

## Codein

### Charakterisierung

IUPAC (englisch): (5R,6S,9R,13S,14R)-3-Methoxy-17-methyl-4,5-epoxymorphin-7-en-6-ol

Summenformel: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>

Synonym: Methylmorphin

Molekulargewicht: 299.4 g/mol

Pharmakologische Wirkstoffklasse: Opiat-Antitussivum und -Analgetikum. Codein ist der 3-Monomethylether des Morphins und kommt neben Morphin, Noscapin und Papaverin zu 1-2% als weiterer Inhaltsstoff des Milchsaftes (Opium) der Kapseln des Schlafmohnes (*Papaver somniferum* L.) vor. Therapeutisch verwendetes Codein gewinnt man partialsynthetisch durch O-Methylierung von Morphin.

### Wirkungsweise

Codein ist ein schwacher Agonist am  $\mu$ -Opioid Rezeptor und hat deshalb eine zentral schmerzstillende Wirkung, diese ist aber bedeutend geringer als die von Morphin (etwa 10%). Es potenziert aber die Wirkung von Nichtopioid-Analgetika, weshalb es mit solchen gerne kombiniert wird (z.B. mit Paracetamol). Die antitussive Komponente ist jedoch ausgeprägt; Codein wird aus diesem Grund als Monosubstanz bei Hustenreiz erfolgreich verwendet. Die hustenreizlindernde Eigenschaft wird auf eine Hemmung des Hustenzentrums im Hirnstamm zurückgeführt. Als Opiat hat Codein beruhigende, euphorisierende, aphrodisierende und obstipierende Wirkungen (siehe UAW).

### Pharmakokinetik

#### Nichtschwangere

*Absorption:* Nach oraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit 30-40%. *Distribution:* Spitzenkonzentrationen im Plasma werden 1-2 Std. nach Applikation erreicht [1,2]; nach einer oralen Einzeldosis von 30 mg variieren sie zwischen 24 und 104 (Median 47)  $\mu\text{g/l}$  [3]. Die Proteinbindung von Codein beträgt 56%, die seines Metaboliten Codein-6-Glucuronid 34% [4]. *Metabolismus:* Codein wird in komplexem Umfang über 2 Wege metabolisiert: 1. über Morphin: Eine O-Demethylierung durch das Enzym CYP4502D6 (CYP2D6) führt zur Bildung von Morphin, das durch die Uridindiphosphat-abhängige Glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) weiter zu seinen Glucuroniden Morphin-3-Glucuronid (M3G) bzw. Morphin-6-Glucuronid (M6G = analgetisch wirksamer Metabolit) oder durch das Enzym CYP3A4 zu Normorphin metabolisiert wird. 2. über Codein: Eine Glucuronosyltransferase bildet aus Codein Codein-6-Glucuronid bzw. ein CYP3A4 über eine N-Demethylierung Norcodein. Der Morphinweg beinhaltet zwei genetische Polymorphismen beim Enzym CYP2D6. Bei der O-Demethylierung von Codein zu Morphin wird die AUC von Morphin für langsame Metabolisierer (poor Metabolizer, PM; 10% der weissen Bevölkerung) nach einer oralen Einzeldosis von 30 mg Codein mit 0.5, für normale Metabolisierer (extensive Metabolizer, EM; 50% der weissen Bevölkerung) mit 11 und für ultraschnelle Metabolisierer (ultrarapid Metabolizer, UM; 1.5-5% der weissen Bevölkerung) mit 16  $\text{h}\mu\text{g/l}$  angegeben ( $p < 0.02$  zwischen EM und UM); die entsprechenden Werte für M6G betragen 6.5, 63 und 87  $\text{h}\mu\text{g/l}$  [3]. Die Morphinexposition bei UM ist also etwa 1.5 mal höher als bei EM; entsprechend sollte die Dosis bei UM reduziert werden [3]. Ein weiterer Polymorphismus beinhaltet das Enzym UGT2B7; im Falle eines homozygoten Genotyps UGT2B7\*2 wird

vermehrt der hochaktive Metabolit M6G gebildet. *Elimination*: Codein wird zu circa 10% unverändert und in Form von Morphin- und Codein-Glucuroniden über die Nieren ausgeschieden.

