

Acetylsalicylsäure

Charakterisierung

IUPAC (englisch): 2-acetyloxybenzoic acid

Synonym: Essigsäuresalicylester (der Markenname Aspirin wird oft als Synonym verwendet)

Summenformel: $C_9H_8O_4$

Molekulargewicht: 180.2 g/mol

Pharmakologische Wirkstoffklasse: Nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, NSAID), Thrombozytenaggregationshemmer

Wirkungsweise

Acetylsalicylsäure (ASS) wirkt durch Hemmung der Cyclooxygenase 1 (COX-1) bereits in geringen Mengen (30–50 mg) gerinnungshemmend, mit steigender Dosis (500-2000 mg) durch Hemmung der Cyclooxygenasen 1 und 2 (COX-1 und COX-2) und der daraus folgenden, verringerten Produktion von Prostaglandinen auch peripher schmerzstillend, sowie fiebersenkend und schliesslich in höheren Dosen (2000–5000 mg) entzündungshemmend [1,2]. „Low-dose Aspirin“ (≤ 150 bzw. < 300 mg ASS/Tag) verringert die Thromboxansynthese, während die Prostazyklinsynthese in den Gefässwänden erhalten bleibt, weshalb es sich zur Prävention der Präeklampsie eignet [3].

Pharmakokinetik

Nichtschwängere

Absorption: ASS wird rasch und vollständig durch die ubiquitär vorkommenden Esterasen bereits in der Magen-/Darmwand zu Salicylsäure (SS) gespalten. Nach der Einnahme von 80 mg ASS liegt bei männlichen Probanden der maximale Plasmaspiegel von SS 30 Min. später bei 1 $\mu\text{g/ml}$ und 4 Std. später bei 4 $\mu\text{g/ml}$ [4]. *Distribution:* Das Verteilungsvolumen von SS variiert nach Dosis zwischen 0.1 und 0.2 l/kg, die Proteinbindung von SS beträgt 60-80%, die Bioverfügbarkeit etwa 80%. *Metabolismus:* SS wird in der Leber an Glycin gebunden, es entsteht Salicylursäure, die mit Schwefelsäure und Glukuronsäure konjugiert wird. *Elimination:* Renal als SS (ca. 10%), als Salicylursäure (ca. 75%) und als Salicylursäure–Konjugate (ca. 10%) [4,5].

Schwangerschaft

Nach der Einnahme von 100 mg ASS sind bei Schwangeren im Vergleich zu Nichtschwangeren die Fläche unter der Kurve (AUC) signifikant um 40% ($\pm 4\%$; t 0 bis 24 Std.) reduziert und die Clearance um 44% ($\pm 8\%$) erhöht; dieser Unterschied kann durch die Erhöhung der ASS-Dosis bei Schwangeren auf 150 mg pro Tag nahezu ausgeglichen werden [6]. Derselbe Autor konnte zudem zeigen, dass mit der Einnahme von Tabletten mit magensaftresistentem Überzug im Vergleich ohne Überzug die max. Plasmaspiegel (C_{max}) verzögert erreicht werden (4 Std. später; $p < 0.1$), C_{max} reduziert ($47 \pm 3\%$; $p < 0.1$) und das Verteilungsvolumen von ASS erhöht wird ($48\% \pm 1\%$; $p < 0.1$). Die AUC blieb dabei unverändert. Eine Einnahme abends im Vergleich zu der morgens. Veränderte die genannten Daten nicht [6].

Der Übergang ins plazentare Blut beträgt 40%; die **fetalen** Blutspiegel von Salicylsäure betragen < 100 ng/ml [7].

Stillzeit

Der Übergang in die Muttermilch ist schwach, aber offenbar dosisabhängig. Nach tiefdosierter ASS (81 mg/Tag) ist in der Muttermilch ASS nicht nachweisbar und der Metabolit Salicylsäure nur in tiefer Konzentration (24 ng/ml), welche einer geschätzten relativen kindlichen Dosis von 0.4% entspricht [8]. Aus älteren Einzelfalluntersuchungen mit den entsprechenden analytischen Methoden der damaligen Zeit wurden nach einer einmaligen Dosis von 450 mg ASS Salicylatspitzenkonzentrationen in der Muttermilch (M) im Bereich zwischen 1.12 und 1.60 µg/ml gefunden und im mütterlichen Plasma (P) im Bereich von 33 bis 43 µg/ml, was einem M/P Quotienten von 0.043 entspricht [9]. Nach einer einmaligen Einnahme von 1000 mg wurde eine Spitzenkonzentration in der Muttermilch bei 3 Std. von 10 µg/ml und im mütterlichen Plasma bei 2.25 Std. von 108 µg/ml gemessen [10].

