, Blutdruck erniedrigt, mittlerer arterieller Blutdruck erniedrigt, Orthostasesyndrom und orthostatische Intoleranz.

³ Atemdepression umfasst die folgenden identifizierten Ereignisse: Hypoxie, Atemfrequenz erniedrigt, Dyspnoe, Sauerstoffsättigung erniedrigt, Hypopnoe, Atemdepression und Atemstörung

⁴ Verlängerte Arzneimittelwirkung umfasst die folgenden identifizierten Ereignisse: verzögertes Erwachen aus der Anästhesie, Somnolenz und Wirkung eines therapeutischen Produkts verlängert.

* 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 3-21); die Inzidenzen jener Nebenwirkungen, die bei mindestens 1 % der mit Remimazolam behandelten Patienten gemeldet wurden, sind nachstehend in Tabelle 3-21 nach Schweregrad angegeben:

Tabelle 3-21: Ausgewählte Nebenwirkungen

Nebenwirkung Begriff für gemeldetes Ereignis	Leicht	Mittelschwer	Schwer
Bradykardie			
Bradykardie	6,1 %	3,7 %	0,3 %
Herzfrequenz erniedrigt	1,2 %	0,6 %	0 %
Hypotonie			
Blutdruck erniedrigt	18 %	2,1 %	0 %

Hypotonie	14,8 %	9,7 %	0,6 %
Mittlerer arterieller Druck erniedrigt	3 %	0,1 %	0 %
Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs	2,5 %	0,6 %	0 %
Atemdepression			
Sauerstoffsättigung erniedrigt	3,7 %	0,7 %	0,3 %
Hypoxie	3 %	0,3 %	0 %

Sonstige besondere Patientengruppen

Ältere Patienten und/oder Patienten mit ASA III–IV

Kardiorespiratorische Nebenwirkungen

In kontrollierten Studien zur Allgemeinanästhesie traten Ereignisse, die unter den Begriffen Hypotonie (62,4 % vs. 35,4 %), Atemdepression (11,6 % vs. 5,8 %) und Bradykardie (19 % vs. 4,5 %) 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 (70,2 % vs. 32,6 %), Atemdepression (15,7 % vs. 2,4 %) und Bradykardie (18,1 % vs. 6,9 %) auf als Patienten mit ASA I–II (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Verlängerte Sedierung

In kontrollierten Studien zur Allgemeinanästhesie traten Ereignisse, die unter dem Begriff „Arzneimittelwirkung verlängert“ (11 % vs. 2,3 %) gruppiert waren, bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren häufiger auf als bei Patienten unter 65 Jahren. Bei Patienten mit ASA III–IV war die Häufigkeit der verlängerten Arzneimittelwirkung ebenfalls höher (12,7 % vs. 1,2 %) als bei Patienten mit ASA I–II (siehe Abschnitt 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 klinischen Studie zur Beurteilung von Remimazolam bei Patienten mit Leberfunktionsstörung aufgenommen waren (siehe 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 Symptome äußern kann: Hypotonie, Bradykardie und Atemdepression.

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 des 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 3-22: 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. Fachinformation Byfavo 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung - 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 3-23 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 3-23 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 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	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 3-23, 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 3-23 bei.

Nicht zutreffend.

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

EBM-Stand: 2.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 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung - Stand 07/2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2025. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 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 3-24 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 Prüfstelle.

Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank 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
CNS7 056- 010	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 Post-anesthesia Care Unit/Inte	Clinicaltrials.gov NCT01937767 [1]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend.	Ja	[1; 2]	90	90

Nummer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank 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 Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
	nsive Care Unit							
CNS7 056- 022	Phase III Confirma- tory Efficacy and Safety Trial of Remimaz- olam (CNS705 6) Compare d With Propofol for Intraveno- us Anesthes- ia During Elective Surgery in ASA Class III/IV Patients	Clinicaltrials.gov NCT03661 489 [3]	Abgesc hlossen	Nicht zutreffend.	Ja	[4; 5]	409	154
CNS7 056- 011	A Randomi- zed, Single- blind, Propofol- controlle d Phase III Study Evaluatin g the Efficacy and Safety of Remimaz- olam in GA in Adult Patients Undergoi	Clinicaltrials.gov NCT02523 859 [6]	Abgebr ochen	Nicht zutreffend.	Ja	[7; 8]	23	19

