Lorazepam

Charakterisierung

IUPAC (englisch): 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-one
Summenformel: C15H10Cl2N2O2
Molekulargewicht: 321.16 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Benzodiazepin-Derivat Durchschlafmittel, Sedativum [1,2].

Wirkungsweise

Wie alle Benzodiazepine verstärkt Lorazepam allosterisch die Bindung und Wirkung von GABA und wirkt somit beruhigend, schlafanstossend, anxiolytisch und antikonvulsiv [2].

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Nach oraler Applikation wird Lorazepam zu 89-95% absorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen C_{max} werden nach einer t_{max} von 0.67-2.50 Stunden erreicht [3,4,5]. In einer randomisierten, Doppel-Blindstudie an 12 gesunden Freiwilligen variierte C_{max} dosisabhängig zwischen 27.6 und 33.4 ng/ml (Einzeldosis von 2 mg) bzw. zwischen 48.0 und 61.0 ng/ml (Einzeldosis von 4 mg) [3,5,6]. Nach oraler Applikation besteht im Vergleich zur intramuskulären Verabreichung (Oberarm) eine Verzögerung der Absorption um 15-17 Min. [5]. *Distribution:* Lorazepam wird zu etwa 90-93% an Plasmaproteine (Albumin) gebunden. Für das Verteilungsvolumen von Lorazepam finden sich Angaben im Bereich von 0.84 bis 1.63 l/kg [3,4] bzw. 15.43 l/kg für die ungebundene Fraktion [7]) mit signifikant tieferen Werten bei älteren als bei jüngeren Menschen [5,8]. *Metabolismus:* Lorazepam wird grösstenteils durch Konjugation an die Glukuronsäure zum phenolischen 3-O-Glukuronid umgewandelt, einem pharmakologisch inaktiven Metaboliten. Es konnte zudem eine geringe Anzahl unbedeutender Metaboliten identifiziert werden, unter anderem mindestens zwei Quinazoline-Derivate und ein oder mehrere Dihydroxy-Derivate [4]. *Elimination:* Mehr als 80% der Dosis werden als Lorazepamglukuronid renal eliminiert; unverändert erscheinen weniger als 0.5% der Dosis im Urin [5]. Die Eliminationshalbwertszeit von Lorazepam wird mit 11-17 Std. (28 Stunden für die ungebundene Fraktion) angegeben. Lorazepam zählt daher zu den mittellang wirksamen Benzodiazepinen. Die totale Plasmaclearance variiert zwischen 0.75 und 1.3 ml/min/kg (7.68 ml/min/kg für ungebundenes Lorazepam) [3,4,8]; ältere Menschen haben signifikant tiefere Werte als jüngere [5,8].
Lorazepam soll einem ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf (EHK) unterliegen: Die Glukuronsäurekonjugate werden nach der Ausscheidung über die Galle in tieferliegenden Dünndarmabschnitten oder im Dickdarm durch Glukuronidasen in die Ausgangssubstanzen gespalten, reabsorbiert und somit dem Organismus erneut zugeführt [9]. Gewisse Medikamente können den EHK unterbrechen und führen dadurch zu einer erhöhten Lorazepam-Clearance (siehe “Interaktionen“) [7,9,10].

Schwangerschaft

Im Vergleich zu Nichtschwangeren sind bei Schwangeren das Verteilungsvolumen und die totale Clearance höher und die Eliminationshalbwertszeit tiefer: In einer Studie mit 10 gesunden Gebärenden wurde ein Verteilungsvolumen von 1.91-2.75 l/kg

© 2015 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.

(durchschnittliches Gewicht vor der Geburt 76.8 kg), eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von 10.4 Stunden und eine totale Clearance von 2.34-2.88 ml/min/kg festgestellt. 45% der Dosis wurden als Lorazepamglukuronid im Urin wiedergefunden, 0.29% als unverändertes Lorazepam [11]. Nach intramuskulärer bzw. oraler Applikation bei der Schwangeren (2.0 bzw. 2.5 mg) wurden im Nabelschnurblut und im Fruchtwasser sowohl die unkonjugierte als auch die konjugierte Form von Lorazepam gefunden [12,13].