### **Schwangerschaft**

In einem Modellierungsansatz mit 250 Schwangeren wurden nach Codein-Einnahme die Morphin-Konzentrationen im mütterlichen und fetalen Kompartiment bei 6, 12, 24 und 36 SSW berechnet. Bei UM berechnete sich eine über die ganze Schwangerschaft gemessene 1.8 fach höhere mittlere fetale Morphin-AUC, als bei EM, am ausgeprägtesten waren die Unterschiede im 1. Trimenon [5]. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse muss auch unter dem Aspekt der Pharmakodynamik beurteilt werden. Für die Wirkung beim Embryo/Feten ist die embryonale/fetale Ausprägung von Opioidrezeptoren entscheidend. Dazu sind nur ganz wenige Untersuchungen bekannt; sie deuten darauf hin, dass sie sich mit zunehmendem Gestationsalter ausbilden [6].

### **Stillzeit - Gestillte Neugeborene/Kinder**

- In einer kleinen nicht randomisierten Untersuchung an Wöchnerinnen mit einer oralen Codein-Dosis von 4x60 mg/Tag (!) und ihren termingeborenen Säuglingen variierte die Konzentration von Codein in der Muttermilch zwischen 33.8 und 314 ng/ml und die von Morphin zwischen 1.9 und 20.5 ng/ml (20-240 Min. nach Codein-Einnahme); die Konzentration im kindlichen Blut (1-4 Std. nach der Stillmahlzeit) variierte zwischen < 0.8 und 4.5 ng/ml für Codein bzw. < 0.5 und 2.2 ng/ml für Morphin (Methode: RIA; mehrere Milchproben derselben Mütter und mehrere Blutproben derselben Neugeborenen) [7].
- Im Jahre 1990 beschrieben Robieux et al. den Fall eines Neugeborenen, dessen Mutter eine unbekannte Dosis Morphin erhielt; die Morphinkonzentration in der Muttermilch (3 verschiedene Proben innerhalb von 2 Std. nach mütterlicher Einnahme abgenommen) variierte zwischen 10 und 100 ng/ml; im kindlichen Plasma betrug sie 4 ng/ml (Methode: HPLC) [8].
- Fallberichte zeigen, dass es bei stillenden Müttern und ihren Neugeborenen bzw. Kindern mit einer speziellen Situation eines genetischen Polymorphismus von CYP2D6 bzw. UGT2BT (Mutter und/oder Kind) zu extrem hohen Morphin- bzw. Morphin-6-Glucuronid Konzentrationen in der Muttermilch bzw. im Plasma des Kindes kommen kann. Die in diesem Zusammenhang beobachteten Intoxikationen sind unter „**UAW**“ beschrieben.
- Theoretische Experimente an einem Kinetikmodell bestätigen die Überlegungen zu den Intoxikationen hervorgerufen durch spezielle Polymorphismus-Situationen bei Mutter und gestilltem Kind [9,10].

### **Anwendung**

Codein wird in der Schwangerschaft als potentes Antitussivum kurzzeitig verwendet. In der unmittelbaren postoperativen Phase (Kaiserschnitt u.a.) wird Codein in Kombination mit Paracetamol v.a. in den USA und in Kanada verschrieben, in der Schweiz ist diese Kombination nicht Usus.

### **Dosierung**

Erwachsene: Bei Bedarf 1–3x25-50 mg pro 24 Stunden

Maximale Einzeldosis: 100 mg

Maximale Tagesdosis: 200 mg [11]

Spezielle Dosierungsempfehlungen für **Schwangere** liegen nicht vor.

Das Ausmass des individuellen Ansprechens auf Codein wird durch pharmakogenetische Unterschiede bei den Metabolisierungsenzymen stark beeinflusst. Neben

den genetischen Unterschieden spielen aber auch mütterliche Charakteristika und andere Faktoren (z.B. Alter, Ethnizität) eine Rolle, die somit die Dosierung respektive die Wirksamkeit beeinflussen [12].