Anwendung

Maternale Thrombophilie

Die Thrombophilie bezeichnet die genetisch bedingte oder erworbene gerinnungsphysiologische Neigung zu Thrombosen und/oder Embolien. Die Pathogenese besteht zumeist in der gestörten Regulierung der Gerinnung, welche die Thromboseneigung erhöht, bedingt durch eine verminderte Konzentration oder Funktion der natürlichen Gerinnungsinhibitoren, erhöhte Aktivität der plasmatischen, prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren, verminderte Aktivität des Fibrinolyse-Systems, jeweils in Kombination mit anderen Risikofaktoren (z.B. Schwangerschaft, Operation, Wochenbett).

Die wichtigste erworbene Ursache einer thrombophilen Neigung stellt das Antiphospholipidsyndrom dar, bei welchem erhöhte Konzentrationen der Anticardiolipin- oder Anti-β₂-Glykoprotein-I-Antikörper nachgewiesen werden können. Diese Gruppe von Antikörpern, welche sich gegen die Phospholipid-Gerinnungsprotein-Komplexe richten, können während der Schwangerschaft arterielle oder venöse Thrombosen verursachen. Eine Assoziation mit rezidivierenden Aborten ist erwiesen [11]. Beim wiederholten Nachweis dieser Antikörper und klinischem Korrelat von Thrombosen oder Aborten ist eine Gabe von ASS in Form von „low-dose Aspirin“ (≤ 150 bzw. < 300 mg/Tag) in Kombination mit Heparin (unfraktioniertes Heparin (UFH) oder niedermolekulares Heparin (NMH)) ab der Diagnose einer Schwangerschaft indiziert.

Es besteht zurzeit keine Evidenz für einen vorteiligen Effekt der „low-dose Aspirin“ Therapie [12]; der Effekt von Antikoagulantien bei Frauen mit unerklärten, wiederholten Fehlgeburten und vererbter Thrombophilie muss deshalb noch weiter untersucht werden.

Erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie (PE)

Im „off-label use“ bei Schwangeren mit einem erhöhten Risiko für eine PE; dazu zählen: Status n. PE, vorbestehende arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, niedriges/erhöhtes mütterliches Alter [13]. Ein Cochrane Review von 2019 zum Einsatz von „low-dose Aspirin“ 100 mg/Tag in 77 randomisierten Studien mit 40'249 Patientinnen zeigt eine statistisch signifikante Reduktion der perinatalen Morbidität unter „low-dose Aspirin“ (52 Studien; RR 0.85, 95% CI: 0.76-0.95), sowie eine signifikante Reduktion der Inzidenz einer PE (60 Studien; RR 0.82, 95% CI: 0.77-0.88) [14]. Die Metaanalyse von Roberge S. et al. 2018 berücksichtigt 16 Studien mit Daten zur PE vor resp. am Termin: Die Therapie mit „low-dose Aspirin“ (≥ 100 mg), welche bei einem Gestationsalter von 16 SSW oder früher gestartet wurde, war assoziiert mit einer signifikanten Reduktion der Anzahl Schwangeren mit PE vor

dem Termin (RR 0.62, 95% CI: 0.45-0.87); wurde die Therapie jedoch nach 16 SSW gestartet, konnte kein Nutzen gezeigt werden (PE: RR 0.92, 95% CI: 0.70-1.21) [15]. Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2020 fand nach einem Therapiebeginn vor 16 SSW eine Reduktion von Frühgeburten [16] und eine Metaanalyse von 2017 zeigte bei frühem Therapiebeginn einzig den Vorteil einer Risikoreduktion für SGA [17]. Im Gegensatz dazu konnten Meher et al. 2017 zwischen dem Therapiestart vor resp. nach 16 SSW in keinem der untersuchten Parameter (Inzidenz von PE, neonataler Tod, Frühgeburt und „small for gestational age“ SGA) einen signifikanten Unterschied feststellen [18].