Neugeborene

Sehr ungenaue Angaben liegen vor zur Proteinbindung: In einer Untersuchung mit 4 Neugeborenen am Termin, deren Mütter Lorazepam i.m. 2.0 mg oder oral 2.5 mg während der Geburt erhielten (keine weiteren Details), wurde der nicht an Plasmaproteine gebundene Anteil von Lorazepam im Nabelschnurblut mit 20.8% und im mütterlichen Blut mit 14.0% bestimmt [12].

Unterschiedliche Daten finden sich zur Glukuronidierung bei Neugeborenen; u.a. sind sie von folgenden Faktoren abhängig: 1. Gestationsalter: Termingeborene Neugeborene und noch ausgeprägter Frühgeborene von Müttern, die bis zur Entbindung mit Lorazepam behandelt wurden, konjugieren Lorazepam langsamer als die Mutter; bei termingeborenen Neugeborenen können Lorazepamkonjugate im Urin noch 9 Tage, bei Frühgeborenen 11 Tage nach der Geburt detektiert werden [14,15]. 2. Mütterliche Behandlungsdauer: Nach kurzzeitiger (i.v.) Behandlung liegt das Verhältnis von konjugiertem zu unkonjugiertem Lorazepam im Nabelschnurblut unter 1, nach längerer Behandlung (>24 Std.) nimmt der Anteil an konjugiertem Lorazepam zu; im mütterlichen Plasma liegt der Anteil an Konjugaten unabhängig von der Behandlungszeit immer >1 [14,15]. 3. Zeitdauer der Probensammlung: Eine Fall-Kontrollstudie zeigt, dass die Glukuronidierung über einen längeren Zeitraum bestimmt (24-48 Std nach Applikation) beim Neugeborenen (Termingeborene; Nabelschnurblut) quantitativ ähnlich ist wie bei der Mutter: Nach einer intravenösen einmaligen Dosis von 2.5 mg sub partu an die Mutter betrug die Konzentration von Lorazepam (Annahme: Gesamtkonzentration) 24 und 48 Stunden nach der Entbindung im mütterlichen Plasma 17.0 bzw. 12.5 ng/ml; im Plasma des Neugeborenen waren die Werte ähnlich (17.6 bzw. 13.4 ng/ml). Wurde die Dosis schon am Anfang der Geburt bzw. beim Auftreten der ersten Wehen verabreicht, betrugen die Konzentrationen im mütterlichen Plasma 12.4 bzw. 7.8 ng/ml und im Plasma des Neugeborenen 13.3 bzw. 10.3 ng/ml [16].

Stillzeit

Systematische Kinetikdaten fehlen. Bei einer stillenden Mutter, die oral 2.5 mg Lorazepam zweimal täglich eingenommen hatte, enthielt die Muttermilch am fünften postpartalen Tag 12 µg/l unkonjugiertes und 35 µg/l konjugiertes Lorazepam. Das Neugeborene zeigte in der Beobachtungszeit keine Sedierung [15].

Anwendung

- Zur symptomatischen Behandlung von Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen oder bei organischen Erkrankungen (z.B. gastrointestinale Störungen).
- Als Zusatzbehandlung bei Depressionen und Schizophrenien.
- Als Kurzzeitbehandlung von angst- und spannungsbedingten Schlafstörungen und zur Sedierung vor diagnostischen und operativen Eingriffen [1].

© 2015 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.

