

Remimazolam – Die Zukunft der Sedierung?

Remimazolam ist ein neuartiges Medikament aus der Gruppe der Benzodiazepine mit einer bisher einmaligen Kinetik.

Wir möchten Euch mit diesem Artikel dieses neue Medikament näher darstellen und Euch auf den neusten Stand der neuartigen Sedierungsmöglichkeiten bringen.



Zusammenfassung

Remimazolam ist ein Medikament zur intravenösen Sedierung und das Ergebnis einer Modifikation zweier schon bekannter Wirkstoffe: Remifentanyl und Midazolam. Dadurch wurden die pharmakodynamischen Vorteile von Midazolam und die Pharmakokinetik von Remifentanyl verbunden. Die Wirkung wird über GABAA-Rezeptoren vermittelt, weshalb Remimazolam wie ein Sedativ-Hypnotikum wirkt. Die Darreichungsform ist eine Trockensubstanz, die mit NaCl aufgezo-gen werden muss. Eine nasale oder orale Gabe ist nicht möglich.

Da Remimazolam durch unspezifische Gewebsesterasen (ähnlich wie bei dem bekannten Remifentanyl und auch bei Esmolol) organunabhängig abgebaut wird, hat dieses neuartige Medikament eine ultrakurze Wirkdauer. Die kontext-sensitive Halbwertszeit (im Folgenden durch „HWZ“ abgekürzt) beträgt 6-7 Minuten. Der Metabolit, der beim Abbau entsteht, hat nur noch eine minimale Affinität zu GABAA-Rezeptoren, weshalb er kaum mehr sedierend wirkt. Mittels Flumazenil kann Remimazolam vollständig antagonisiert werden. Eine Akkumulation des Medikaments zeigte sich bisher nicht. Die Clearance ist unabhängig vom Körpergewicht und mit 68 ± 12 l/h hoch.

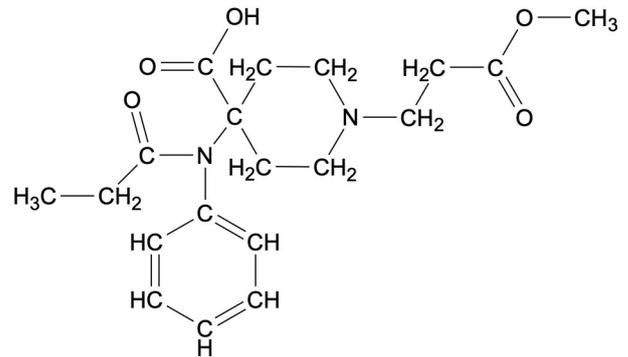
Wie bei den bekannten Benzodiazepinen bestehen auch bei Remimazolam eher geringe kardiodepressive Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind laut unten genannter Studien Übelkeit und Erbrechen, sowie eine geringe Hypotonie. Darüberhinaus zeigt sich auch bei der Anwendung von Remimazolam eine anterograde Amnesie. Die Sicherheit der Anwendung wurde in vielen Studien belegt [8]. Eine Zulassung in Europa steht zum aktuellen Zeitpunkt aber noch aus. Bei Überempfindlichkeit, akutem Engwinkelglaukom, Myasthenia Gravis, Schock, Koma und akutem Alkoholismus sowie akuter Kreislaufdepression ist Remimazolam kontraindiziert. Die Einsatzgebiete von Remimazolam sind laut verschiedener Veröffentlichungen vielfältig. So kann es bei endoskopischen Verfahren, einer TIVA (total-intravenöse Anästhesie), als Prämedikation vor einer Operation, als Ko-Anästhetikum und auch im Rahmen der präklinischen Sedierung und als Medikament für eine Langzeitsedierung auf der Intensivstation zur Anwendung kommen. Erfahrungen mit den letzteren beiden Einsatzgebieten sind allerdings bisher noch nicht

im Rahmen von Forschungsarbeiten veröffentlicht worden. Im Vergleich zu Propofol zeigt es in vielen Studien eine geringere kardiodepressive Wirkung und keinen bestehenden Injektionsschmerz. Darin könnte der Vorteil dieses neuartigen Medikamentes liegen. Die Dosierung kann prinzipiell gewichtsunabhängig erfolgen, Beispieldosierungen sind im Abschnitt „Dosierung“ genauer dargestellt.