## **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)**

### **Schwangerschaftsunspezifisch**

- Allergische Reaktionen, Histaminausschüttung, Juckreiz, tiefer Blutdruck, Hautreaktionen
- Typische Opiatnebenwirkungen: Nausea, Emesis, Obstipation, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Sedierung, Schlafstörungen, Kurzatmigkeit, Miosis, Abhängigkeit und Abstinenzerscheinungen. Diese Wirkungen können teilweise bei UM von Codein zu Morphin exzessiv sein (v.a. die sedierende Komponente). Interessanterweise zeigt Codein eine Miosis, die der unter Morphin ebenbürtig ist; bei PM von Codein zu Morphin könnte also auch mit einer verstärkten Miosis gerechnet werden [1,3].

### **Embryo/Fetus**

- Teratogene Effekte von Codein (Codeinsulfat 100mg/kg s.c.) bei der Maus wurden als „minor defects“ in Form einer verzögerten Ossifikation verschiedener Knochen beschrieben [13].
- In einer populationsbasierten Kohortenstudie aus den USA wurden bei 599'579 Mutter-Kind Paaren (Einlings-SS) Opioid Einnahmen im 1. Trimester definiert und nach kongenitalen Anomalien beim Kind im 1. Lebensjahr gesucht. Die Prävalenz war bei Opioid-Exponierten (Codein, Tramadol) leicht höher (2.8%) als bei Nicht-Opioid-Exponierten (2.0%) [14]. Die Zahlen bewegen sich innerhalb des Fehlbildungs-Grundrauschens.
- Auch in einer vorangehenden populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie ebenfalls aus den USA war die Opioid-Einnahme (nicht nur Codein) in der Frühschwangerschaft mit statistisch signifikant höheren Raten an Geburtsfehlern verbunden: Ventrikelseptumdefekte (OR 2.7; 95% CI: 1.1-6.3), atrioventrikuläre Septumdefekte (OR 2.0; 95% CI: 1.2-3.6), hypoplastische Linksherz-Syndrom (OR 2.4; 95% CI: 1.4-4.1), Spina bifida (OR 2.0; 95% CI: 1.3-3.2) und Bauchspalten (OR 1.8; 95% CI: 1.1-2.9) [15]. Auch eine Kohorten-Studie aus Israel (1999-2009) zeigte, dass eine Codein-Einnahme während des 1. Trimesters das Risiko für das Auftreten einer Spina bifida um das Vierfache erhöht (aOR 4.42; 95% CI: 1.60-12.23) [16].
- Ältere Studien z.B. die Kohorten-Studie aus dem Jahre 2011 (Norwegen) mit 2666 Frauen, welche während der Schwangerschaft Codein angewendet hatten, vs. 65316 Frauen ohne Codein-Exposition, konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen, weder für die Überlebensrate (OR 0.9; 95% CI: 0.6-1.5), noch für kongenitale Fehlbildungen (OR 0.9; 95% CI: 0.8-1.1). Die Anwendung von Codein im 3. Trimester war aber signifikant mit höheren Raten an notfallmässigem Kaiserschnitt ( $p < 0.0001$ ) und postpartalen Blutungen ( $p < 0.0001$ ) verbunden [17].

### **Neugeborene**

- Neonatales Opiat-/Opioidentzugssyndrom: Bei Neugeborenen, deren Mütter innerhalb der letzten 3 Monate vor der Entbindung Opiate/Opioiden eingenommen haben, geht die Schwere des Entzugssyndroms mit der Wirkstärke des Agonisten und seiner Halbwertszeit einher; für Codein zeigt sich dabei im Vergleich zu anderen Opiaten/Opioiden ein höchstens gleich hohes respektive häufiger signifikant geringeres relatives Risiko für ein Entzugssyndrom [18].