Dosierung

- In der allgemeinen Praxis: Je nach Schweregrad der Symptomatik, der Dauer der Behandlung und entsprechend dem individuellen Bedarf 1 mg Lorazepam 2 bis 3mal täglich.
- In der Psychiatrie: 3 bis 7.5 mg Lorazepam pro Tag, verteilt auf 3 bis 4 Einzelgaben.
- Zur präoperativen Sedierung: 1-2 mg Lorazepam am Vorabend der Operation und/oder etwa 1-2 Stunden vor dem Eingriff.
- Bei Schlafstörungen: in der Regel 1 mg Lorazepam ½ Stunde vor dem Schlafengehen [1].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
Schwangerschaftsunspezifisch

- Aufgrund der zentraldämpfenden Wirkung kommt es zu Müdigkeit, zu Verminderung der psychomotorischen Leistung und Sehfunktion, Depression, Schwindel und Muskelschwäche.
- Lorazepam kann anterograde Amnesie hervorrufen.
- Bei längerer Einnahme, hoher Dosierung und prädisponierten Patienten besteht ein Abhängigkeitsrisiko.
- In normalen therapeutischen Dosen hat Lorazepam nur minimale Wirkungen auf das kardiovaskuläre und respiratorische System des gesunden Menschen [1,17, 18].

Schwangerschaft

In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 2149 Schwangeren, welche mit Benzodiazepinen (BDZ) und Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen (hypnotic benzodiazepine receptor agonists, HBRA) therapiert wurden, und einer Kontrollgruppe von 859'455 nicht behandelten Schwangeren, konnte eine statistisch signifikante Erhöhung an Frühgeburten festgestellt werden, sowohl nach Exposition in der Frühschwangerschaft (OR 1.48 [CI 95% 1.26-1.75]), als auch nach Exposition in der Spätschwangerschaft (OR 2.57 [CI 95% 1.92-3.43]) (Anmerkung: aus den Daten geht nicht hervor, ob diese Frauen wegen Frühgeburtsbestreben eine Therapie mit BZD oder HBRA verordnet erhielten). Bei Termingeburten konnte zudem ein erhöhtes Risiko für Kaiserschnitt gezeigt werden (OR = 1.53 [CI 95% 1.36-1.73]). Es scheint kein signifikant erhöhtes Risiko für Präeklampsie oder vaginale Blutungen zu geben: OR = 1.04 [CI 95% 0.83-1.31] bzw. OR = 1.17 [CI 95% 0.83-1.66] [19].

Fetus/Neugeborene

BZD und HBRA scheinen kein erhöhtes teratogenes Potential zu haben: Aus einer 20 Jahre dauernden Kohortenerhebung (1990-2010) bei Schwangeren in UK geht kein erhöhtes Risiko für schwere (major) malformations nach Benzodiazepineinnahme der Mutter im ersten Trimenon hervor [20] (Evidenzlevel IIa). Die OR für alle Arten von Fehlbildungen (unter Ausschluss einer epileptischen Grundtherapie) betrug in einer im Jahre 2007 publizierten Kohortenstudie 1.10 [0.90-1.35] [21]. Eine ältere Metaanalyse, welche die Resultate von verschiedenen Kohortenstudien zusammenfasst, zeigte kein signifikant erhöhtes Risiko für major Fehlbildungen (OR = 1.19 [CI 95% 0.34-4.15]), obschon einzelne miteinbezogene Fall-Kontrollstudien ein erhöhtes Risiko für Lippenkiefergaumenspalten und kardiale Fehlbildungen beinhalten [22] (Evidenzlevel Ia). Eine retrospektive Studie mit 13703 fehlgebildeten Neugeborenen, von deren Mütter n=262 mit Benzodiazepinen behandelt wurden, stellte ein signifikant erhöhtes Risiko einer Analatresie fest, wenn die Mütter im ersten Trimester mit

© 2015 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.

