

## Originalien

Anaesthesist 2010 · 59:410–418  
 DOI 10.1007/s00101-010-1695-9  
 Online publiziert: 13. März 2010  
 © Springer-Verlag 2010

M.P. Zalunardo<sup>1</sup> · A. Ivleva-Sauerborn<sup>1</sup> · B. Seifert<sup>2</sup> · D.R. Spahn<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Anästhesiologie, Universitätsspital Zürich

<sup>2</sup> Abteilung für Biostatistik, Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Zürich

# Prämedikationsqualität und Patientenzufriedenheit nach Prämedikation mit Midazolam, Clonidin oder Placebo

## Randomisierte Doppelblindstudie mit altersangepasster Dosierung

**Die Angst vor einer Operation und einer Anästhesie nimmt unmittelbar vor dem Eingriff besonders zu. Deshalb ist eine effiziente Prämedikation mit präoperativer Anxiolyse und Sedierung von großer Bedeutung. Eine ungenügende oder fehlende Prämedikation kann die Anästhesieeinleitung erschweren oder sogar Komplikationen verursachen [9, 17]. Die heute gebräuchlichen Medikamente zur Prämedikation sind in verschiedenen Patientenaltersgruppen unterschiedlich wirksam und sollten wegen ihrer potenziell gefährdenden Nebenwirkungen in der Dosierung angepasst werden. Es gibt bisher keine placebokontrollierte Doppelblindstudie mit Clonidin und Midazolam, in der diese Substanzen alters- sowie gewichtsadaptiert dosiert und Nebenwirkungen sowie Akzeptanz beim Patienten untersucht wurden.**

### Patienten und Methoden

#### Studiendesign

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission geprüft und genehmigt. Alle Patienten wurden ausführlich informiert und gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Studie. In dieser randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-

studie wurden insgesamt 150 Patienten der American-Society-of-Anesthesiologists- (ASA-)Klassen I–III evaluiert. Aufnahmekriterien: alle Patienten der ASA-Klassen I–III für elektive Eingriffe. Ausschlusskriterien: Alter unter 18 Jahren, stark eingeschränkter Allgemein- und/oder Ernährungszustand, Desorientierung, Verwirrung, veränderter Bewusstseinszustand, Psychose oder Neurose, Einnahme psychotroper Substanzen in den letzten 48 h, schwere „chronic obstructive pulmonary disease“ (COPD) und Emphysem, schweres Asthma, Pneumonie sowie andere schwere Störungen des pulmonalen Gasaustausches, Anamnese von Schlaf-Apnoe-Syndrom, Bradykardie (Herzfrequenz unter 60/min), Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 100 mm Hg) zum Zeitpunkt der Prämedikationsvisite, Reizleitungsstörung des Herzens, „sick sinus syndrome“, bekannte Allergie auf die eingesetzten Substanzen, bekannte Unverträglichkeit oder paradoxe Reaktion auf die eingesetzten Substanzen. Die Patienten wurden 60 min vor der Narkoseeinleitung mit Clonidin, Midazolam oder Placebo prämediziert. Clonidin und Midazolam wurden nach Alter und Körpergewicht dosiert (■ **Tab. 1**). Angst, Sedierung, dosisabhängige Nebenwirkungen, Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung wurden zu folgenden Zeitpunkten registriert:

- T<sub>1</sub>: am Abend vor der Operation,
- T<sub>2</sub>: unmittelbar vor der Verabreichung der Prämedikation,
- T<sub>3</sub>: ca. 60 min nach der Prämedikation,
- T<sub>4</sub>: im OP vor der Anästhesieeinleitung,
- T<sub>5</sub>: im Aufwachraum und
- T<sub>6</sub>: am ersten postoperativen Tag, ca. 24 h nach der Operation.

Am Vorabend erhielten die Patienten keine Schlaf- oder Beruhigungsmedikation. Die Prämedikation wurde mindestens 60 min bis maximal 90 min vor dem Eintreffen im OP verabreicht. Die Bereitstellung der Medikamente nach Randomisierungsliste erfolgte durch eine Anästhesiepflegeperson. Für die Anästhesieeinleitung wurden folgende Medikamente verwendet: Thiopental (3–6 mg/kgKG), Fentanyl (1,5 µg/kgKG), Rocuronium oder Atracurium, für die Aufrechthaltung der Anästhesie Isofluran in einem Sauerstoff-Lachgas-Gemisch (1:2)

**Tab. 1** Alters- und gewichtsabhängige Dosierungen

	Patientenalter (Jahre)		
	18–44	45–69	≥70
Midazolam	0,15 mg/kgKG	0,1 mg/kgKG	0,05 mg/kgKG
Clonidin	6 µg/kgKG	4,5 µg/kgKG	3 µg/kgKG

und Fentanyl. Routinemäßige „Postoperative-nausea-and vomiting“- (PONV-) Prophylaxe: Tropisetron (Navoban®) 2 mg i.v. 30 min vor Operationsende für alle Patienten. Folgende Parameter wurden protokolliert:

- Angst,
- Sedierung,
- medikamentenspezifische Nebenwirkungen mit Beurteilung durch Patienten und Prüfarzt,
- systolischer, mittlerer und diastolischer Blutdruck,
- Herzfrequenz,
- Pulsoxymetrie ( $S_pO_2$ ),
- Prämedikationsqualität aus der Sicht des Patienten (1: sehr schlecht, 2: schlecht, 3: knapp genügend, 4: befriedigend, 5: gut, 6: sehr gut),
- Vergleich mit früheren Anästhesien (besser, gleichwertig, schlechter) und
- Wiederwahl desselben Verfahrens (ja, nein).

Das Ausmaß des präoperativen Angstniveaus wurde mit der deutschen Übersetzung des Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI-G X1; [21, 31]) und einer Visual Analog Scale (VAS, Variationsbreite: 0 mm: keine Angst bis 100 mm: maximale Angst) erfasst. Das Ausmaß der Sedierung wurde mit der Ramsay Scale [28] erfasst. Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung wurden mit nichtinvasiven Monitoring-Methoden gemessen (VICOM-SM SMU 612, PPG-Hellige, Freiburg).

