

## Fentanyl

### Charakterisierung

IUPAC (englisch): N-(1-(2-phenethyl)-4-piperidinyl)-N-phenyl-propanamide

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O

Molekulargewicht: 336.47 g/mol

Pharmakologische Wirkstoffklasse: Opioid-Analgetikum

### Wirkungsweise

Fentanyl ist lipophil; aufgrund dieser Eigenschaft kann es transdermal appliziert werden. Intravenös und oral wird Fentanyl als Fentanylcitrat (wasserlöslich) verabreicht. Fentanyl ist vorwiegend Agonist am  $\mu$ -Rezeptor und besitzt zudem eine Affinität an  $\delta$ - und  $\kappa$ -Rezeptoren [1]. Fentanyl hat eine sedierende und schmerzlindernde Wirkung, die 75-100mal so stark ist wie die von Morphin [2] und ist daher bereits in kleinen Dosen sehr gut wirksam. Die Bluthirnschranke wird rasch passiert; neben passiver Diffusion spielt dabei der aktive Transport über den Effluxtransporter P-Glykoprotein eine Rolle [1].

### Pharmakokinetik

#### Nichtschwangere

**Absorption:** Die Bioverfügbarkeit wird bei transdermaler Applikation mit 92% und bei oraler Gabe mit 50% angegeben. Der Wirkungseintritt erfolgt nach i.v. Gabe sofort, nach i.m. und oraler Gabe innerhalb von 10 Minuten und nach transdermaler Applikation innerhalb von einigen Stunden [3-6]. Die maximale Plasmakonzentration C<sub>max</sub> wird erreicht nach einer t<sub>max</sub> von 2-3 Min. (i.v.), 20 Min. (i.m., oral) bzw. 6-10 Std. (transdermal). C<sub>max</sub> liegen nach oraler Gabe bei 0.39-2.51 ng/ml und nach transdermaler Applikation in Abhängigkeit von der Dosis bei 0.6, 1.4, 1.7 und 2.5 ng/ml (Pflaster mit 25, 50, 75, 100  $\mu$ g/Std.). Plasmakonzentrationen von 0.3-1.5 ng/ml führen bei Opioid unbelasteten Patienten bereits zu einer minimalen analgetischen Wirkung [3]. **Distribution:** Die Plasmaproteinbindung beträgt 84%. Das zentrale Verteilungsvolumen V<sub>Dc</sub> beträgt nach i.v. Gabe 0.2 l/kg; das Verteilungsvolumen im Gleichgewicht (Steady-State) V<sub>Dss</sub> soll 4 l/kg (oral) bzw. 4.8 l/kg (i.v.) betragen [3]. Fentanyl akkumuliert im Fettgewebe und in der Skelettmuskulatur. Nach transdermaler Applikation beträgt V<sub>Dss</sub> 6 l/kg [3], der Wirkstoff wird konstant über 72 Std. abgegeben und ein Gleichgewicht im Plasma wird nach 6 Tagen erreicht [2]. **Metabolismus:** Fentanyl unterliegt einem hohen First-Pass-Effekt in der Darmschleimhaut und in der Leber. Die Metabolisierung erfolgt über das hepatische CYP3A4: Durch Piperidin N-Dealkylierung entsteht der pharmakologisch inaktive und nicht toxische Hauptmetabolit Norfentanyl; zudem entstehen die Metaboliten Hydroxyfentanyl und Depropionylfentanyl [7]. Transdermal freigesetztes Fentanyl wird in der Haut nicht metabolisiert; 92% werden als unverändertes Fentanyl in der systemischen Zirkulation wiedergefunden [3]. **Elimination:** Nach i.v. Gabe werden innerhalb von 72 Stunden 75% der Fentanyl-Dosis renal ausgeschieden, davon weniger als 10% als unverändertes Fentanyl; die Gesamtplasmaclearance beträgt 27-75 l/Std., die Eliminationshalbwertszeit 3-12 Std. [1,3]. Nach oraler Gabe liegen die Gesamtplasmaclearance bei 21-49 l/Std. und die Eliminationshalbwertszeit bei 7 Std. [3,5]. Sehr langsam erfolgt die Elimination nach Pflasterentfernung (Gesamtplasmaclearance = 34.2-52.8 l/Std., Eliminationshalbwertszeit = 13-22 Std.) [2].