Lorazepam therapiert wurden: OR = 22.53 [CI 95% 2.43-209.21, p = 0.0061] [23]. In der oben erwähnten Kohortenstudie [21] war nach Exposition in der frühen Schwangerschaft das Risiko für den Fetus erhöht, mit einer Hypoglykämie geboren zu werden; nach Exposition in der Spätschwangerschaft waren Atemfunktionsstörungen häufiger. Es bestand zudem ein erhöhtes Risiko für ein erniedrigtes Geburtsgewicht (Exposition in Frühschwangerschaft: OR = 1.30 [CI 95% 1.06-1.59]; in der Spätschwangerschaft: OR = 1.89 [CI 95% 1.29-2.76]) [21] (Evidenzlevel IIa).
Neben major Fehlbildungen und einem gestörten Schwangerschaftsverlauf bleibt die Frage offen, welche Folgen eine mütterliche BZD Einnahme auf die Entwicklung des fetalen Hirns hat. Untersuchungen an Mäusen weisen auf die Gefahr einer gestörten corticalen Neuronenbildung hin [24]; beim Menschen sind solche Nachweise schwer zu erbringen.

Postpartale Phase

Frühgeborene, deren Mütter wegen Hypertonie mit Lorazepam (oral oder i.v.) behandelt wurden, zeigten häufiger tiefe Apgar Scores (<6 bei 1 Min), einen Bedarf an Intubations- und Ventilationsmassnahmen und Trinkschwäche, wenn die Lorazepam-Nabelschnurkonzentrationen über 45 ng/ml lagen. Diese Befunde waren unabhängig von der mütterlichen Lorazepam-Applikationsart (oral oder intravenös). Bei Termingeborenen zeigte die orale mütterliche Therapie mit Lorazepam (2-7.5 mg/d; 2 Tage) ausser einem leicht verzögerten Beginn des Trinkens an der Brust keinen anderen Effekt; die intravenöse Therapie (8 mg in 500 ml Glukose; Infusionsgeschwindigkeit nicht bekannt) führte jedoch auch bei Termingeborenen zu erniedrigten Apgar Scores und einem vermehrtem Einsatz von Intubations- und Ventilationsmassnahmen [15].

Stillzeit/gestillte Kinder

Bisher ist ein Fall mit einem Neugeborenen beschrieben, bei dem die mit der Muttermilch aufgenommene Dosis als gering eingestuft wird und das gestillte Kind keine Sedierungserscheinungen gezeigt hat [15] (siehe Kinetik).

Interaktionen

- Da Lorazepam keinen Einfluss auf das Cytochrom-P450-System hat, interagiert es nicht mit Wirksubstanzen, welche über dieses System metabolisiert werden.
- Die gleichzeitige Einnahme mit Alkohol bewirkt eine Potenzierung des sedativen Effekts.
- Es besteht die Möglichkeit einer Potenzierung der zentraldämpfenden Wirkung und einem erhöhtem Risiko einer Atemdepression bei gleichzeitiger Einnahme von Antipsychotika (Neuroleptika, z.B. Clozapin), Hypnotika, Barbituraten, Anxiolytika/Sedativa, Antidepressiva, Antiepileptika (z.B. Valproinsäure), Betäubungsmitteln, Anästhetika, Muskelrelaxantien und Antihistaminika mit sedierender Wirkung [1,18].
- Die gleichzeitige Einnahme von Lorazepam mit Neomycin und Cholestyramin führt zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs von Lorazepam und dadurch zu einer erhöhten Lorazepam-Clearance [7].

Kontraindikationen

- Schwere respiratorische Insuffizienz [17].
- Myasthenia gravis, spinale und zerebellare Ataxien, Schlafapnoesyndrom, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, Schock, Koma, Kollapszustände, Medikamenten-, Alkohol-, und Drogenabhängigkeit.

© 2015 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.

- Akute Vergiftung mit Alkohol, Schlafmitteln, Schmerzmitteln und Psychopharmaka.
- Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepine [1,18].