## Gestillte Neugeborene/Säuglinge

- Erste Fallberichte aus Kanada zu Beginn des 21. Jahrhunderts machten auf die Einnahme von Paracetamol mit Codein der stillenden Mutter [19-22] oder direkt des Neugeborenen [23] zur Analgesie und dem nachfolgenden Atemstillstand/Tod des Neugeborenen aufmerksam. Eine anschliessend initiierte Fall-Kontroll-Studie an 17 gestillten Neugeborenen in Kanada bestätigte den Zusammenhang zwischen mütterlicher Codein-Dosis und neonataler Intoxikation (v.a. ZNS-Dämpfung). Besonders gefährdet sind gestillte Kinder von Müttern, die UM sind für CYP2D6 und UGT2B7\*2/\*2 Allelträgerinnen [24].
- Eine retrospektive, populationsbasierte Kohorten-Studie in Kanada mit 7804 Müttern und einer Verschreibung von Codein-haltigen Präparaten in den 7 Tagen nach der Spitalentlassung vs. einer Kontrollgruppe zeigte, dass die Kinder der Mütter mit Codein-Verschreibung nicht häufiger rehospitalisiert werden mussten (HR 0.95; 95% CI: 0.81-1.11); es gab auch keine Assoziationen zwischen der mütterlichen Codein-Verschreibung und anderen unerwünschten Neugeborenenreaktionen [25].
- Andere Autoren haben aber zentralnervöse Störungen im Sinne von Sedierung oder ZNS-Dämpfung in bis zu 24% der Säuglinge beobachtet, wenn sie eine Codein-Exposition erfahren hatten. Mit Hilfe von Richtlinien, welche Mütter für ihre Codein-Einnahme erhielten, konnte diese Rate deutlich gesenkt werden [26].

## Kinder

- In einem Review, vom Mai 2012 mit Berichten von 27 Kindern  $\leq 12$  Jahren und einer Opioid-induzierten Atemdepression war in 8 Fällen eine Überdosierung nachweisbar, in 7 Fällen war der Ausgang fatal. Drei wichtige Erkenntnisse lassen sich daraus formulieren. Vorsicht ist geboten bei der Opioidgabe bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung, bei den ultrarapid Metabolizern (CYP2D6-Polymorphismus) und bei Patienten nach einer Tonsillektomie und/oder einer Schlafapnoe [27].

## Kontraindikationen

- Bekannte Überempfindlichkeit auf Opiate, Störungen der Atemfunktion.
- Bekannte Genotypen, die zu extensiven Morphin-Blutspiegeln führen: UM von Codein zu Morphin, homozygoter Genotyp UGT2B7\*2 (Genotypisierung ist notwendig!)
- Die Anwendung von Codein – sowohl als Analgetikum als auch als Antitussivum – ist bei Kindern unter 12 Jahren kontraindiziert. Ebenso bei Personen zwischen 12 bis 18 Jahren mit bekannten Atemwegserkrankungen. Die Zulassungsbehörden empfehlen, Codein nicht mehr an stillenden Müttern zu verwenden [11,28].

## Interaktionen

- Additive ZNS-dämpfende und atemdepressive Wirkung bei Kombination u.a. mit Alkohol, Anästhetika, Benzodiazepinen und zahlreichen Psychopharmaka [11].
- CYP2D6-Induktoren

## Empfehlungen

### Fachgesellschaften

- **Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland (AAGBI):** In Übereinstimmung mit der Academy of Breastfeeding Medicine (ABM): empfiehlt Nicht-Opioide als frist-line Therapie bei (postpartalen) Schmerzen von stillenden Müttern [28].

- **American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG):** Empfehlung zu Opiaten/Opioiden allgemein: «Breastfeeding should be encouraged in women who are stable on their opioid agonists, who are not using illicit drugs, and who have no other contraindications, such as human immunodeficiency virus (HIV) infection. Women should be counseled about the need to suspend breastfeeding in the event of relapse» [29].
- **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC):** Empfehlung zu Opiaten/Opioiden allgemein: «Pregnant women on opioid agonist treatment should be encouraged to breastfeed regardless of the maternal dose, in the absence of an absolute contraindication. Women with active substance use should be encouraged to discontinue alcohol or other drug use while breastfeeding, and the risks and benefits of breastfeeding versus breast milk exposure to substances should be discussed» [30].