## Schwangerschaft

- Untersuchungen zur Pharmakokinetik bei Schwangeren nach i.v. Gabe zeigen ähnliche Daten wie bei Nichtschwangeren: Die Wirkung tritt nach 2-3 Min. ein und dauert 30-60 Min.; C<sub>max</sub> wird nach 5 Min. (t<sub>max</sub>) erreicht, die Eliminationshalbwertszeit beträgt 3-4 Std. [8].
- Bei der Epiduralanästhesie (EDA) tritt die Wirkung drei- bis fünfmal später ein und dauert dafür drei- bis fünfmal länger als nach i.v. Gabe; 28.5 Min. nach Applikation sub partu wurden im mütterlichen Blut Fentanyl-Konzentrationen von 0.31 ng/ml und beim Feten (Nabelschnurblut) von 0.25 ng/ml bestimmt; die Eliminationshalbwertszeit bei der Mutter betrug 620 Min., die Gesamtplasmaclearance 27.9 l/Std. und das Gesamtverteilungsvolumen 4.4 l/kg [9].
- Fentanyl passiert rasch die Plazenta und akkumuliert 10-30 Min. nach Applikation im fetalen Gehirn (Untersuchungen im 1. und frühen 2. Trimenon) [10].
- Eine neuere in vivo Studie bestätigt eine plazentare Transferrate im Bereich von 86% mit einer Akkumulation im Plazentagewebe (>2mal höhere Konzentration als im mütterlichen Plasma und im Nabelschnurblut). Ins fetale Gewebe wird kein Fentanyl aufgenommen und der Fetus metabolisiert die Substanz nicht [11].

## Stillzeit

- Bei postpartalen Frauen wurden nach einer i.v. Gabe von 50-400 µg (Indikation: primäre Sektio oder postpartale Sterilisation) Plasma- und durch Abpumpen Kolostrumproben gewonnen; in beiden Körperflüssigkeiten wurden 45 Min. nach Fentanyl-Applikation die höchsten Werte gemessen, im Kolostrum lagen sie bei 0.4 ± 0.06 ng/ml und im Plasma bei 0.19 ± 0.02 ng/ml; im Plasma war 2 Std. und im K10 Std. nach Applikation kein Fentanyl mehr nachweisbar [12].
- In einer weiteren Untersuchung erhielten stillende Frauen 12 Wochen nach der Geburt 100 µg Fentanyl i.v. Die Mütter haben vor der Applikation abgepumpt und nach der Applikation während 24 Std. die Muttermilch durch Abpumpen gesammelt (durchschnittliches Volumen: 250 ml). Darin wurden 0.024 µg Fentanyl gefunden (entsprechend 0.024% der mütterlichen Fentanyl-Dosis) [13].
- Im Plasma eines 2 Wochen alten Säuglings, der alle 3 Stunden gestillt wurde und dessen Mutter ein transdermales Pflaster (tägliches Wechsel) mit 100 µg/Std. trug, waren weder Fentanyl noch Norfentanyl detektierbar (< 0.1 ng/ml) [14].
- In einer randomisierten, prospektiven Studie mit 50 gebärenden Frauen und einer Fentanyl-EDA (100-150 µg als Boli, gefolgt von 20 µg/Std.) vs. 50 gebärenden Frauen und einer Fentanyl i.v. Injektion (50 µg als Einzeldosis) wurden im Kolostrum 45 Min. nach Gabe Fentanyl-Konzentrationen von 0.4 ng/ml (EDA) bzw. 0.19 ng/ml (i.v.) gemessen; 24 Std. nach Applikation betragen die Konzentrationen 0.08 ng/ml bzw. 0.05 ng/ml [15].