### Statistik

Nominale Variablen in den Gruppen wurden mit dem  $\chi^2$ -Test und dem Fisher-Test verglichen. Für die stetigen Variablen wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt; zum Ausgleich unterschiedlicher Varianzen und schiefer Verteilungen wurden die Variablen zuvor logarithmiert. Da es sich bei den untersuchten Variablen um verbundene Messreihen handelte, wurde eine Varianzanalyse für wiederholte Messungen durchgeführt. Zur Signifikanzprüfung zwischen einzelnen Gruppen innerhalb der ANOVA wurde der Post-hoc-Test nach Bonferroni und Dunn durchgeführt. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als signifikant gewertet.

Anaesthesist 2010 · 59:410–418 DOI 10.1007/s00101-010-1695-9  
© Springer-Verlag 2010

M.P. Zalunardo · A. Ivleva-Sauerborn · B. Seifert · D.R. Spahn

### Prämedikationsqualität und Patientenzufriedenheit nach Prämedikation mit Midazolam, Clonidin oder Placebo. Randomisierte Doppelblindstudie mit altersangepasster Dosierung

#### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Die Prämedikation hat u. a. zum Ziel, Angstgefühle und innere Unruhe vor einem chirurgischen Eingriff zu lindern und gleichzeitig möglichst wenig unerwünschte Wirkungen zu verursachen. Es gibt bisher keine Untersuchungen, die die Wirkungen und Nebenwirkungen von Clonidin (Catapresan®), Midazolam (Dormicum®) und Placebo in altersabhängig unterschiedlicher Dosierung verglichen und deren Akzeptanz beim Patienten untersucht haben.

**Patienten und Methoden.** In dieser randomisierten, placebokontrollierten Studie wurden 139 erwachsene Patienten untersucht und 60 min vor der Narkoseeinleitung mit Clonidin, Midazolam oder Placebo prämediziert. Angst, Sedierungstiefe und Nebenwirkungen wurden an 6 aufeinanderfolgenden Zeitpunkten erfasst.

**Ergebnisse.** Midazolam zeigte eine stärkere anxiolytische und sedative Wirkung als Clonidin. Die Prämedikation mit Midazolam ver-

minderte die Sauerstoffsättigung. Es gab keine klinisch relevanten Veränderungen in der Hämodynamik in allen Gruppen. Midazolam und Clonidin verminderten das Risiko für „postoperative nausea and vomiting“ (PONV). Midazolam zeigte die geringsten Nebenwirkungen. Placebo wurde von den Patienten weitaus am schlechtesten beurteilt, im Gegensatz zu Clonidin und Midazolam, das am besten beurteilt wurde.

**Schlussfolgerung.** Die sedierende und anxiolytische Wirkung von Midazolam ist stärker als diejenige von Clonidin. Midazolam wurde von den Patienten besser angenommen als Clonidin, Clonidin signifikant besser als Placebo. Die meisten Patienten würden Midazolam wieder wählen.

#### Schlüsselwörter

Clonidin · Midazolam · Prämedikation · Nebenwirkungen · Postoperative Übelkeit und Erbrechen

### Quality of premedication and patient satisfaction after premedication with midazolam, clonidine or placebo. Randomized double-blind study with age-adjusted dosage

#### Abstract

**Background.** Premedication aims at alleviating preoperative anxiety and nervousness and also at minimizing adverse effects. To our knowledge there is no study comparing efficacy and patient satisfaction of different premedications in age-adjusted dosage.

**Methods.** In 139 patients anxiety, sedation and adverse effects were measured at 6 consecutive perioperative time points after administration of midazolam, clonidine or a placebo.

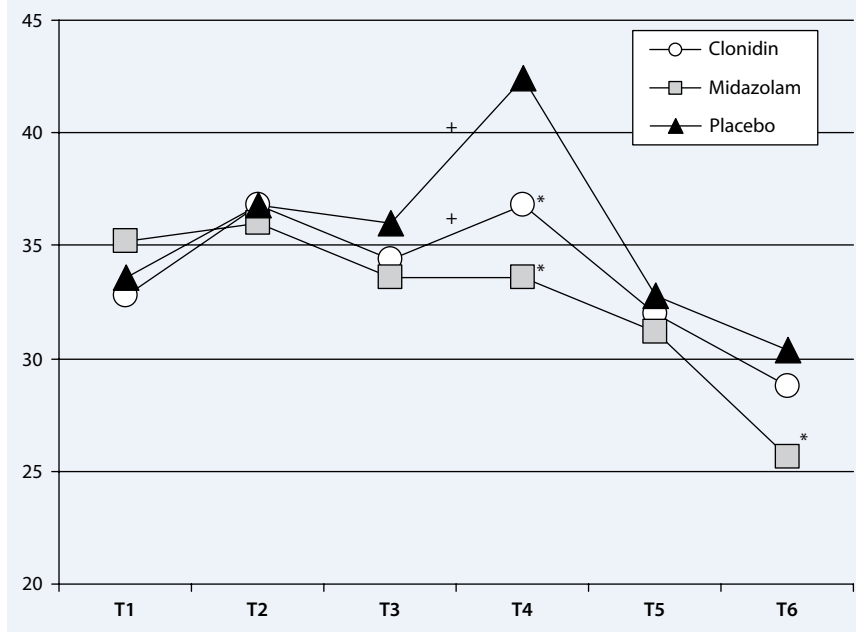
**Results.** Midazolam showed the strongest sedative and anxiolytic effects, clonidine less and placebo none. Clonidine and midazolam

reduced the risk of postoperative nausea and vomiting (PONV). Midazolam showed minimal adverse effects and the best patient satisfaction.