Vorläufersubstanzen

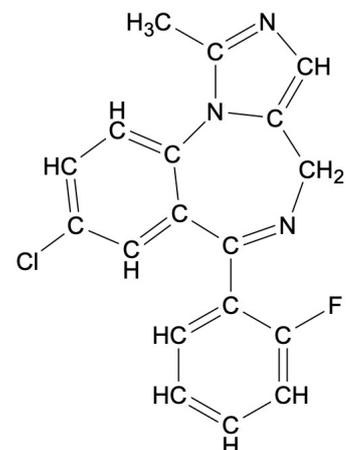
■ Remifentanyl:

- Gehört zur Gruppe der 4-Anilinopiperidin-Opioide
- Reiner μ -Agonist
- Kürzeste Wirkdauer durch Esterbindung
 - Diese Esterbindung kann ubiquitär von Gewebsesterasen gespalten werden.
 - Der inaktive Metabolit wird anschließend unverändert über die Niere ausgeschieden, weshalb auch keine Anpassung an Nieren- oder Leberinsuffizienz notwendig ist.
- Remifentanyl kann auch bei PatientInnen mit Pseudocholinesterasemangel eingesetzt werden.
- Die HWZ beträgt 3-4 Min.
- Es besteht keine Akkumulation.

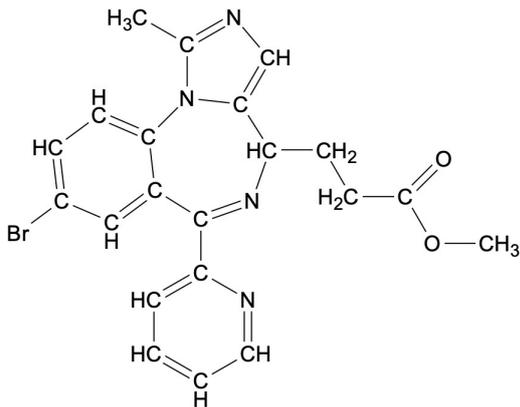


■ Midazolam:

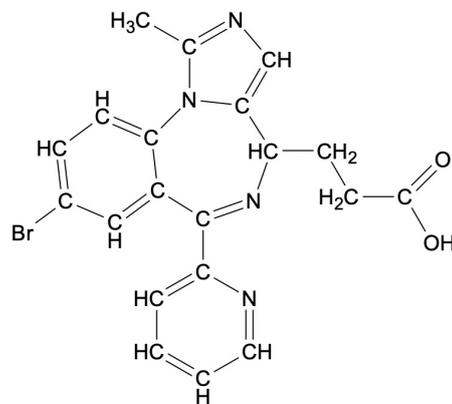
- Hat seit 2011 das Diazepam in der WHO-Liste der unentbehrlichen Medikamente verdrängt.
- Anwendungsbereiche:
 - prä-OP Anxiolyse
 - Initialtherapie Status epilepticus
 - Narkoseinduktion
- Wirkung über GABAA -Rezeptor -> ligandengesteuerter Chloridkanal
 - Durch Aktivierung kommt es zu einem Chlorideinstrom in die Zelle, die somit hyperpolarisiert wird.
 - Benzodiazepine sind positive allosterische Modulatoren des GABA-A-Rezeptors, sie verstärken GABA (Neurotransmitter).
 - Starker Ceiling-Effekt, da sie ohne GABA keine Wirkung entfalten können.



Remimazolam – im Detail



Bildbeschreibung: Strukturformeln links: Remimazolam; rechts: Metabolit des Remimazolam: CNS 7054



Pharmakokinetik

- Remimazolam ist das Ergebnis von gezielten Wirkstoffmodifikationen mit dem Ziel ein Benzodiazepin mit kurzer Wirkdauer herstellen.
 - Die Inaktivierung erfolgt mittels organunabhängiger Hydrolyse durch Gewebsesterasen.
- Pharmokokinetische Arzneimittelwechselwirkungen
 - Remimazolam wird durch CES (Carboxylesterase), Typ 1A metabolisiert.