## Neugeborene

- Die Plasmaproteinbindung beträgt 62%. Das Verteilungsvolumen, die Plasmahalbwertszeit (17 Std.!) sowie die Gesamtplasmaclearance sind gegenüber Erwachsenen erhöht [3,16].
- In einer Kinetikuntersuchung erhielten Neugeborene im Alter von 3-47 Std. 10.5 µg/kg Fentanyl i.v für 1 Std., gefolgt von 1.5 µg/kg/Std. für durchschnittlich 58 Std. Die Plasmakonzentration nach 2 Std. betrug 1.4 ± 0.7 ng/ml; die Plasmagleichgewichtskonzentration war nach 24-48 Std. erreicht und betrug 2.5 ± 1.0 ng/ml, die Gesamtplasmaclearance betrug 11.5 ± 4.0 ml/min/kg [17].

## Anwendung

- Allgemein: Fentanyl wird zur Behandlung starker Schmerzen eingesetzt: Intravenös zur Anästhesie, oral (in Form von Bukkal-, Lutsch- und Sublingualtabletten) bei Tumorpatienten, sowie transdermal vorzugsweise bei prolongierten Schmerzen.
- Geburtshilfe: Fentanyl wird bei Geburtsschmerzen eingesetzt. Fentanyl i.v. soll gemäss eines Cochrane Reviews eine signifikant bessere Schmerzlinderung und einen geringeren sedierenden Effekt aufweisen als Pethidin i.v. [18]; die i.v. Gabe wird auch in Form der Patientinnen kontrollierten Analgesie (PCA) appliziert [19]. Fentanyl sub partu kann zudem für die Epiduralanästhesie (EDA), teilweise in Form der Patientinnen kontrollierten Epiduralanalgesie (PCEA) verwendet werden. Die PCEA mit Fentanyl bringt die Vorteile der Selbstkontrolle (Dosisreduktion) und positiven Wahrnehmung der Geburt [8]. Bei einer Kombinationsbehandlung ist die Kombination von Ropivacain und Fentanyl (0.1%: 0.0002%) derjenigen von Bupivacain und Fentanyl aufgrund der geringeren Inzidenz von motorischen Blockaden vorzuziehen [20-22].

## Dosierung

### Allgemein

Oral (Bukkal-, Lutsch- oder Sublingualtabletten)

- Initialdosis von 100 µg (bukkal, sublingual) bzw. 200 µg (Lutschtablette). Die Dosis kann nach 15-30 Min. schrittweise solange erhöht werden, bis keine Durchbruchschmerzen mehr vorhanden sind [3].

Parenteral

- Prämedikation: 30-60 Min. vor Operationsbeginn i.m. 50-100 µg
- Dauerinfusion i.v.: 2.7-18.0 µg/kg/Std. [3].

Transdermal (Pflaster)

- Die Initialdosis wird anhand der oralen äquianalgetischen Morphindosis der vergangenen 24 Std. berechnet; sie wird für die ersten 3 Tage beibehalten. Die Titration erfolgt in Schritten von 12 µg/Std. oder 25 µg/Std., Pflasterwechsel alle 3 Tage [3].

**Schwangere** (Geburtsschmerzen)

- Intravenös: 50-100 µg/Std. [8]
- Als PCA: Bolus 25-50 µg/Std., Infusion 0.25 µg/kg/Std. [18]

### Zu beachten

Der µ-Opioid Rezeptor wird durch das µ-Opioid Rezeptor-Gen (OPRM1) kodiert. Bei Personen mit einem OPRM1 G118 Polymorphismus (11% der Bevölkerung) ist es in Position 118 zu einem Austausch von Adenin gegen Guanin gekommen. Träger dieses Enzyms zeigen einen erniedrigten Effekt bei Opioiden und benötigen postoperativ höhere Opioidmengen. Dies wurde auch bei Frauen mit dem G-Allel und einer i.v. Fentanyl PCA nach Kaiserschnitt gezeigt [23].