Nummer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank 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 Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
	ng Cardiac Surgery, Including Follow- up Sedation in the Post- anesthesi a Care Unit/ICU							
ONO - 2745- 03	ONO- 2745 phase II study in patients undergoi ng ^a surgery under general anesthesi a	<u>Internation al Clinical Trials Registry Platform</u> JPRN- jRCT2080 221456 [9]	Abgesc hlossen	Nicht zutreffend.	Ja	[10]	85	0
ONO - 2745- 05	ONO- 2745 Phase IIb/III Study Multi- center, randomiz ed, parallel- group, controlle d study with propofol in patients undergoi ng surgery requiring general	<u>Internation al Clinical Trials Registry Platform</u> JPRN- jRCT2080 221928 [11]	Abgesc hlossen	Nicht zutreffend.	Ja	[12]	375	0

Nummer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank 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 Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
	anesthesi a.							
ONO - 2745- 06	ONO- 2745 Open- label Study Multi- center, double- blind, randomiz ed, parallel- group study in patients undergoi ng surgery requiring general anesthesi a.	<u>Internation al Clinical Trials Registry Platform</u> JPRN- jRCT2080 221932 [13]	Abgesc hlossen	Nicht zutreffend.	Ja	[14]	62	0
ONO - 2745I VU00 7	An Open- label, Single- dose,Intr avenous Administ ration Study to Compare the Pharmac okinetics and Safety of ONO- 2745/CN S 7056 in Subjects With Chronic Hepatic Impairm	<u>Clinicaltria ls.gov</u> NCT01790 607 [15]	Abgesc hlossen	Nicht zutreffend.	Ja	[16]	20	0

Nummer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank 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 Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
	ent With Matching Healthy Subjects							
CNS7 056- 016	A Randomi- zed, Open- label, Single- dose, 2- way Crosso- ver Study to Compare the Relative Bioavaila- bility of Orally Administ- ered Remimaz- olam to an Intraveno- us Formulat- ion in Healthy Voluntee- rs	Clinicaltrials.gov NCT04113 564 [17]	Abgesc- hlossen	Nicht zutreffend.	Ja	[16]	14	0
CNS7 056- 014	A Double- blind, Randomi- zed Crosso- ver Study to Assess the Subjectiv- e Abuse Potential of Intraveno- us	Clinicaltrials.gov NCT04110 535 [18]	Abgesc- hlossen	Nicht zutreffend.	Ja	[16]	83	0

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank 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 Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
	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 [19]	Abgeschlossen	Nicht zutreffend.	Ja	[16]	32	0
Gesamt							1193	263
In Prozent (%)								22,0 %
^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. 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>.
2. Paion UK Ltd. 2015. Clinical Study Report. *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 Post-anesthesia Care Unit/Intensive Care Unit*.
3. PAION UK Ltd. 2020. Phase III Confirmatory Efficacy and Safety Trial of Remimazolam (CNS7056) Compared With Propofol for Intravenous Anesthesia During Elective Surgery in ASA Class III/IV Patients. *NCT03661489*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03661489?term=CNS7056-022&rank=1>.
4. PAION UK Ltd. 2022. Clinical Trial Results: Phase III confirmatory efficacy and safety trial of remimazolam (CNS7056) compared with propofol for intravenous anaesthesia during elective surgery. *NCT03661489*. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000174-29/results>.
5. Paion UK Ltd. 2021. Clinical Trial Report CNS7056-022. *Phase III confirmatory efficacy and safety trial of remimazolam (CNS7056) compared with propofol for intravenous anaesthesia during elective surgery*.
6. 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>.
7. 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*.
8. Paion UK Ltd. 2017. Clinical Trial Results: 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. *NCT02523859*. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004565-24/results>.

9. 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>.
10. Ono Pharmaceutical Co., L. 2012. Clinical Study Report ONO-2745-03.
11. 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>.
12. Ono Pharmaceutical Co., L. 2014. Clinical Study Report ONO-2745-05. *A Multicenter, Randomized, Parallel-Group Study of ONO-2745 Compared with Propofol in Surgical Patients Undergoing General Anesthesia*.
13. 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>.
14. 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*.
15. 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?term=ONO-2745IVU007&rank=1>.
16. PAION 2021. 5.2 Tabular Listing of All Clinical Studies.
17. 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>.
18. 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>.
19. 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>.