Vermeehrt wurden in den letzten Jahren auch Studien zur Prävention der PE bei Mehrlingsschwangerschaften durchgeführt: Die Meta-Analyse von Bergeron TS et al. 2016 konnte eine signifikante Risikoreduktion der Inzidenz einer PE mit „low-dose Aspirin“ zeigen, jedoch nicht bzgl. SGA (RR 1.09; 95% CI 0.80 – 1.47) [19].

In bisherigen Untersuchungen von Schwangerschaften nach IVF/ICSI zeigte eine gleichzeitig begonnene „low-dose Aspirin“ Therapie keine Reduktion des Risikos für hypertensive Erkrankungen oder Frühgeburten [20,21].

Weiter wurde auch schon eine Kombination von „low-dose Aspirin“ mit UFH oder NMH zur Prävention von PE/SGA diskutiert, so, wie es auch bei einer maternalen Thrombophilie eingesetzt wird - die Evidenz dafür ist aber noch schwach [22].

Somit bleiben die Diskussionspunkte offen, welche Subpopulationen am meisten von einer „low-dose Aspirin“-Gabe profitieren, und wann der optimale Zeitpunkt des Therapiebeginns (vor oder ab 16.0 SSW) ist.

Fetale Wachstumsrestriktion (IUGR) / small for gestational age (SGA)

Erste Untersuchungen deuten darauf hin, dass eine mütterliche „low-dose Aspirin“-Therapie einen positiven Effekt hat auf das fetale Gewicht bei idiopathischer IUGR (signifikante Erhöhung des aufgrund der Vorwerte errechneten fetalen Gewichtes nach 4 Wochen Therapie) [23].

Dosierung

Die „low-dose Aspirin“ Therapie sollte (nach den aktuellen Erkenntnissen) mit 150 mg/Tag (bisher meistens mit 100 mg - sicher aber mit 100 < 300 mg/Tag) durchgeführt werden [3]. Eine Dosiswirkungsbeziehung wird diskutiert: Roberge S et al. 2017 untersuchte diesen Effekt in einem Review und sah eine signifikante Assoziation zwischen der Dosis von ASS und der Risikoreduktion der Inzidenz von PE, die Subgruppenanalysen sind jedoch nicht konsistent [17] und weitere Untersuchungen sind nötig für eine klare Empfehlung.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Schwangerschaftsunspezifisch

Die Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes sind in nichtanalgetischen Dosen gering.

Schwangere

Im Cochrane Review von 2019 [24] wird auf ein leicht erhöhtes Risiko einer postpartalen Hämorrhagie hingewiesen (Blutverlust > 500 ml; 19 Studien; RR 1.06, 95% CI 1.00 – 1.12). Weiter steht zurzeit eine nicht signifikante Risikoerhöhung für eine Plazentalösung im Raum [24,25].

Embryo/Fetus

Eine Metaanalyse und eine Fall-Kontroll-Studie zur ASS Therapie im ersten Trimenon ergaben ein leicht erhöhtes Risiko für fetale Gastroschisis und Nierenfehlbil-

dungen [26,27], eine RCT zeigte keinen signifikanten Unterschied bzgl. Todgeburtsraten zwischen Frauen, die keine ASS einnahmen zu Frauen, welche schon vor wie auch während der Schwangerschaft „low-dose Aspirin“ erhielten [28]. So oder so sind die Fallzahlen klein, sodass das teratogene Potential insgesamt als sehr gering eingeschätzt wird.

Im dritten Trimenon können analgetische Dosen von ASS (nicht jedoch unter „low-dose“ Therapie!) zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli des Feten führen [29].

Stillende/Gestillte Säuglinge

Bei Müttern, die hochdosiert ASS einnehmen, wird der Zusammenhang mit einer metabolischen Azidose, Thrombozytopenie und Hämolyse beim gestillten Säugling diskutiert [30].

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit auf ASS und andere NSAR (Asthma); hämorrhagische Diathese, gastroduodenale Ulcera, schwere Niereninsuffizienz, schwere Leberfunktionsstörungen, letztes Trimenon [5].