### Neugeborene

- Einzeldosis: 10 µg/kg alle 4-6 Std.
- Infusion i.v.: 2-3 µg/kg/Std.
- CAVE: Atemdepression

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Schwangerschaftsunspezifisch (Stand Nov. 2018)

© 2019 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

- Allgemeine ZNS-Depression bei Überdosierung; Gegenmassnahmen: Sauerstoff im Falle von Hypoventilation oder Apnoe; Naloxon (Antagonist) bei Atemdepression und ein Muskelrelaxans im Falle von Muskelrigidität
- Sehr häufig: Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Obstipation, Somnolenz und Schwindel.
- Häufig: Mundtrockenheit, Schwitzen, Pruritus, Verwirrtheit, Depressionen, Angstzustände, Halluzinationen, Muskelrigidität, Hypertonie, Anorexie,
- Gelegentlich: Atemdepression, Atemnot, Hypotonie, Bradykardie, Krampfanfälle, Euphorie
- Selten: Apnoe Hypoventilation, Miosis [2,3,8]

### **Schwangere**

- Atemdepression, Sedation, Nausea, Erbrechen, Schwindel, Euphorie, Obstipation, Harnretention, veränderte Schmerzempfindung bei der Geburt [9].

### **Embryo**

- Das Fehlbildungsrisiko bei Opiaten inkl. Fentanyl (v.a. Septumdefekte) wird nach Verabreichung im 1. Trimenon als erhöht eingestuft [24].

### **Fetus**

- Kurzzeitiges Aussetzen der fetalen Atmung. Kurzfristig reduzierte fetale Herzfrequenz inkl. pseudosinusoidal fetalem Herzfrequenzmuster [8].
- Reduzierte Körperbewegungen zwischen den Wehen.
- Effekt und Nebenwirkungen von Fentanyl auf den Feten in der aktiven Phase der Entbindung sind unabhängig von der Applikationsart (PCA bzw. i.v.) [25].

### **Neugeborene**

- Atemdepression und schleichende neurologische Verhaltensänderungen [8]; in einer grösseren Metaanalyse mit 21 Studien konnten diese Effekte nicht bestätigt werden [26].

### **Gestillter Säugling**

- Grundsätzlich wie bei allen Opiaten/Opioiden: Saugschwierigkeiten, Brustverweigerung, Unruhe und vermehrtes Aufstossen [27]. Die Effekte sind konzentrationsabhängig, im Vergleich zu Pethidin geringer und 6 Wo post partum ist das Stillverhalten unabhängig vom verabreichten Analgetikum in keiner Form mehr beeinträchtigt [28,29].

### **Kontraindikationen**

- MAO-Inhibitoren sollten 14 Tage vor Fentanyl-Applikation wegen Serotonin-Syndrom (Hypertonie, Tremor, Ataxie, Tachykardie, Mydriasis, Halluzinationen, Verwirrtheit, Unruhe, Nausea, Schwitzen, Flush, Diarrhoe) abgesetzt werden
- Ateminsuffizienz und schwere obstruktive Lungenerkrankungen
- Bekannte Unverträglichkeit gegenüber Opiaten/Opioiden

### **Interaktionen**

- Inhibitoren von CYP3A4 (z.B. Makrolide, Azol-Antimykotika, HIV-Proteasehemmer, Grapefruit): Anstieg der Fentanyl-Plasmakonzentrationen, verstärkte Atemdepression
- Induktoren von CYP3A4 (z.B. Rifampicin, Johanniskraut): Verminderte Fentanylwirkung
- Midazolam (i.v.): Verringerte Plasmaclearance von Midazolam

- Zentral wirksame Pharmaka (Opioide, Beruhigungsmittel, Schlafmittel, Narkotika, Neuroleptika, Muskelrelaxantien, Antihistaminika, Alkohol): Sedierung, verstärkte Atemdepression [3].