Empfehlungen
Fachgesellschaften

- **American Academy of Pediatrics (AAP):** Keine Angaben/Empfehlungen zu Schwangerschaft. Ein Bericht wurde veröffentlicht, in dem bei Neugeborenen Fälle von Neurotoxizität nach intravenöser Gabe von Lorazepam zur Sedierung der Neugeborenen dokumentiert sind [25, 26] (Evidenzlevel III).
- **Society of Gynaecologists and Obstetricians of Canada (SOGC):** Clinical Practice Guide, Substance use in pregnancy. Management of withdrawal from alcohol during pregnancy: "Use lorazepam 2–4 mg sl/po q2–4h prn during labour" (q2-4h: alle 2-4 Std; prn: pro re nata, d.h. wenn nötig) [27].

Fachorganisationen

- **Embryotox:** Schwangerschaft: „Bei strenger Indikationsstellung Einsatz zur Sedierung möglich. Lorazepam sollte nur kurzzeitig verordnet werden (Suchtgefahr); ggf. Notwendigkeit einer antidepressiven Therapie bzw. anderer schlafanstoßender Medikamente prüfen. Dauertherapie im letzten Trimenon, z. B. als Zusatzmedikation zur Wehenhemmung oder Behandlung am Geburtstermin wegen möglicher neonataler Komplikationen besonders kritisch prüfen." Stillzeit: „Stillen unter Monotherapie bzw. moderater Dosierung bei guter Beobachtung des Kindes akzeptabel. In der Regel sollte eine Alternative für die Behandlung von Ängsten gesucht werden, z.B. Antidepressiva (z.B. SSRI) und Psychotherapie" [28].

Es liegen keine Empfehlungen vor von:
ACOG, DGGG, OEGGG, RCOG, SGGG

Empfehlung der SAPP
Lorazepam kann während der Schwangerschaft zur Sedierung unter strenger Indikationsstellung und regelmässiger Kontrolle der Fetometrie eingesetzt werden; eine Langzeittherapie und hohe Dosierungen sollten vermieden werden. Während der Stillzeit ist Lorazepam aufgrund fehlender Daten nicht Mittel der Wahl; eine Therapie mit Lorazepam in der Stillzeit ist nur kurzzeitig mit Dosierungen im normal-therapeutischen Bereich und unter Beobachtung des gestillten Kindes (Sedierung, Trinkverhalten) zu empfehlen.

Literatur

Metaanalyse
[22] Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JMR, Power JDB, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. BMJ 1998;317:839-43.

Retrospektive Kohortenstudien
[19] Wikner BN, Stiller C-O, Källén B, Asker CH. Use of benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: maternal characteristics. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007;16:988-94.
[20] Ban L, West J, Gibson JE, Fiaschi L, Sokal R, Doyle P, Hubbard R, Smeeth L, Tata LJ. First trimester exposure to anxiolytic and hypnotic drugs and the risks of major congenital anomalies: a United Kingdom population-based cohort study. PLoS One 2014;9:e100996

© 2015 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.

[21] Wikner BN, Stiller C-O, Bergmann U, Asker CH, Källén B. Use of benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007;16:1203-10.
[23] Bonnot O, Vollset S-E, Godet P-F, d'Amato T, Dalery J, Robert E. Exposition in utero au lorazépam et atrésie anale: signal épidémiologique. Éncephale 2003;29:553-9.

Fallbeispiel

[26] Cronin CMG. Neurotoxicity of lorazepam in a premature infant. Pediatrics 1992;89:1129.