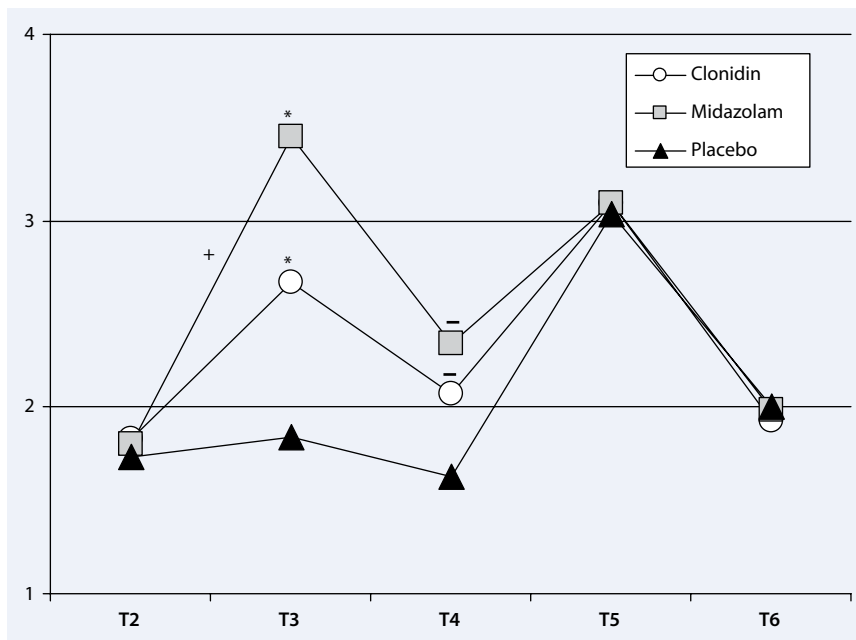
**Conclusion.** Midazolam was the most anxiolytic, sedative and favored premedication with the least adverse effects. Most patients would choose midazolam next time.

#### Keywords

Clonidine · Midazolam · Oral premedication · Adverse effects · Postoperative nausea and vomiting



**Abb. 1** ▲ Angstwerte nach State-Trait Anxiety Inventory [21]. T1 am Vorabend der Operation, T2 unmittelbar vor Verabreichung der Prämedikation, T3 ca. 60 min nach Prämedikation, T4 im OP, unmittelbar vor Anästhesieeinleitung, T5 im Aufwachraum, T6 ca. 24 h postoperativ. Asterix signifikanter Unterschied im Vergleich zur Placebogruppe ( $p < 0,05$ ), Pluszeichen signifikante Veränderung von T3 zu T4 im Vergleich zur Midazolamgruppe ( $p < 0,05$ )



**Abb. 2** ▲ Sedierungstiefe nach Ramsay Scale [28]. T2 unmittelbar vor Verabreichung der Prämedikation, T3 ca. 60 min nach Prämedikation, T4 im OP, unmittelbar vor Anästhesieeinleitung, T5 im Aufwachraum, T6 ca. 24 h postoperativ. Sedierungslevel: 1 ängstlich und agitiert oder unruhig oder beides, 2 kooperativ, orientiert und ruhig, 3 reagiert nur auf Ansprache, 4 reagiert nur auf Anklöpfen der Glabella oder lauten akustischen Stimulus. Signifikante Veränderungen der Sedierung von T2 bis T6 in allen Gruppen ( $p < 0,001$ ). Asterix signifikant stärkere Sedierung, verglichen mit der Clonidin- bzw. Placebogruppe ( $p < 0,001$ ), Pluszeichen signifikant stärkerer Anstieg der Sedierung in der Midazolam- verglichen mit der Clonidingruppe ( $p < 0,001$ ), schwarzer Balken signifikant stärkere Sedierung im Vergleich zur Clonidin- bzw. Placebogruppe ( $p < 0,05$ )

## Ergebnisse

### Biometrische Daten

Es wurden insgesamt 150 Patienten der ASA-Klassen I–III evaluiert und in die Studie aufgenommen. Elf Patienten wurden am Operationstag vor der Anästhesieeinleitung ausgeschlossen, da sie ihre Einwilligung zurückgezogen hatten. Damit wurden 139 Patienten randomisiert in die Studiengruppen eingeteilt. Die biometrischen Daten der Gruppen waren vergleichbar (■ Tab. 2).

### Anxiolyse

Midazolam zeigte im zeitlichen Verlauf eine bessere anxiolytische Wirkung als Clonidin. Obwohl 60 min nach der Prämedikation die Angstlevel in der Clonidin- und der Midazolamgruppe vergleichbar waren, blieben sie im OP unmittelbar vor der Anästhesieeinleitung nur in der Midazolamgruppe konstant, während sie in der Clonidin- und Placebogruppe signifikant anstiegen. Die Patienten wiesen 24 h nach der Operation in der Midazolamgruppe im Unterschied zu den Patienten in der Clonidingruppe immer noch signifikant niedrigere STAI-Werte im Vergleich zur Placebogruppe auf. Der Verlauf der Angstlevel in jeder Medikamentengruppe zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung ist in ■ Abb. 1 dargestellt. Die Analyse der VAS-Werte (■ Tab. 3) zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

### Sedierungstiefe

Die Sedierungstiefen der Patienten veränderten sich in allen 3 Gruppen von Zeitpunkt zu Zeitpunkt deutlich (■ Abb. 2). Auch das Maß der Veränderungen war in den 3 Gruppen hoch signifikant unterschiedlich. Vor der Prämedikation hatten die Patienten vergleichbare Ausgangswerte. Bei den Patienten mit Placebogabe veränderten sich die Sedierungstiefen nicht bis zur Anästhesieeinleitung. Eine Stunde nach Prämedikation hatten die Sedierungstiefen in der Midazolamgruppe am deutlichsten zugenommen. Der Unterschied zwischen der Midazolam- und der Clonidingrup-

Hier steht eine Anzeige.



**Tab. 2 Biometrische Daten**

	Clonidin	Midazolam	Placebo
Anzahl (n)			
– Gesamt	46	44	49
– Frauen	26	27	32
– Männer	20	17	17
Gewicht (kg) <sup>a</sup>	71±12	72±16	67±12
Größe (cm) <sup>a</sup>	169±9	168±10	168±8
Alter (Jahre) <sup>a</sup>	47±16	46±17	42±18,3

<sup>a</sup>Mittelwert ± Standardabweichung. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in allen biometrischen Daten (p<0,05).

**Tab. 3 Angstanalyse mithilfe der Visual Analog Scale**

	Clonidin	Midazolam	Placebo
T1	26±25	27±25	27±26
T2	31±28	32±26	30±27
T3	25±25	27±23	30±30
T4	31±31	25±21	40±32
T5	10±11	10±10	15±19
T6	7±15	4±5	8±14

Mittelwert ± Standardabweichung.