## Empfehlungen

### Fachorganisationen

- **Embryotox:** Fentanyl darf in allen Phasen der Schwangerschaft und in der Stillzeit (Widerspruch zur Fachinformation!) gegeben werden. Bei Verabreichung kurz vor der Entbindung kann es zu einer Atemdepression beim Neugeborenen kommen. In der Stillzeit nur kurzfristige Anwendung, aufgrund von Apnoeigung des Kindes [16].
- **Motherisk Program, Toronto:** Opioide sollten vor allem in höheren Dosen und in der Spätschwangerschaft nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Das Neugeborene sollte aufgrund von möglichen Entzugssymptomen unter Beobachtung stehen [30].

Nicht verfügbar: AAP, ACOG, CFPC, DGGG, FDA, OEGGG, SGGG, SOGC

### Empfehlungen der SAPP

**Der Einsatz von Fentanyl soll perikonzeptionell und zu Beginn der Schwangerschaft wie alle Opiate/Opioide aufgrund eines erhöhten Fehlbildungsrisikos möglichst vermieden werden und in der weiteren Schwangerschaft inkl. Peripartum nur kurzzeitig erfolgen. Fetale Atemdepression beachten. Nach der unmittelbaren postpartalen Phase soll in der Stillzeit Fentanyl aufgrund der möglichen Atemdepression des gestillten Neugeborenen nicht eingesetzt werden.**

## Literatur

### Cochrane Database Review

[18] Ullman R, Smith LA, Burns E, Mori R, Dowswell T. Parenteral opioids for maternal pain management in labour (Review). Cochrane Database Syst Rev 2010 Sept 8;(9):CD007396.

### Metaanalysen und Systematische Reviews

[20] Guo S, Li B, Gao C, Tian Y. Epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl versus ropivacaine and fentanyl for pain relief in labor: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2015; 94(23): e880

[21] Li B, Wang H, Gao C. Bupivacaine in combination with fentanyl or sufentanil in epidural/intrathecal analgesia for labor: a meta-analysis. J Clin Pharmacol 2015 55:584-91.

[22] Li Y, Hu C, Fan Y, Wang H, Xu H. Epidural analgesia with amide local anesthetics, bupivacaine, and ropivacaine in combination with fentanyl for labor pain relief: a meta-analysis. Med Sci Monit 2015; 21:921-8.

[23] Song Z, Du B, Wang K, Shi X. Effects of OPRM1 A118G polymorphism on epidural analgesia with fentanyl during labor: a meta-analysis. Genet Test Mol Biomarkers 2013;17:743-9.

[24] Lind JN, Interrante JD, Ailes EC, Gilboa SM, Khan S, Frey MT, Dawson AL, Honein MA, Dowling NF, Razzaghi H, Creanga AA, Broussard CS. Maternal use of opioids during pregnancy and congenital malformations: A systematic review. Pediatrics 2017;139(6).Pii: e20164131

[26] Wang K, Cao L, Deng Q, Sun LQ, Gu TY, Song J, Qi DY. The effects of epidural/spinal opioids in labour analgesia on neonatal outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Can J Anaesth 2014;61:695-709.

### Randomisierte Studien (RCT)

[15] Goma HM, Said RN, El-Ela AM. Study of the newborn feeding behaviors and fentanyl concentration in colostrum after an analgesic dose of epidural and intravenous fentanyl in cesarean section. Saudi Med J 2008;29:678-82.