Metabolisierung – Wirkmechanismus

Remimazolam ist ein ultra-kurzwirksames Benzodiazepin-Sedativum. Die Wirkungen von Remimazolam auf das ZNS sind von der gleichzeitigen Anwendung anderer zentraler Medikamente anhängig. Die Wirkung von Remimazolam wird über eine Bindung an Benzodiazepin-Bindungsstellen von Gamma-Aminobuttersäure Typ A [GABAA]-Rezeptoren entfaltet, wo Remimazolam mit einer hohen Affinität bindet. Die Affinität des Carboxylsäure-Metaboliten (CNS7054) an den GABAA-Rezeptor ist etwa 300-mal geringer. Eine Selektivität zwischen den einzelnen Subtypen des GABAA-Rezeptors zeigt Remimazolam nicht.

Elimination

Remimazolam wird durch unspezifische Gewebsesterasen (vor allem Carboxylesterasen Typ 1A in der Leber) in den Metaboliten CNS 7054 umgewandelt, welcher anschließend in geringem Maße mittels Hydroxylierung und Glucuronidierung weiter metabolisiert wird. Eine Beteiligung von



Cytochrom-P450-Enzymen liegt im Wesentlichen nicht vor. Die mittlere Verteilungshalbwertszeit von Remimazolam beträgt 0,5-2 Minuten. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt 7-11 Minuten. Die Clearance ist hoch (68 ± 12 l/h) und nicht vom Körpergewicht abhängig.

Pharmakodynamik

Erfolgt die Anwendung von Remimazolam gleichzeitig mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen und Opioiden, ist eine erhöhte Sedierung festzustellen. Nach der Anwendung soll für 24 Stunden kein Alkohol konsumiert werden.

Anwendungshinweise

Einsatzgebiete

- Prozedurale Sedierung
 - Bei endoskopischen Eingriffen
 - Hierbei erwachen die PatientInnen schneller wieder, allerdings zeigte sich eine vergleichsweise lange Anschlagszeit von bis zu 3 Minuten.
 - Es zeigte sich keine signifikante Atemdepression im Vergleich zu Propofol.
 - TIVA
 - Aktuell wird bei einer TIVA Propofol am häufigsten genutzt.
 - Keine Unterlegenheit von Remimazolam im Vgl zu Propofol/Midazolam.
 - Vorteile: Weniger kardiodepressive Wirkung, antagonisierbar durch Flumazenil, kein Injektionsschmerz, da Remimazolam wasserlöslich ist.
 - Prämedikation
 - Zur Anxiolyse und Sedierung wird aktuell vor allem Midazolam eingesetzt.
 - Zu Remimazolam liegen bislang keine Daten über orale Bioverfügbarkeit vor, weshalb nur eine intravenöse Gabe möglich ist.
 - Langzeitsedierung auf ITS
 - Niedrigdosiert könnte Remimazolam attraktiv sein, hierzu liegen aktuell aber noch keine Daten vor.
 - Auswahl an Ko-Anästhetika
 - Remimazolam weist keine analgetische Potenz, weshalb eine Kombination mit einem Opioid erfolgen sollte, z.B. mit Remifentanyl oder Alfentanil oder Sufentanil / Piritramid post-OP oder zusätzlich zu einem regionalanästhetischen Verfahren als Mono-Anästhetikum.
 - Medikamenteninteraktionen wurden bisher nicht beobachtet.

Dosierung

Dosierungsleitfaden für Erwachsene

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

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

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

Körperlicher Zustand nach American Society of Anesthesiologists (ASA-PS)

Aus: European Medicines Agency – Byfavo Remimazolam.