VAS-Skala von 0–100 mm; hierbei bedeuten 100 mm maximale Angst und 0 mm keine Angst. **T1** am Vorabend der Operation, **T2** unmittelbar vor Verabreichung der Prämedikation, **T3** ca. 60 min nach Prämedikation, **T4** im OP, unmittelbar vor Anästhesieeinleitung, **T5** im Aufwachraum, **T6** ca. 24 h postoperativ. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (p<0,05).

**Tab. 5 Sauerstoffsättigung in Prozent**

	Clonidin			Midazolam			Placebo		
	Mittelwert ± Standardabweichung	Minimalwert	Maximalwert	Mittelwert ± Standardabweichung	Minimalwert	Maximalwert	Mittelwert ± Standardabweichung	Minimalwert	Maximalwert
T1	97±1	94	99	97±1	94	100	97±1	94	99
T2	97±2	90	99	98±1	96	100	98±1	94	100
T3	97±2	90	99	96±2*	93	100	97±2	92	99
T4	97±2	88	99	96±2*	91	100	97±1	95	100
T5	98±2	92	100	98±1	93	100	98±1	93	100
T6	98±2	92	100	98±2	92	100	98±1	93	100

**T1** am Vorabend der Operation, **T2** unmittelbar vor Verabreichung der Prämedikation, **T3** ca. 60 min nach Prämedikation; **T4** im OP, unmittelbar vor Anästhesieeinleitung, **T5** im Aufwachraum, **T6** ca. 24 h postoperativ. Die Daten zeigen die Sauerstoffsättigungswerte der Patienten in allen 3 Gruppen zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung. Die Patienten in der Midazolamgruppe hatten nach der Medikamenteneinnahme die niedrigsten SpO<sub>2</sub>-Werte: 60 min nach der Prämedikation (\*p<0,05, verglichen mit der Placebogruppe); vor der Narkoseeinleitung (\*p<0,05, verglichen mit der Placebogruppe). Die Unterschiede zwischen der Midazolam- und der Clonidingruppe waren nicht signifikant.

pe war hochsignifikant. Unmittelbar vor der Anästhesieeinleitung nahmen die Sedierungstiefen in beiden Therapiegruppen ab. Der Unterschied zwischen den Gruppen war zu diesem Zeitpunkt signifikant. Im Aufwachraum waren alle Patienten durch die noch vorhandene Wirkung der Anästhetika tiefer sediert, ohne dass Gruppenunterschiede vorlagen. Das Ausmaß der Sedierungstiefen war 24 h nach der Operation mit den Ausgangswerten vom Vorabend vergleich-

bar, ebenfalls ohne Gruppenunterschiede (■ **Abb. 2**).

### Herzfrequenz

Bei vergleichbaren Ausgangswerten vor der Prämedikation sanken die Herzfrequenzen der Patienten nach der Prämedikation in der Clonidin- und der Midazolamgruppe signifikant. Unmittelbar vor der Anästhesieeinleitung ebenso wie während der Operation gab es keinen statis-

**Tab. 4 Herzfrequenz**

	Clonidin	Midazolam	Placebo
T1	77±12	76±9	73±14
T2	73±12	74±12	71±10
T3	69±11*	72±11**	75±12
T4	70±15	73±12	73±13
vor Operationsbeginn	60±12	64±13	60±9
nach Schnitt	59±11	61±12	58±10
kurz vor Extubation	85±14 <sup>c</sup>	93±14	88±19
T5	68±13	71±13	71±12

Mittelwert ± Standardabweichung.

**T1** am Vorabend der Operation, **T2** unmittelbar vor Verabreichung der Prämedikation, **T3** ca. 60 min nach Prämedikation, **T4** im OP, unmittelbar vor Anästhesieeinleitung, **T5** im Aufwachraum.

Im Vergleich zur Placebo- ist in der Clonidingruppe die Herzfrequenz nach der Prämedikation gesunken (\*p<0,001) ebenso in der Midazolamgruppe (\*\*p=0,009) verglichen mit der Placebogruppe. Der Unterschied zwischen den Änderungen in der Clonidin- und Midazolamgruppe war nicht signifikant. Kurz vor Extubation war die Herzfrequenz in der Clonidingruppe niedriger verglichen mit der Midazolamgruppe (p<0,05).

**Tab. 6 Prämedikationsqualität**

Prämedikation	Mittelwert ± Standardabweichung
Clonidin	4,0±1,4*
Midazolam	5,2±1,3***
Placebo	2,8±1,7

Gemäß Patientenbeurteilung 24 h postoperativ: Skala 1–6 (1: sehr schlecht, 2: schlecht, 3: knapp genügend, 4: befriedigend, 5: gut, 6: sehr gut): Clonidin und Midazolam werden besser beurteilt als Placebo (\*p<0,05 bzw. \*\*p<0,001). Der Unterschied zwischen Midazolam und Clonidin ist signifikant (\*\*p<0,05).

tisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Kurz vor Extubation waren die Herzfrequenzwerte in der Clonidin- und der Placebogruppe niedriger als in der Midazolam- und der Placebogruppe (■ **Tab. 4**). Es gab keinen Unterschied in den Herzfrequenzänderungen zwischen den Gruppen.

### Blutdruck

Eine Stunde nach der Prämedikation sanken die Werte des systolischen Blutdruck

in der Clonidingruppe ( $p < 0,001$ ) und der Midazolamgruppe ( $p < 0,05$ ), während sie in der Placebogruppe leicht anstiegen. Unmittelbar vor der Narkoseeinleitung wurde der niedrigste Blutdruckwert in der Clonidingruppe registriert. Die Unterschiede zwischen der Clonidin- und der Placebogruppe sowie zwischen der Clonidin- und der Midazolamgruppe waren signifikant ( $p < 0,05$ ). Im Aufwachraum und nach 24 h gab es keine Unterschiede mehr.

### Sauerstoffsättigung

Die Ausgangswerte der Sauerstoffsättigung waren in allen 3 Gruppen gleich (Tab. 5). Eine Stunde nach der Prämedikation sanken die  $S_pO_2$ -Werte nur in der Midazolamgruppe signifikant ab. Auch kurz vor der Narkoseeinleitung hatten die Patienten in der Midazolamgruppe die niedrigsten  $S_pO_2$ -Werte.