© 2019 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

- [25] Rayburn WF, Smith CV, Leuschen MP, Hoffman KA, Flores CS. Comparison of patient-controlled and nurse-administered analgesia using intravenous fentanyl during labor. *Anesthesiol Rev* 1991;18:31-6.
- [27] Beilin Y, Bodian CA, Weiser J, Hossain S, Arnold I, Feierman DE, Martin G, Holzman I. Effect of labor epidural analgesia with and without fentanyl on infant breast-feeding: a prospective, randomized, double-blind study. *Anesthesiology* 2005;103:1211-7.
- [28] Lee AI, McCarthy RJ, Toledo P, Jones MJ, White N, Wong CA. Epidural labor analgesia-fentanyl dose and breastfeeding success: A randomized clinical trial. *Anesthesiology* 2017;127: 614-24.
- [29] Fleet J, Belan I, Jones MJ, Ullah S, Cyna AM. A comparison of fentanyl with pethidine for pain relief during childbirth: a randomised controlled trial. *BJOG* 2015;122: 983-92.

### Pharmakokinetik

- [5] Mercadante S. Oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough pain treatment in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:873-8.
- [6] Labroo RB, Paine MF, Thummel KE, Kharasch ED. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions. *Drug Metab Dispos* 1997;25:1072-80.
- [7] Peng PW, Sandler AN. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology* 1999;90:576-99.
- [9] Moisés EC, de Barros Duarte L, de Carvalho Cavalli R, Lanchote VL, Duarte G, da Cunha SP. Pharmacokinetics and transplacental distribution of fentanyl in epidural anesthesia for normal pregnant women. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:517-22. [11] de Barros Duarte L, Moisés EC, Carvalho Cavalli R, Lanchote VL, Duarte G, da Cunha SP. Distribution of fentanyl in the placental intervillous space and in the different maternal and fetal compartments in term pregnant women. *Eur J Clin Pharmacol* 2009 65(4): 803-8.
- [10] Cooper J, Jauniaux E, Gulbis B, Quick D, Bromley L. Placental transfer of fentanyl in early human pregnancy and its detection in fetal brain. *Br J Anaesth* 1999;82:929-31.
- [12] Steer PL, Biddle CJ, Marley WS, Lantz RK, Sulik PL. Concentration of fentanyl in colostrum after an analgesic dose. *Can J Anaesth* 1992;39:231-5.
- [13] Nitsun M, Szokol JW, Saleh HJ, Murphy GS, Vender JS, Luong L, Raikoff K, Avram MJ. Pharmacokinetics of midazolam, propofol, and fentanyl transfer to human breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:549-57.
- [17] Saarenmaa E, Neuvonen PJ, Fellman V. Gestational age and birth weight effects on plasma clearance of fentanyl in newborn infants. *J Pediatr* 2000;136:767-70.

### Fallbeispiel

- [14] Cohen RS. Fentanyl transdermal analgesia during pregnancy and lactation. *J Hum Lact* 2009;25:359-61.

### Reviews

- [1] Davis MP. Fentanyl for breakthrough pain: a systematic review. *Expert Rev Neurother* 2011;11:1197-216.
- [2] Muijsers RB, Wagstaff AJ. Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. *Drugs* 2001;61:2289-307.
- [8] Anderson D. A review of systemic opioids commonly used for labor pain relief. *J Midwifery Womens Health* 2011;56:222-39.

### Retrospektive Analyse

- [19] Hosokawa Y, Morisaki H, Nakatsuka I, Hashiguchi S, Miyakoshi K, Tanaka M, Yoshimura Y, Takeda J. Retrospective evaluation of intravenous fentanyl patient-controlled analgesia during labor. *J Anesth* 2012; 26: 219-24.

### Fachinformationen

- [3] Arzneimittelkompendium der Schweiz. <https://compendium.ch>; [swissmedicinfo.ch](https://www.swissmedicinfo.ch)
- [4] LactMed. Drug and Lactation Database  
<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>
- [16] <https://www.embryotox.de>

### Empfehlungen

© 2019 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

[30] Motherisk Program, Toronto: Babb M, Koren G, Einarsen A. Treating pain during pregnancy. Can Fam Physician 2010;56:25-7.

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

**Datum**

18.7.2019 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): KF, AB, RK