#### Behörden

- **Food and Drug Administration (FDA):** Empfiehlt während der Codein-Einnahme auf das Stillen zu verzichten, weil die Mütter nicht wissen, ob sie die Substanz ultraschnell metabolisieren. Wird Codein eingenommen, wird dringend empfohlen, das Verhalten des gestillten Kindes zu beobachten [31].

#### Fachinformationen

- **Arzneimittelkompendium der Schweiz:** Codein ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren und stillenden Frauen kontraindiziert [11].
- **Embryotox:** Codein kann in der Schwangerschaft auch in Kombination mit Paracetamol verwendet werden; während der Stillzeit bei zwingender Indikation in antitussiven Dosen kurzzeitig (nicht länger als zwei bis drei Tage) [32].
- **Lactmed:** «Maternal use of oral opioids during breastfeeding can cause infant drowsiness, which may progress to rare but severe central nervous system depression» [33]

Nicht verfügbar: AAP CFPC, CNGO, DGGG, OEGGG, RCOG, SGGG

#### **Empfehlung der SAPP**

***Während der Schwangerschaft als Antitussivum nur in Einzeldosen einsetzbar. Gegen Ende der Schwangerschaft und unmittelbar postpartal wegen möglicher Intoxikation beim Neugeborenen mit Morphin bzw. Morphinglucuronid möglichst zu vermeiden. In der Stillzeit (>3. postpartaler Tag) ist eine Anwendung kontraindiziert (insbesondere bei ultraschnellen Metabolisierern bzw. wenn der Genotyp von Mutter und Kind nicht vorliegt).***

#### Literatur

##### **Cochrane Database Reviews**

Nicht existent

##### **Metaanalysen**

Nicht existent

##### **Randomisierte Studien (RCT)**

Nicht existent

### Fall-Kontrollstudien

- [14] Bowie AC, Werler MM, Velez MP, Li W, Camden A, Guttman A, Brogly SB. Prescribed opioid analgesics in early pregnancy and the risk of congenital anomalies: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2022 Feb 7;194(5):E152-E162.
- [15] Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, Friedman JM, Jann MW, Riehle-Colarusso T, Honein MA. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:314.e1-11.
- [16] Fishman B, Daniel S, Koren G, Lunenfeld E, Levy A. Pregnancy outcome following opioid exposure: A cohort study. *PLoS One* 2019;14: e0219061.
- [17] Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of codeine on pregnancy outcome: results from a large population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:1253-61.
- [18] Esposito DB, Huybrechts KF, Werler MM, Straub L, Hernández-Díaz S, Mogun H, Bateman BT. Characteristics of prescription opioid analgesics in pregnancy and risk of neonatal opioid withdrawal syndrome in newborns. *JAMA Netw Open* 2022 Aug 1;5(8):e2228588
- [24] Madadi P, Ross C, Hayden M, Carleton B, Gaedigk A, Leeder J, Koren G. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: A Case-Control Study. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:31-5.
- [25] Juurlink DN, Gomes T, Guttman A, Hellings C, Sivilotti MLA, Harvey MA, Mamdani MM. Postpartum maternal codeine therapy and the risk of adverse neonatal outcomes: A retrospective cohort study. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50:390-5.
- [26] Kelly LE, Chaudhry SA, Rieder MJ, 't Jong G, Moretti ME, Lausman A, Ross C, Berger H, Carleton B, Hayden MR, Madidi P, Koren G. A clinical tool for reducing central nervous system depression among neonates exposed to codeine through breast milk. *PLoS One* 2013;8: e70073.