Es wurden keine Unterschiede bei variablem Körpergewicht festgestellt, weshalb auch keine Anpassung an das Körpergewicht notwendig ist. Dies kann zu mehr Patientensicherheit führen. In Tabelle 1 sieht man eine mögliche Dosierung unabhängig von dem jeweiligen Körpergewicht. In der A&I wurde ein vereinfachtes Schema für eine Beispieldosierung angegeben:

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

Vereinzelt werden jedoch körperlsgewichtsadaptierte Dosierungen angegeben: Endoskopische Eingriffe: 0,075 – 0,2 mg/kgKG Intubationsnarkose 6 – 12 mg/kgKG/h

https://www.ai-online.info/images/ai-ausgabe/2021/03-2021/AI_03-2021_Uebersichten_Drexler.pdf

Wirkeintritt und Beendigung

- Hypnotischer Effekt nach 1-3 Min.
- Mittlere HWZ: 7-8 Min (Zur Erinnerung: Die kontextsensitive Halbwertszeit berücksichtigt die Infusionsdauer).
- Mittleres Aufwachen nach 3 h Infusion -> 16 Min => kontextsensitive HWZ auch bei längerer Infusionsdauer gleichbleibend.
- Keine Akkumulation.



- Vermutlich auch keine Anreicherung im Fettgewebe aufgrund der hohen Abbaukapazitäten, weshalb ein Reboundphänomen nicht sehr wahrscheinlich ist.

Informationen zu Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

- Schwangerschaft: Aktuell gibt es keine Daten zur Anwendung von Remimazolam während einer Schwangerschaft, es zeigte sich bisher aber kein Anhalt für eine toxische Komponente.
- Stillzeit: Bislang ist noch unklar, ob Remimazolam in die Muttermilch übergeht.
- Fertilität: In tierexperimentellen Studien: kein Anhalt für Veränderungen der Fertilität.

Praktische Hinweise zur Anwendung und Inkompatibilitäten

Es besteht eine Inkompatibilität von Byfavo® mit Ringer-Laktat-Infusionslösung. Byfavo muss vor der Anwendung unter aseptischen Bedingungen aufgelöst werden: Hierbei ist dem Pulver 8,2 ml NaCl (0,9%) hinzuzugeben. Die entstandene Lösung ist klar, farblos bis blassgelb und enthält 2,5 mg/ml Remimazolam.

Liste der sonstigen Bestandteile

Dextran 40

Lactose-Monohydrat

Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung) Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Limitationen

Nebenwirkungen

- Alle Nebenwirkungen von Benzodiazepinen
 - Schläfrigkeit, herabgesetzte Konzentration
 - Muskelschwäche
 - Atemstörungen bis hin zur Atemdepression
 - Paradoxe Reaktionen
 - Gewöhnungseffekt
 - Suchtpotenzial

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit
- Akutes Engwinkelglaukom
- Myasthenia gravis
- Schock
- Koma
- Akuter Alkoholismus
- Vitalfunktionsdepression

Limitationen bei der Anwendung:

- Bei der Gabe von Remimazolam trat etwas häufiger ein PONV (Übelkeit und Erbrechen) auf.
- Bei den veröffentlichten Forschungsdaten können „Bias“ der Untersucher als „Confounder“ nicht ausgeschlossen werden, wie sie selbst einräumen.
- Das Auslösen und Auftreten eines post-operativen Delirs wurde nicht vollständig überprüft.



- Für endoskopische Verfahren könnten die Anschlagszeiten zu lang sein.
- Möglicherweise ist bei Leberfunktionsstörung Vorsicht geboten:
 - Gegebenenfalls sind diese PatientInnen anfälliger für Atemdepressionen.
 - Durch herabgesetzte Clearance kann Wirkungsdauer möglicherweise verlängert sein.

Vergleich zu anderen Sedativa

▪ Propofol

- Hat die klinische Anästhesie wie kein anderes Medikament verändert.
- Senkt den zerebralen Sauerstoffverbrauch.
- Wirkt über GABAA-Rezeptoren, allerdings nicht an der identischen Bindungsstelle im Vergleich zu Midazolam.
- Im Gegensatz zu Midazolam kann Propofol in hohen Dosierungen den GABAA-Rezeptoren auch selbst aktivieren -> kompetitiver Agonist! -> KEIN CEILING-EFFEKT.
- Injektionsschmerz durch Fettlöslichkeit.
- CAVE PRIS – Propofolinfusions-Syndrom
 - Durch erhöhte Serumlipide
 - Metabolische Azidose
 - Rhabdomyolyse
 - Hepatomegalie
 - ANV
 - HRST
 - Hohe Letalität bis zu 85%
- Kann zu Blutdruck-Schwankungen führen.
- Wirkt an arteriellen Gefäßen vasodilatierend, worüber es den systemischen Widerstand senkt.
- Abbau über CYP450 in Leber.
- In einigen Quellen wird eine schnellere Erholung als bei Remimazolam angegeben.