### „Postoperative nausea and vomiting“

Es beklagten sich 47 von 139 untersuchten Patienten postoperativ im Aufwachraum und auf der Station über PONV. Die Patienten in den Therapiegruppen litten signifikant seltener unter PONV als diejenigen in der Placebogruppe (Abb. 3). Die Aufwachzeit war in allen Gruppen vergleichbar.

### Unerwünschte Wirkungen

Clonidin hat eine ausgeprägte Müdigkeit und Mundtrockenheit hervorgerufen; Schläfrigkeit (wiederholtes Einschlafen) ist als kennzeichnende Nebenwirkung in der Midazolamgruppe aufgetreten (Abb. 4). Von den Patienten in der Clonidingruppe haben 13% keine Beruhigungswirkung gemerkt. Unter den mit Placebo prämedizierten Patienten wurden bei 15% Müdigkeit, bei 2% Mundtrockenheit sowie bei 4% Schläfrigkeit und Schwindel beobachtet. In dieser Gruppe hatten 77% der Patienten keine Beruhigungswirkung bemerkt. Tiefer Schlaf (Ramsay-Scale 5–6) wurde in 3 Fällen bei Patienten in der Midazolamgruppe beobachtet. Zeitliche und örtliche Verwirrtheit wurde bei einem Patient in der Clonidin-

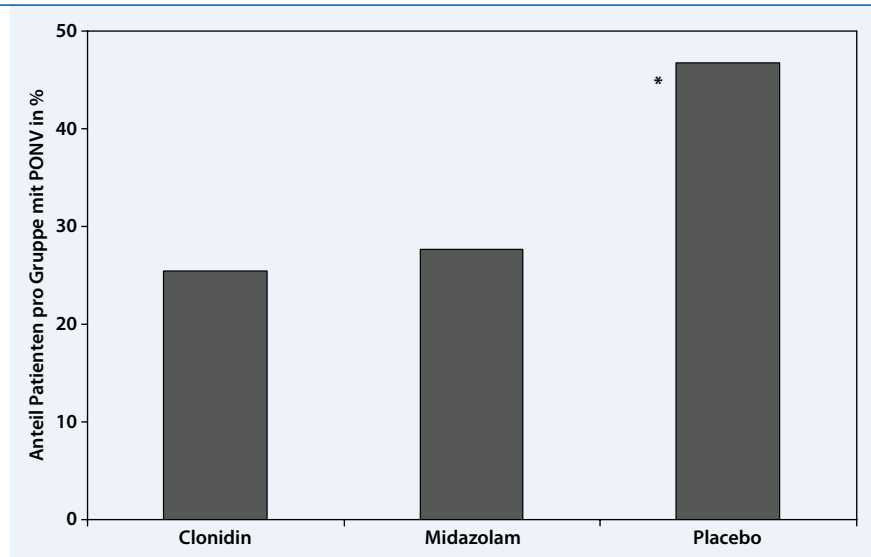


Abb. 3 ▲ Prozentualer Anteil der Patienten pro Gruppe mit PONV. Signifikanter Unterschied der Placebogruppe im Vergleich zu den beiden behandelten Gruppen ( $p < 0,05$ )

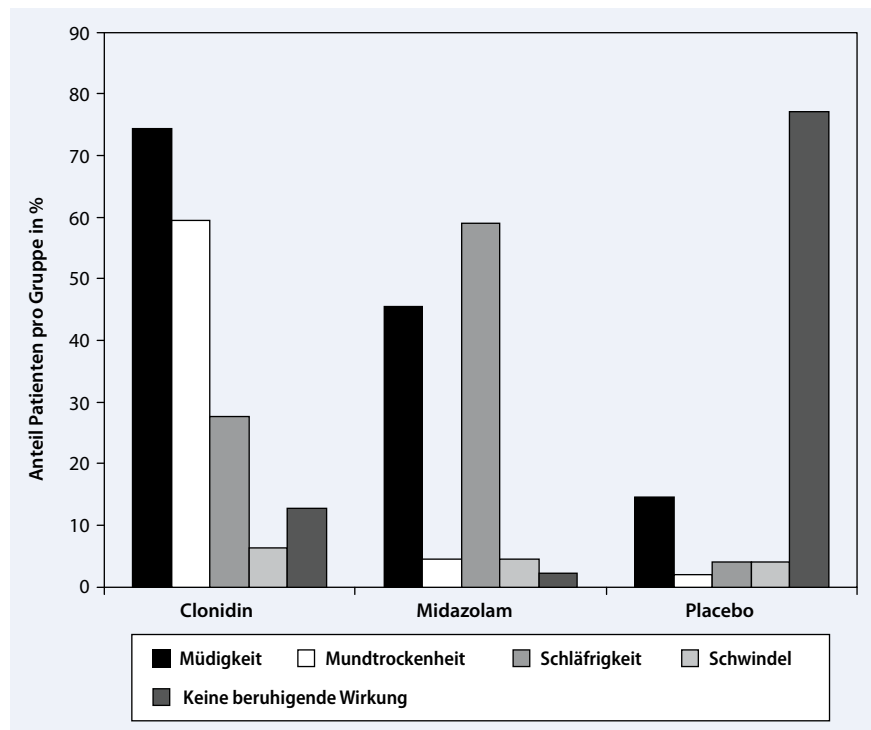


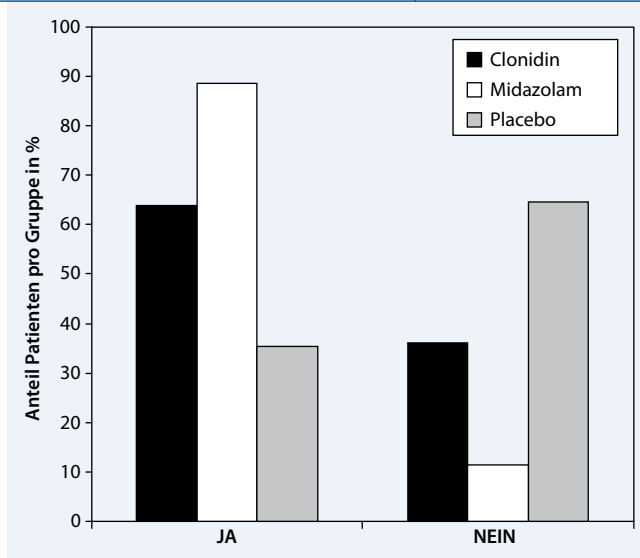
Abb. 4 ▲ Unerwünschte Wirkungen: prozentualer Anteil der Patienten pro Gruppe

und bei 2 Patienten in der Midazolamgruppe festgestellt.