### Pharmakokinetik und -genetik

- [1] Lötsch J, Skarke C, Schmidt H, Rohrbacher M, Hofmann U, Schwab M, Geisslinger G. Evidence for morphine-independent central nervous opioid effects after administration of codeine: contribution of other codeine metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:35-48.
- [3] Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lötsch J, Roots I, Brockmüller J. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J* 2007;7:257-65.
- [4] Vree TB, Verwey-van Wissen CP. Pharmacokinetics and metabolism of codeine in humans. *Biopharm Drug Dispos* 1992;13:445-60.
- [5] Badaoui S, Hopkins AM, Rodrigues AD, Miners JO, Sorich MJ, Rowland A. Application of model informed precision dosing to address the impact of pregnancy stage and CYP2D6 phenotype on foetal morphine exposure. *AAPS J*. 2021 Jan 6;23(1):15.
- [6] Gómez-Román JJ, Cifrián Martínez JM, Fernández Rozas S, Fernando Val-Bernal J. Expresión hormonal y de receptores opioides en pulmón fetal y del adulto [Hormone expression and opioid receptors in fetal and adult lung]. *Arch Bronconeumol*. 2002 Aug;38(8):362-6.
- [7] Meny RG, Naumburg EG, Alger LS, Brill-Miller JL, Brown S. Codeine and the breastfed neonate. *J Hum Lact* 1993;9:237-40.
- [9] Willmann S, Edginton AN, Coboeken K, Ahr G, Lippert J. Risk to the breast-fed neonate from codeine treatment to the mother: a quantitative mechanistic modeling study. *J Clin Pharmacol Ther* 2009;86:634-43.
- [10] Edginton AN. Using physiologically based pharmacokinetic modeling for mechanistic insight: Cases of reverse translation. *Clin Transl Sci* 2018;1:109-11.
- [12] Baber M, Chaudhry S, Kelly L, Ross C, Carleton B, Berger H, Koren G. The pharmacogenetics of codeine pain relief in the postpartum period. *Pharmacogenomics* 2015;15:430-5.

### Fallbeispiele

- [8] Robieux I, Koren G, Vandenberg H, Schneiderman J. Morphine excretion in breast milk and resultant exposure of a nursing infant. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990;28:365-70.
- [19] Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006;368:704-5.
- [20] Madadi P, Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder JS, Teitelbaum R, Karaskov T, Aleksa K. Safety of codeine during breastfeeding: fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine. *Can Fam Physician* 2007;53:33-5.
- [21] Ferner RE. Did the drug cause death? Codeine and breastfeeding. *Lancet* 2008;372:606-8.
- [22] Bateman DN, Eddleston M, Sandilands E. Codeine and breastfeeding. *Lancet* 2008;372:625.
- [23] Voronov P, Przybylo HJ, Jagannathan N. Apnea in a child after codeine: a genetic variant – an Ultrarapid metabolizer. *Paediatr Anaest* 2007;17:684-7.

### **Tierstudie**

[13] Zellers JE, Gautieri RF. Evaluation of teratogenic potential codeine sulfate in CF-1 mice. J Pharm Sci 1977;66:1727-31.

### **Reviews**

[2] Leppert W. CYP2D6 in the metabolism of opioids for mild to moderate pain. Pharmacology 2011;87:274-85.

[27] Niesters M, Overdyk F, Smith T, Aarts L, Dahan A. Opioid-induced respiratory depression in paediatrics: a review of case reports. Br J Anaesth 2013;110:175-82.

### **Fachinformationen**

[11] Arzneimittelkompendium der Schweiz: <https://compendium.ch>

[33] Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Codeine. [Updated 2023 Dec 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501212/>

### **Empfehlungen**

[28] AAGBI: Palanisamy A, Bailey CR. Codeine in mothers and children: where are we now? Anaesthesia 2014;69:655-68.

[29] ACOG: Opioid Use and Opioid Use Disorder in Pregnancy. Committee Opinion Number 711, August 2017.

<https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/08/opioid-use-and-opioid-use-disorder-in-pregnancy>

[30] SOGC: Clinical Practice Guideline No. 349. Substance Use in Pregnancy. Ordean A, Wong S, Graves L. JOGC 2017;39:922-37.e2

[https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(17\)30470-X/abstract](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(17)30470-X/abstract)

[31] FDA: Use of Codeine and Tramadol Products in Breastfeeding Women - Questions and Answers. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/use-codeine-and-tramadol-products-breastfeeding-women-questions-and-answers>

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

### **Datum**

18.10.2024 (4. Version, 3. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): UM, RK, UM