▪ Midazolam

- Siehe „Vorläufersubstanzen“
- Neben o.g. auch: Akkumulation und lange Metabolisierungszeit wegen der Metabolisierung über P450.
- Midazolam ist häufig genutzt und macht eine gute Amnesie, man kann es gut titrieren und applizieren, allerdings zeigt sich eine lange HWZ, eine mögliche respiratorische Depression und eine prolongierte Sedierung

Ausblick Remimazolam:

Dieses neuartige Medikament hat das Potenzial, die Anästhesie zu bereichern, in ähnlichem Maße wie zuvor Remifentanyl. Wegen seines geringen kardiovaskulären Risikos und des organunabhängigen Abbaus scheint es in hohem Maße geeignet für kurze Wechselzeiten. Die gewichtsunabhängige Dosierung und sichere Antagonisierbarkeit macht das Medikament für endoskopische Eingriffe sehr attraktiv. Auch zur Anxiolyse und Sedierung kritisch kranker

Patienten könnte Remimazolam eingesetzt werden. Ein weiterer Vorteil ist das Fehlen eines Injektionsschmerzes und die geringere kardiodepressive Wirkung im Vergleich zu Propofol, weshalb Remimazolam in vielen Veröffentlichungen als dem Propofol nicht unterlegen angesehen wird. Überdies kann Remimazolam als adjuvant verwendetes Medikament oder zur Langzeitsedierung – gerade auch im Hinblick auf die antikonvulsive Wirkung – zum Einsatz kommen.

Fazit

- Remimazolam ist ein ultrakurzwirksames Benzodiazepin, das in Japan, China, Südkorea und den USA bereits als i.v.-Sedativum zugelassen wurde und sich in Europa in der Phase der Zulassung befindet. Die Zulassung für prozedurale Sedierung ist in der EU bereits erfolgt.
- Es kombiniert die Pharmakodynamik von Midazolam mit der Pharmakokinetik von Remifentanyl. Bisherige Daten zeigen eine im Vergleich zu Propofol erhöhte kardiovaskuläre Stabilität. Dies ist ein potenzieller Vorteil bei kardial vorerkrankten Patienten.
- Nach unterschiedlichen Dosierungen von Remimazolam konnte man eine kurzfristige Veränderung der Atemfrequenz und des PaO₂ erkennen, allerdings keine Veränderung von PaCO₂, SaO₂, MAP, HF, ZVD.
- Bei einer EEG-Messung zeigen sich β -Aktivierungen gefolgt von δ -Wellen, ähnlich zu anderen sedierenden i.v. Medikamenten.
- Die Dosierung erfolgt gewichtsunabhängig, dadurch sinkt die Gefahr versehentlicher Über- oder Unterdosierungen.
- Die Metabolisierung erfolgt organunabhängig über unspezifische Gewebsesterasen. Dosisanpassungen bei Leber- oder Niereninsuffizienz sowie bei Pseudocholinesterasemangel sind somit nicht erforderlich.
- Remimazolam kann durch Flumazenil antagonisiert werden.
- Weitere Einsatzgebiete bei z. B. endoskopischen Eingriffen oder zur Anxiolyse kritisch kranker Patienten sind denkbar.
- Remimazolam eignet sich besonders für Kurznarkosen bei endoskopischen Verfahren.



Die wichtigsten Stickpunkte zu Remimazolam auf einen

Blick:

- Verbindet die Vorteile von Midazolam und Remifentanyl.
- Hat eine sehr kurze kontextsensitive Halbwertszeit von 6-7 Minuten.
- Das Einsatzgebiet von Remimazolam ist die prozedurale Sedierung.
- Eine mögliche Sedierung könnte wie folgt aussehen:
 - 6 -12 mg als Kurzinfusion (je nach Anwendungsart: Kurznarkose oder TIVA) initial
 - Erhaltungstherapie: 1 mg/kgKG/h
- Kann durch Flumazenil antagonisiert werden.