Interaktionen

Ibuprofen und andere NSAR mind. 2 Std. nach ASS einnehmen, da sie die Thrombozytenaggregationswirkung vermindern [31,32].

Empfehlungen

Fachgesellschaften

- **American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG):** *“The goals of treatment for antiphospholipid syndrome during pregnancy are to improve maternal and fetal–neonatal outcome by reducing the risk of pregnancy loss, preeclampsia, placental insufficiency, and preterm birth and to reduce or eliminate the maternal thrombotic risk of antiphospholipid syndrome during pregnancy.”* Der ACOG empfiehlt folgendes Vorgehen [33]:
(Empfehlungsgrad B) Patientinnen mit Antiphospholipid-Syndrom und St. n. Totgeburt resp. wiederholten Fehlgeburten jedoch ohne thromboembolisches Ereignis sollten prophylaktische Dosen von Heparin und „low-dose Aspirin“ während der Schwangerschaft, sowie während 6 Wochen postpartum erhalten.
(Empfehlungsgrad C) Patientinnen mit Antiphospholipid-Syndrom mit thromboembolischem Ereignis in der Anamnese sollten eine therapeutische Heparinisierung mit fraktioniertem Heparin in Kombination mit „low-dose Aspirin“ während der Schwangerschaft, sowie bis 6 Wochen postpartum erhalten. (In Europa werden hier auch subtherapeutische Dosierungen eines niedermolekularen Heparins verwendet, 100 E/kg/Tag.)
- **Deutsche, Österreichische und Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG, OEGGG und SGGG):** Die derzeit einige effektive Prävention der Präeklampsie bei Frauen mit anamnestischen Risiko und / oder einem hohen Präeklampsierisiko im First-Trimester-Screening besteht in einer ab der Frühschwangerschaft (möglichst vor der 16⁺⁰ SSW) beginnenden oralen Einnahme von niedrig dosierter ASS (150 mg/Tag) [34]. Bei erhöhtem Risiko für eine Störung der uteroplazentaren Versorgung mit dem Risiko für eine IUG sollte ≤ 16 SSW mit einer niedrig-dosierten Gabe von ASS prophylaktisch begonnen werden [35].

- **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE):** Advise pregnant women with more than 1 moderate risk factor for preeclampsia to take 75–150 mg of aspirin daily from 12 weeks until the birth of the baby [36].

Empfehlung der SAPP

Bei Antiphospholipid-Syndrom (APS), sowie Status nach Präeklampsie (PE) < 34 Schwangerschaftswochen ist eine Acetylsalicylsäure Gabe in Form von „low-dose Aspirin“ 150 mg (Bereich 100 - 300 mg/Tag) ab 12.0 SSW (spätestens ab 16.0 SSW) und bis zum Termin (bei APS bis 6 Wo p.p.) empfohlen (off-label use). Als Analgetikum in den dazu notwendigen Dosierungen in der Schwangerschaft wie auch in der Stillzeit nicht zu empfehlen.

Literatur

Cochrane Database Reviews und Metaanalysen

- [12] de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD004734.
- [14] Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing and treating preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019:CD004659.
- [15] Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:287-93.
- [16] Chaemsaitong P, Cuenca-Gomez D, Plana MN, Gil MM, Poon LC. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks' gestation reduce the rate of preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2020;222:437-50.
- [17] Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216:110-20.
- [18] Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:121-8.
- [19] Bergeron TS, Roberge S, Carpentier C, Sibai B, McCaw-Binns A, Bujold E. Prevention of Preeclampsia with Aspirin in Multiple Gestations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Perinatol* 2016;33:605-10.
- [20] Groeneveld E, Lambers MJ, Lambalk CB, Broeze KA, Haapsamo M, de Sutter P, Schoot BC, Schats R, Mol BW, Hompes PG. Preconceptional low-dose Aspirin for the prevention of hypertensive pregnancy complications and preterm delivery after IVF: a meta-analysis with individual patient data. *Hum Reprod.* 2013;28:1480-8.
- [21] Haapsamo M, Martikainen H, Tinkanen H, Heinonen S, Nuojua-Huttunen S, Räsänen J. Low-dose aspirin therapy and hypertensive pregnancy complications in unselected IVF and ICSI patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Hum Reprod* 2010;25:2972-7.
- [22] Roberge S, Demers S, Nicolaides KH, Bureau M, Côté S, Bujold E. Prevention of pre-eclampsia by low-molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:548-53.
- [23] Ali MK, Abbas AM, Yosef AH, Bahloul M. The effect of low-dose aspirin on fetal weight of idiopathic asymmetrically intrauterine growth restricted fetuses with abnormal umbilical artery Doppler indices: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31:2611-6.
- [24] Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*;2019(10):CD004659. doi: 10.1002/14651858.CD004659.pub3
- [25] Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:483-9.