### Wiederwahl des Prämedikationsmedikaments

Postoperativ wurde die subjektive Einschätzung der Patienten über die Qualität der verschiedenen Prämedikationsmedikamente untersucht. Placebo wird von den Patienten mit Abstand als schlech-

testes Prämedikationsmedikament beurteilt, im Gegensatz zu Clonidin und Midazolam, das am besten beurteilt wurde (Tab. 6). Bei einem Vergleich mit den Erfahrungen aus früheren Operationen bewerteten 11% der Patienten Clonidin besser, 35% schlechter und 35% gleich wie bei früheren Operationen. Midazolam bewerteten 10% der Patienten besser, 11% schlechter und 34% gleich wie bei früheren Operationen. Kein Patient in



**Abb. 5** ◀ Prozentualer Anteil der Patienten pro Gruppe, die das erhaltene Prämedikationsmedikament beim nächsten Eingriff wieder wählen würden

der Placebogruppe beurteilte das erhaltene Medikament besser als früher verabreichte, 49% der Befragten beurteilten Placebo schlechter. Die restlichen Patienten konnten nicht vergleichen. Sowohl die Unterschiede zwischen der Placebogruppe und beiden anderen Gruppen wie auch die Unterschiede zwischen der Clonidin- und der Midazolamgruppe waren signifikant. Die überwiegende Mehrheit der Patienten der Clonidin- und Midazolamgruppe würde – im Gegensatz zur Placebogruppe – dasselbe Medikament bei der nächsten Operation wieder wählen (■ **Abb. 5**). Auch hier ist Midazolam am beliebtesten.

## Diskussion

Präoperative Anxiolyse und Sedierung haben für den Patientenkomfort eine große Bedeutung. Der Erfolg des anästhesiologischen Engagements in diesem Bereich, sei es auf psychologischer sowie auch auf pharmakologischer Ebene ist nicht selten entscheidend für eine positive Beurteilung der gesamten Hospitalisation aus Sicht des Patienten. Aus dieser Perspektive, aufgrund einschlägiger Erfahrungen mit Prämedikationsstudien und in Anbetracht des limitierten Datenfundus in diesem Bereich entstand die Motivation zur detaillierten Untersuchung der Prämedikationsqualität von Midazolam und Clonidin [34, 35, 36, 37].

Als eine der wenigen placebokontrollierten Studien zum Thema Prämedikationsqualität konnte diese Untersuchung

bestätigen, dass nicht nur die Gabe einer Tablette im Sinne des Placeboeffekts, sondern auch der Wirkstoff von essenzieller Bedeutung für die präoperative Anxiolyse ist [4, 6, 25].

## Midazolam

Midazolam ist ein etabliertes, weit verbreitetes und gut untersuchtes Medikament zur Prämedikation. Seine Hauptvorteile liegen in der kurzen Anschlags- und Halbwertszeit, der anterograden Amnesie, den ausgeprägten anxiolytischen Eigenschaften, den antikonvulsiven Eigenschaften und der Möglichkeit der Antagonisierung bei akzidenteller Überdosierung durch Flumazenil. Als nachteilig sind die potenzielle Atemdepression und Nebenwirkungen im zentralen Nervensystem (ZNS) wie Verwirrtheit, manische Reaktionen und Halluzinationen v. a. bei älteren Patienten zu nennen [4, 5, 6, 14, 20].

## Clonidin

Clonidin ist seit 1966 bekannt und wird seit Mitte der 80er Jahre zur Prämedikation eingesetzt. Eine deutliche klinische Akzeptanz und Verbreitung hat Clonidin jedoch bisher v. a. in der pädiatrischen Anästhesiologie erfahren [2, 3]. Die pharmakologischen Vorteile liegen in der hohen oralen Bioverfügbarkeit, der schnellen Anschlagszeit und der verhältnismäßig kurzen Wirkzeit [1]. Daneben hat Clonidin verschiedene stress- und kardioprotektive Wirkungen: Präoperativ verab-

reichtes Clonidin senkt die Inzidenz von kardialen Komplikationen [33], reduziert den Anästhetikumbedarf [7, 10] und vermindert die Stressreaktion bei der endotrachealen Intubation, bei Anlegen eines Pneumoperitoneums oder einer Tourniquetmanschette [16, 34, 35, 36, 37]. Zudem wird durch Prämedikation mit Clonidin das postoperative „shivering“ signifikant vermindert [15, 27]. Nachteilig können sich der negativ-chronotrope Effekt und bekannte Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit auswirken.

## Anxiolytische Wirkung

Die vorliegende Untersuchung hat gezeigt, dass Midazolam und Clonidin eine signifikante anxiolytische Wirkung gegenüber Placebo aufweisen; hierbei entfaltet Midazolam ausgeprägtere anxiolytische Effekte als Clonidin. Dies steht im Widerspruch zu einer aktuellen Arbeit von Paris et al. [25], in der keine Unterschiede zwischen der Clonidin-, Midazolam- und Placebogruppe gefunden wurden. Dies ist einerseits dadurch erklärbar, dass man zur Messung des Angstzustands nur die VAS-Skala benutzt hatte. Eine validierte Standardmethode ist jedoch das STAI, mithilfe dessen strukturiertem Fragebogen die Ängstlichkeit [“trait“ (Charakter): relativ stabile interindividuelle Differenz in der Neigung, Situationen als bedrohlich zu bewerten und hierauf mit Zustandsangst zu reagieren] sowie die Zustandsangst [“state“ (Zustand): emotionaler Zustand, proportional zum Grad der Bedrohung und deren Dauer] erfasst und in mehreren Stufen einem Rating unterzogen werden. Obwohl es vereinzelte Studien gibt, die eine relativ gute Korrelation von VAS und STAI zeigen [19, 23], wird die Messmethode mithilfe der VAS von anderen Autoren als subjektiv, ungenau und grob beurteilt [8, 9]. Auch bei den hier präsentierten VAS-Messungen gab es eine sehr große Streuung (■ **Tab. 3**); deshalb konnten, wie in der Studie von Paris et al. [25], aber im Gegensatz zu dem STAI-Testergebnis, keine Gruppenunterschiede festgestellt werden. Zudem war die Dosierung in der Untersuchung von Paris et al. [25] weder alters- noch gewichtskorrigiert: Midazolam 7,5 mg p.o. und Clonidin 150 µg p.o. für alle Patienten. Hinzu kommt auch,