- **Kontraindikationen:** Myasthenia gravis, akutes Engwinkelglaukom, Kreislaufdepression
- CAVE: Keine Anwendung zusammen mit Ringer-Laktat-Lösung (Inkompatibilität)

Autorin:

Dana Maresa Spies, Assistenzärztin Anästhesie und Intensivmedizin

Vielen Dank an das Pin-up-docs-Team und meine Kolleginnen und Kollegen für die zahlreichen guten und weiterführenden Hinweise!

Skriptfertigstellung August 2021

Quellen

1. European Medicines Agency – Byfavo Remimazolam. (Link)
2. Doi M, Morita K, Takeda J et al. (2020) Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: a multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase IIb/III trial. *J Anesth* 34:543-553
3. Goudra B, Mason KP (2021) Emerging Approaches in Intravenous Moderate and Deep Sedation. *J Clin Med* 10
4. Goudra BG, Singh PM (2014) Remimazolam: The future of its sedative potential. *Saudi J Anaesth* 8:388-391
5. Keam SJ (2020) Remimazolam: First Approval. *Drugs* 80:625-633
6. Scheckenbach V HP, Drexler B (2021) Remimazolam – Die Zukunft der TIVA? *Anästh Intensivmed* 2021 62
7. Sneyd JR, Rigby-Jones AE (2020) Remimazolam for anaesthesia or sedation. *Curr Opin Anaesthesiol* 33:506-511
8. Wang F, Zhou Q, Shen M et al. (2020) Efficacy and safety of remimazolam in procedural sedation and analgesia: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine (Baltimore)* 99:e20765
9. AWMF – S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS_2021-08.pdf
10. PRIS – <https://flexikon.doccheck.com/de/Propofol-Infusionssyndrom>
11. Bansal S, Singhal S: Remimazolam (CNS 7056): an Emerging Sedative and General Anaesthetic. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2018;12:UE01-UE03. DOI:10.7860/JCDR/2018/30823.11263
12. Cohen J, Royston D: Remifentanil. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:227–231. DOI:10.1097/00075198-200108000- 00003
13. Manullang J, Egan TD: Remifentanil's effect is not prolonged in a patient with pseudocholinesterase deficiency. *Anesth Analg* 1999;89:529–530. DOI:10.1097/00000539-199908000- 00053
14. Wilhelm W, Wrobel M, Kreuer S, et al: Remifentanil. An update. *Anaesthesist* 2003;52:473–494. DOI:10.1007/ s00101-003-0540-9
15. Sneyd JR: Remimazolam: new beginnings or just a me-too? *Anesth Analg* 2012;115:217–219. DOI:10.1213/ ANE.0b013e31823acb95



16. Bauer TM, Ritz R, Haberthur C, et al: Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995;346:145–147. DOI:10.1016/S0140-6736(95)91209-6
17. Trapani G, Altomare C, Liso G, et al: Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. *Curr Med Chem* 2000;7:249–271. DOI:10.2174/0929867003375335
18. Desousa KA: Pain on propofol injection: Causes and remedies. *Indian J Pharmacol* 2016;48:617–623. DOI:10.4103/0253-7613.194845
19. Wiltshire HR, Kilpatrick GJ, Tilbrook GS, et al: A placebo- and midazolam- controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part II. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation. *Anesth Analg* 2012;115:284–296. DOI:10.1213/ANE.0b013e318241f68a
20. Antonik LJ, Goldwater DR, Kilpatrick GJ, et al: A placebo- and midazolam- controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part I. Safety, efficacy, and basic pharmacokinetics. *Anesth Analg* 2012;115:274–283. DOI:10.1213/ANE.0b013e31823f0c28
21. Pastis NJ, Yarmus LB, Schippers F, et al: Safety and Efficacy of Remimazolam Compared With Placebo and Midazolam for Moderate Sedation During Bronchoscopy. *Chest* 2019;155:137–146. DOI:10.1016/j.chest.2018.09.015

Podcasts:

Young Urban Anaesthesiologists – [Benzodiazepine](#)

<https://podcasts.apple.com/us/podcast/dnp-project-remimazolam-vs-propofol-safety-profiles/id1569077259>