Randomisierte Studien (RCT)

- [26] Kozer E, Costei AM, Boskovic R, Nulman I, Nikfar S, Koren G. Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2003;68:70-84.
- [28] Ahrens KA, Silver RM, Mumford SL, Sjaarda LA, Perkins NJ, Wactawski-Wende J, Galai N, Townsend JM, Lynch AM, Leshner LL, Faraggi D, Zarek S, Schisterman EF. Complications and safety of preconception low-dose aspirin among women with prior pregnancy losses. *Obstet Gynecol* 2016;127:689-98.
- [29] CLASP: a randomised trial of low-dose Aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:619-29.

Fall-Kontroll-Studie

- [27] Abe K, Honein MA, Moore CA. Maternal febrile illnesses, medication use, and the risk of congenital renal anomalies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003;67:911-8.

Pharmakokinetik und –dynamik

- [4] Benedek IH, Joshi AS, Pieniaszek HJ, King SY, Kornhauser DM. Variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose aspirin in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995;35:1181-6.
- [6] Shanmugalingam R, Wang XS, Münch G, Fulcher I, Lee G, Chau K, Xu B, Kumar R, Hennessy A, Makris A. A pharmacokinetic assessment of optimal dosing, preparation, and chronotherapy of aspirin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:255.e1-255.e9.
- [7] Leonhardt A, Bernert S, Watzer B, Schmitz-Ziegler G, Seyberth HW. Low-Dose Aspirin in Pregnancy: Maternal and neonatal aspirin concentrations and neonatal prostanoid formation. *Pediatrics* 2003;111:77-81.
- [8] Datta P, Rewers-Felkins K, Kalle RR, Baker T, Hale TW. Transfer of low dose aspirin into human milk. *J Hum Lact* 2017;33:296-9.
- [9] Findlay JW, De Angelis RL, Kearney MF, Welch RM, Findlay JM. Analgesic drugs in breast milk and plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:625-33.
- [10] Bailey DN, Weibert RT, Naylor AJ, Shaw RF. A study of salicylate and caffeine excretion in the breast milk of two nursing mothers. *J Anal Toxicol* 1982;6:64-8.
- [31] Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, Fitzgerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17.
- [32] Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, Zeng IS, Park R, Ruijne N. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 2008;101:1060-3.

Reviews

- [1] Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 2003;110:255-8.
- [2] Schrör K. 100 years of successful drug discovery. The history of aspirin. *Pharm Unserer Zeit* 2009;38:306-13.
- [3] Dekker GA, Sibai BM. Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms, and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:214-27.
- [11] Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA. The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study. *Br J Haematol* 2006;132:171-96.
- [13] English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control*. 2015;8:7-12.

Fachinformationen

- [5] Arzneimittelinformation der Schweiz. <https://compendium.ch>; www.swissmedicinfo.ch
- [30] Drugs and Lactation Database (LactMed). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501196/>

Empfehlungen

[33] ACOG: ACOG Practice Bulletin No 132. Antiphospholipid syndrome (nur abrufbar mit Mitgliedschaft) ODER ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No 118: Antiphospholipid syndrome. Obstet Gynecol 2011;117:192-9. Siehe auch:

<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=25312>

[34] DGGG, OEGGG und SGGG: S2k- Leitlinie hypertensive Erkrankungen AWMF-Registriernummer 015/018; Version 1.1: 2019

[35] DGGG, OEGGG und SGGG: S2k- Leitlinie Intrauterine Wachstumsrestriktion. AWMF-Registriernummer 015/080; Version 1.0: 2016

[36] NICE: Nice clinical guideline 133. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365>

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford

<http://www.cebm.net/?o=1025>

https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

Datum

31.12.2020 (4. Version, 3. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): OL, AB, UM, AB