dass allen Patienten am Vorabend Dikaliumchlorazepat (Tranxilium®) verabreicht worden war, dessen wirksamer Hauptmetabolit N-Desmethyldiazepam eine Halbwertszeit von 30 bis 120 h hat. Damit wird eine unverfälschte Erfassung der präoperativen Angst erheblich erschwert oder gar unmöglich. In der hier berichteten Studie wurde am Vorabend keine sedierende Medikation verordnet.

Die anxiolytische Wirkung von Clonidin wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt. Es gibt auch gewisse Hinweise darauf, dass diese Wirkung dosisabhängig ist [9, 11, 12, 13, 18, 22, 32]. Umso mehr scheint das gewählte alters- und gewichtsangepasste Dosierungsschema sinnvoll. Dabei bekommen im Extremfall ein junger kräftiger 20-jähriger Patient mit 90 kgKG 300 µg Clonidin und eine 75-jährige, schlanke Frau mit 50 kgKG die Hälfte, 150 µg Clonidin. Hierbei ist zu erwähnen, dass das gewählte Dosierungsschema nicht auf Voruntersuchungen im engeren Sinne basiert, sondern auf dem Prinzip des „educated guess“ aus langjähriger klinischer Erfahrung und den Erfahrungen aus mehreren eigenen klinischen Studien mit Clonidin [34, 35, 36, 37].

### Sedierende Wirkung

Midazolam wirkt am stärksten sedativ, Clonidin in geringerem Ausmaß, und Placebo hat erwartungsgemäß keine sedierende Wirkung. Inwiefern die sedierende Eigenschaft zur Akzeptanz des Medikaments beim Patienten beiträgt, ist unklar. Es ist anzunehmen, dass die Patienten eine gewisse Schläfrigkeit bevorzugen.

### Hämodynamische Veränderungen

Obwohl es in den verschiedenen Gruppen unterschiedliche hämodynamische Veränderungen gab, kam es nie zu ernsthaften oder gar vital bedrohlichen Situationen, die einer Therapie mit potenten Vasoaktiva bedurften. Entsprechend seiner leicht atemdepressiven Wirkung kam es in der Midazolamgruppe nach der Prämedikation zu einem zwar statistisch signifikanten, aber klinisch irrelevanten Abfall der Sauerstoffsättigungswerte. Der gleichzeitige, jedoch schwächere Abfall der Werte in der Clonidingruppe lässt sich

am ehesten durch die Sedierung erklären, da Clonidin nachgewiesenermaßen keine Atemdepression bewirkt [22, 26].

### „Postoperative nausea and vomiting“

Es gibt evidenzbasierte Hinweise, dass sowohl Midazolam [29, 30] als auch Clonidin PONV vermindern [24, 38]. Wenn Clonidin zusätzlich zu Midazolam verabreicht wird, wird der Effekt sogar noch verstärkt [24]. Auch dieser Umstand beeinflusst offenbar die Patientenzufriedenheit.

### Clonidin vs. Midazolam

Aufgrund seines bereits erwähnten breiten Wirkungsspektrums, bei dem die kardioprotektive Wirkung bezüglich Outcome im Vordergrund steht, scheint Clonidin gegenüber Midazolam unschlagbare Vorteile zu besitzen. Clonidin wurde auch schon seit Mitte der 80er Jahre zur Präme-

dikation eingesetzt. Trotzdem hat es bisher nur bei der Prämedikation von Kindern richtig Fuß gefasst. Die Gründe hierfür sind vielschichtig. Einerseits scheinen die Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, die vergleichsweise geringe anxiolytische Wirkung und die nicht hundertprozentige Zuverlässigkeit eine Hauptrolle zu spielen. Das konnte in dieser Studie bestätigt werden. Mundtrockenheit wurde von vielen Patienten spontan erwähnt und als sehr störend empfunden. Bei immerhin 13% der Patienten der Clonidingruppe konnte gar keine anxiolytische Wirkung festgestellt werden (■ **Abb. 4**). Das vermindert die Akzeptanz sowohl beim Patienten wie auch beim Anästhesiepersonal. Eine weitere Erklärung könnte auch eine gewisse Berührungsangst vieler Anästhesisten mit Clonidin sein. Wer Clonidin nicht von der klinischen Praxis her kennt, befürchtet oft hämodynamische Nebenwirkungen und hat einen gewissen Zweifel an der Effizienz. Daran kann offenbar auch der Umfang an „Evidence-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer



based-medicine“-Literatur, die genau das Gegenteil beweist, nichts ändern.

Eine mögliche logische Schlussfolgerung aus den hier vorgestellten Resultaten wäre eine Kombinationsgabe von Clonidin und Midazolam, um einerseits den Vorteil der Clonidinwirkungen zu erhalten und andererseits dessen Nebenwirkungen teilweise mit Midazolam kompensieren zu können. Hierbei würde die richtige Dosierung beider Medikamente eine wesentliche Rolle spielen. Ein Versuch in dieser Richtung wurde bereits unternommen [24]; weitere sollten folgen.