Pharmakokinetik

[3] Ellinwood EH Jr, Heatherly DG, Nikaido AM, Bjornsson TD, Kilts C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of lorazepam, alprazolam and diazepam. Psychopharmacology (Berl) 1985;86:392-9.
[4] Greenblatt DJ. Clinical pharmacokinetics of oxazepam and lorazepam. Clin Pharmacokinet 1981;6:89-105.
[5] Greenblatt DJ, Shader RI, Franke K, MacLaughlin DS, Harmatz JS, Allen MD, Werner A, Woo E. Pharmacokinetics and bioavailability of intravenous, intramuscular, and oral lorazepam in humans. J Pharm Sci 1979;68:57-63.
[6] Blin O, Jacquet A, Callamand S, Jouve E, Habib M, Gayraud D, Durand A, Bruguerolle B, Pisano P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of mnesic effects of lorazepam in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1999;48:510–2.
[7] Chaudhary A, Lane RA, Woo D, Herman RJ. Multiple-dose lorazepam kinetics: shuttling of lorazepam glucuronide between the circulation and the gut during day- and night-time dosing intervals in response to feeding. J Pharmacol Exp Ther 1993;267:1034-8.
[8] Greenblatt DJ, Allen MD, Locniskar A, Harmatz JS, Shader RI. Lorazepam kinetics in the elderly. Clin Pharmacol Ther 1979;26:103-13.
[9] Herman RJ, Duc Van J, Szakacs CBN. Disposition of lorazepam in human beings: enterohepatic recirculation and first-pass effect. Clin Pharmacol Ther 1989;46:18-25.
[10] Herman RJ, Chaudhary A, Szakacs CB. Disposition of lorazepam in Gilbert's syndrome: effects of fasting, feeding, and enterohepatic circulation. J Clin Pharmacol 1994;34:978-84.
[11] Papini O, Pereira da Cunha S, Do Carmo da Silva Mathes A, Bertucci C, Dantas Mois EC, De Barros Duarte L, De Carvalho Cavalli R, Lanchote VL. Kinetic disposition of lorazepam with focus on the glucuronidation capacity, transplacental transfer in parturients and racemization in biological samples. J Pharma Biomed Anal 2006;40:397-403.
[12] Kanto JH, Aaltonen L, Liukko P, Mäenpää K. Transfer of lorazepam and its conjugate across the human placenta. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 1980;47:130-4.
[13] Kanto JH. Use of Benzodiazepines during pregnancy, labour and lactation, with particular reference to pharmacokinetic considerations. Drugs 1982;23:354-80.
[14] Cummings AJ, Whitelaw AGL. A study of conjugation and drug elimination in the human neonate. Br J Clin Pharmacol 1981;12:511-5.
[15] Whitelaw AGL, Cummings AJ, McFadyen. Effect of maternal lorazepam on the neonate. Br Med J (Cli Res Ed) 1981;282:1106-8.
[16] McBride RJ, Dundee JW, Moore J, Toner W, Howard PJ. A study of the plasma concentrations of lorazepam in mother and neonate. Br J Anaesth 1979;51:971-8.

Nicht humane Studien

[24] Haas M, Qu Z, Kim TH, Vargas E, Campbell K, Petrou S, Tan SS, Reid CA, Heng J. Perturbations in cortical development and neuronal network excitability arising from prenatal exposure to benzodiazepines in mice. Eur J Neurosci 2013;37:1584-93.

Review

[17] Ameer B, Greenblatt DJ. Lorazepam: A review of its clinical pharmacological properties and therapeutic uses. Drugs 1981;21:161-200.

Fachinformationen

[1] Arzneimittelinformation der Schweiz. https:// compendium.ch; www.swissmedicinfo.ch

© 2015 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.

Fachbücher
[2] Lüllmann H, Mohr K, Lutz H. Taschenatlas Pharmakologie; 6. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2008.
[18] Framm J, Anschütz M, Framm A, Heydel E, Mehrwald A, Schomaker G, Stranz D. Arzneimittelprofile für die Kitteltasche; 4. Auflage. Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart 2009.

Empfehlungen
[25] American Academy of Pediatrics (AAP): http://www.aap.org
[27] The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC): http://www.sogc.org
[28] Embryotox: http://www.embryotox.de

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
31.12.2015 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): NA, UM

© 2015 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.