

Das Bessere ist der Feind des Guten...

Remimazolam tosilate in upper gastrointestinal endoscopy: A multicenter, randomized, non-inferiority, phase III trial

Chen SH, Yuan TM, Zhang J, Bai H, Tian M, Pan CX, Bao HG, Jin XJ, Ji FH, et al.

J Gastroenterol Hepatol 2021; 36:474

BACKGROUND AND AIM: Remimazolam tosilate (RT) is a new short-acting GABA(A) receptor agonist, having potential to be an effective option for procedural sedation. Here, we aimed to compare the efficacy and safety of RT with propofol in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy.

METHODS: This positive-controlled, non-inferiority, phase III trial recruited patients at 17 centers, between September 2017 and November 2017. A total of 384 patients scheduled to undergo upper gastrointestinal endoscopy were randomly assigned to receive RT or propofol. Primary endpoint was the success rate of sedation. Adverse events (AEs) were recorded to evaluate safety.

RESULTS: The success rate of sedation in the RT group was non-inferior to that in the propofol group (97.34% vs 100.00%; difference in rate -2.66%, 95% CI -4.96 to -0.36, meeting criteria for non-inferiority). Patients in the RT group had longer time to adequate sedation ($P < 0.0001$) but shorter time to fully alert ($P < 0.0001$) than that in the

propofol group. The incidences of hypotension (13.04% vs 42.86%, $P < 0.0001$), treatment-related hypotension (0.54% vs 5.82%, $P < 0.0001$), and respiratory depression (1.09% vs 6.88%, $P = 0.0064$) were significantly lower in the RT group. AEs were reported in 74 (39.15%) patients in the RT group and 114 (60.32%) patients in the propofol group, with significant difference ($P < 0.0001$).

CONCLUSION: This trial established non-inferior sedation success rate of RT compared with propofol. RT allows faster recovery from sedation compared with propofol. The safety profile is favorable and appears to be superior to propofol, indicating that it was feasible and well tolerated for patients.

On 28 January 2021, the Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency (EMA) adopted a positive opinion, recommending the granting of a marketing authorization for the medicinal product Byfavo®, intended for procedural sedation.

Nichts währt ewig, es scheint ein Wandel in der Sedierungslandschaft der Endoskopie zu kommen.

Derzeit dominieren Propofol mono im Krankenhaus, und Midazolam/Dormicum® +/- Propofol in der Niederlassung. Lachgas hat sich bei uns nie durchgesetzt. Schon vor 20 Jahren kam mit Remifentanyl/Ultiva® ein ultrakurzwirksames Opiat auf den Markt, das in der Anästhesie Verbreitung gefunden hat. Es bietet gute Analgesie ohne Schlaf, der Patient kann also schmerzfrei bei seiner Koloskopie zusehen und mitreden. Ähnliches gilt für den partiellen

Opiatagonisten/-antagonisten Nalbuphin/Nubain®. Schon lange verwenden wir die Leitsubstanz Fentanyl, allerdings mit entsprechend längerer Wirkdauer. Manche Neuerungen wie Fospropofol, ein Prodrug des Propofols mit besserer lokaler Verträglichkeit und Haltbarkeit, oder Sedasys®, ein Sedierungsauktomat, der überwachte und patientengesteuert Propofol verabreichte, scheiterten aus verschiedenen Gründen. In den letzten Jahren wurden Kombinationen von Propofol mit Dexmedetomidin/Dexdor® und Ketamin/Ketalar® in der Endoskopie getestet mit dem Ziel, bei

gleicher Sedierung weniger Nebenwirkungen durch Einsparung von Propofol zu erzielen, durchaus mit günstigen Ergebnissen. Die Durchführung der Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie ist in den letzten beiden Jahrzehnten mehr oder weniger komplett an die entsprechend geschulte Pflege übertragen worden.

Nun kommt das ultrakurzwirksame Benzodiazepin Remimazolam/Byfavo® in Europa in den Handel. Es wirkt am GABA-Rezeptor im Gehirn. In einer randomisierten non-inferiority Vergleichsstudie mit Propofol vor diagnos-

tischer Gastroskopie an 384 prämedizierten (Fentanyl), lokal anästhesierten (Lidocain) und O₂-supplementierten Patienten in 17 Krankenhäusern in China zeigte sich die Substanz hinsichtlich Effektivität gleichwertig, bezüglich Nebenwirkungen überlegen.