## Fazit für die Praxis

**Sowohl präoperativ verabreichtes Midazolam als auch Clonidin führen zu Anxiolyse und Sedierung; hierbei ist Midazolam in beiden Wirkungen überlegen. Beide Medikamente reduzieren das Risiko für PONV. Weder Midazolam noch Clonidin haben kardiopulmonale oder andere ernsthafte Nebenwirkungen oder Komplikationen verursacht. Die Patientenzufriedenheit ist am besten nach Midazolam, gefolgt von Clonidin und mit großem Abstand Placebo. Eine ausgewogen kombinierte Gabe von Clonidin und Midazolam wäre allenfalls wünschenswert, muss jedoch noch wissenschaftlich validiert werden.**

## Korrespondenzadresse

PD Dr. M.P. Zalunardo



Institut für Anästhesiologie,  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100, 8091 Zürich  
Schweiz  
marco.zalunardo@usz.ch

**Interessenkonflikt.** Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt im Artikel genannt ist oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

## Literatur

- Aantaa R, Scheinin M (1993) Alpha 2-adrenergic agents in anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 37:433–448
- Bergendahl H, Lonnqvist PA, Eksborg S (2006) Clonidine in paediatric anaesthesia: review of the literature and comparison with benzodiazepines for premedication. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:135–143
- Bergendahl HT, Lonnqvist PA, Eksborg S et al (2004) Clonidine vs. midazolam as premedication in children undergoing adeno-tonsillectomy: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 48:1292–1300
- Broscheit J, Kranke P (2008) Prämedikation: Charakteristika und Auswahl der Substanzen. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 43:134–143
- Brosius KK, Bannister CF (2002) Oral midazolam premedication in preadolescents and adolescents. *Anesth Analg* 94:31–36
- Cote CJ (1999) Preoperative preparation and premedication. *Br J Anaesth* 83:16–28
- Fehr SB, Zalunardo MP, Seifert B et al (2001) Clonidine decreases propofol requirements during anaesthesia: effect on bispectral index. *Br J Anaesth* 86:627–632
- Frank T, Thieme V, Radow L (2000) Prämedikation für die Kieferchirurgie in totaler, intravenöser Anästhesie. Die Effekte von Clonidin im Vergleich zu Midazolam auf den perioperativen Verlauf. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 35:428–434
- Frank T, Wehner M, Heinke W et al (2002) Clonidin vs. Midazolam zur Prämedikation – Vergleich des anxiolytischen Effekts mittels STAI-Test. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 37:89–93
- Ghignone M, Quintin L, Duke PC et al (1986) Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 64:36–42
- Grottke O, Muller J, Dietrich PJ et al (2003) Vergleich der Prämedikationsqualität unterschiedlicher Clonidinkonzentrationen und Midazolam im Rahmen einer TCI bei orthopädischen Schulteroperationen. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 38:772–780
- Guglielminotti J, Descaques C, Petitmaire S et al (1998) Effects of premedication on dose requirements for propofol: comparison of clonidine and hydroxyzine. *Br J Anaesth* 80:733–736
- Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ (2001) Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans. *Br J Anaesth* 86:5–11
- Hoffman EJ, Warren EW (1993) Flumazenil: a benzodiazepine antagonist. *Clin Pharm* 12:641–656; quiz 699–701
- Joris J, Banache M, Bonnet F et al (1993) Clonidine and ketanserin both are effective treatment for postanesthetic shivering. *Anesthesiology* 79:532–539
- Joris JL, Chiche JD, Canivet JL et al (1998) Hemodynamic changes induced by laparoscopy and their endocrine correlates: effects of clonidine. *J Am Coll Cardiol* 32:1389–1396
- Kanto J, Watanabe H, Namiki A (1996) Pharmacological premedication for anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 40:982–990
- Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM (1999) Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 54:146–165
- Kindler CH, Harms C, Amsler F et al (2000) The visual analog scale allows effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients' anesthetic concerns. *Anesth Analg* 90:706–712
- Lindahl SG (1990) The use of midazolam in premedication. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 92:79–83
- Marteau TM, Bekker H (1992) The development of a six-item short-form of the state scale of the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI). *Br J Clin Psychol* 31:301–306
- Maze M, Tranquilli W (1991) Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 74:581–605
- Millar K, Jelicic M, Bonke B et al (1995) Assessment of preoperative anxiety: comparison of measures in patients awaiting surgery for breast cancer. *Br J Anaesth* 74:180–183
- Oddby-Muhrbeck E, Eksborg S, Bergendahl HT et al (2002) Effects of clonidine on postoperative nausea and vomiting in breast cancer surgery. *Anesthesiology* 96:1109–1114
- Paris A, Kaufmann M, Tonner PH et al (2009) Effects of clonidine and midazolam premedication on bispectral index and recovery after elective surgery. *Eur J Anaesthesiol* 26:603–610
- Pawluk MT, Hansen E, Waldhauser D et al (2005) Clonidine premedication in patients with sleep apnea syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 101:1374–1380
- Piper SN, Maleck WH, Boldt J et al (2000) A comparison of urapidil, clonidine, meperidine and placebo in preventing postanesthetic shivering. *Anesth Analg* 90:954–957
- Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR et al (1974) Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ* 2:656–659
- Safavi MR, Honarmand A (2009) Low dose intravenous midazolam for prevention of PONV, in lower abdominal surgery - preoperative vs intraoperative administration. *Middle East J Anesthesiol* 20:75–81
- Sanjay OP, Tauro DI (2004) Midazolam: an effective antiemetic after cardiac surgery – a clinical trial. *Anesth Analg* 99:339–343
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene PR (1983) Manual for state-trait anxiety inventory. Consulting Psychologists Press, Palo Alto
- Thomson IR, Peterson MD, Hudson RJ (1998) A comparison of clonidine with conventional pre-anesthetic medication in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 87:292–299
- Wallace AW, Galindez D, Salahieh A et al (2004) Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 101:284–293
- Zalunardo MP, Serafino D, Szelloe P et al (2002) Preoperative clonidine blunts hyperadrenergic and hyperdynamic responses to prolonged tourniquet pressure during general anaesthesia. *Anesth Analg* 94:615–618
- Zalunardo MP, Zollinger A, Spahn DR et al (2000) Preoperative clonidine attenuates stress response during emergence from anaesthesia. *J Clin Anesth* 12:343–349
- Zalunardo MP, Zollinger A, Spahn DR et al (1997) Effects of intravenous and oral clonidine on hemodynamic and plasma-catecholamine response due to endotracheal intubation. *J Clin Anesth* 9:143–147
- Zalunardo MP, Zollinger A, Szelloe P et al (2001) Kardiovaskuläre Stressprotektion während der Anästhesieeinleitung: Vergleich zwischen Clonidin und Esmolol. *Anaesthesist* 50:21–25
- Zhao H, Ishiyama T, Oguchi T et al (2005) Effects of clonidine and midazolam on postoperative shivering, nausea and vomiting. *Masui* 54:1253–1257