Die Sedierungswirkung von Remimazolam tritt zwar nicht so unmittelbar ein wie bei Propofol, dafür erholen sich die Patienten rascher. Das hat möglicherweise günstige Auswirkungen auf die Überwachungsdauer im Untersuchungs- bzw. Aufwachraum und die Erholung der Reaktions- und Urteilsfähigkeit. Nebenwirkungen insgesamt waren mit Remimazolam um ein Drittel seltener, speziell Blutdruckabfall und Atemdepression (die wesentlichen Nebenwirkungen von Propofol) deutlich geringer ausgeprägt. Benzodiazepine haben außerdem im Unterschied zu Propofol einen einfach anwendbaren Antagonisten (Flumazenil/Anexate®).

Einen sehr brauchbaren Artikel zu dem Medikament hat Sneyd publiziert (*Sneyd JR; Br J Anaesth 2021*). Die möglichen Indikationen sind primär im Bereich ambulanter Eingriffe (Gastroskopie, Colonoskopie, Bronchoskopie), daneben wurden aber auch größere operative Eingriffe (wache Kraniotomie, Herz-OP) und die Sedierung im Intensivbereich untersucht und publiziert.

Vorteile:

- Im Gegensatz zu Propofol scheint es keinen Schmerz bei Injektion auszulösen (*Doi M; J Anesth 2020; 35:543*).
- Eine Kumulation ist somit ausgeschlossen (*Sneyd JR; Br J Anaesth 2021*).
- Als typisches Phänomen bei Einleitung einer Narkose, aber auch bei Gabe von Propofol zur Sedierung beobachten wir Blutdruckabfälle. Diese scheinen bei Remimazolam mit minus 20% geringer zu sein (*Schüttler J; Anesthesiology 2020; 132:636*). Ob das Ausmaß dieser Kreislaufreaktion auch bei kritisch



kranken Patienten, bzw. Patienten mit Hypovolämie (z. B. im Rahmen gastrointestinaler Blutung) bestätigt werden kann, ist noch offen.

- Remimazolam verspricht eine antagonsierbare Alternative zu Propofol. Aber es gelten die Gesetze der Pharmakokinetik, einzelne Fallberichte beschreiben erneute Sedierung nach Gabe von Flumazenil (*Godai K; J Anesth 2021, Yamamoto T; J Anesth 2021; 35:322*).

Potentielle Probleme:

- Remimazolam dürfte mit manchen Infusionslösungen nicht kompatibel sein und es wurden Ausfällungen mit Ringer Acetat und Ringer Laktat beobachtet (*Sasaki H; Br J Anaesth 2021; 126:e87 und Yoshida K; J Clin Anesth 2021; 70:110190*).
- Grundsätzlich können Benzodiazepine bei älteren und dementen Patienten Delir auslösen. Dazu ist die Datenlage noch zu wenig aussagekräftig.
- Über den Metabolismus bei Patienten mit ausgeprägter Leberinsuf-

fizienz wissen wir zu wenig. Auch wenn das Medikament über Esterasen abgebaut wird, könnte dies relevant sein.

Wenn der Preis (derzeit anderswo bei 42 US\$ pro 20 mg Ampulle, entsprechend der maximal erlaubten Dosis in der Studie) konkurrenzfähig ist (Propofol 500 mg bei uns ca. € 20,-), stünde in Anbetracht der kürzeren Überwachungsdauer und weniger Komplikationen einer breiten Anwendung nichts im Weg.

Interessenkonflikte: Keine

Prim. Prof. Dr. Rainer Schöfl

4. Interne Abteilung
Gastroenterologie & Hepatologie,
Stoffwechsel & Ernährungsmedizin,
Endokrinologie
Ordensklinikum Linz
rainer.schoefl@ordensklinikum.at

Univ. Doz. Dr. Thomas Pernerstorfer

Leiter Anästhesie
Ordensklinikum BHS Linz
thomas.pernerstorfer@ordensklinikum.at