

## 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 hustenreizlindernden Eigenschaften werden auf eine Hemmung des Hustenzentrums im Hirnstamm zurückgeführt. Als Opiat hat Codein beruhigende, euphorisierende, aphrodisierende und stopfende 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 Glucuronyltransferase 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 Glucuronyltransferase bildet aus Codein Codein-6-Glucuronid bzw. ein CYP3A4 über eine N-Demethylierung Norcodein. Der Morphinweg beinhaltet zwei genetische Polymorphismen. 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  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$  angegeben ( $p < 0.02$  zwischen EM und UM); die entsprechenden Werte für M6G betragen 6.5, 63 und 87  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$  [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 Codeinglucuroniden über die Nieren ausgeschieden.

### **Schwangerschaft**

Kinetikdaten an Schwangeren liegen nicht vor.

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

- In einer kleinen nicht randomisierten Untersuchung an Wöchnerinnen mit einer oralen Codeindosis 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 Codeineinnahme); 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) [5].
- Im Jahre 1990 beschrieben Robieux et al. den Fall eines Neugeborenen, dessen Mutter eine unbekannt 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) [6].
- 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 [7].

### **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 1–3x 25- 50 mg pro 24 Stunden

Maximale Einzeldosis: 100 mg

Maximale Tagesdosis: 200 mg [8]

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

### **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 [9]. Die Datenlage beim Tier ist nicht ausreichend und systematische Studien fehlen. Beim Menschen ist bisher keine Teratogenität beschrieben.

### **Gestillte Neugeborene/Kinder**

- Fallberichte: Aus Kanada wurde von einem neugeborenen Knaben berichtet, der nach einer unauffälligen Schwangerschaft und Termingeburt ab dem 7. Lebenstag zunehmend lethargisch wurde, immer weniger Muttermilch trank und letztlich am 13. Lebenstag verstarb [10-14]. Die Mutter hatte vom 2. Tag p.p. an täglich 60 mg Codein kombiniert mit 2g Paracetamol eingenommen. Die Konzentration von Morphin im kindlichen Blut post mortem betrug 70 ng/ml. In der gepoolten Muttermilch vom 10. postpartalen Tag lag eine Morphinkonzentration von 87 ng/ml vor. Die Mutter wurde mit 3 verschiedenen CYP2D6 Genen als Ultrarapid Metabolizer von Codein zu Morphin und als homozygoter Genotyp UGT2B7\*2, bei dem vermehrt der hochaktive Metabolit M6G gebildet wird, identifiziert. Das Kind selber wurde als Extensive Metabolizer von Codein (2 Allele von CYP2D6) und (wie die Mutter) als UGT2B7\*2 Genotyp identifiziert. Inwiefern die Kombination von Codein mit Paracetamol den Tod des Knaben begünstigt haben könnte, wird offen gelassen. Im Jahre 2007 publizierten Voronov et al den Fall eines 29 Monate alten Kleinkindes, das nach einer Tonsillektomie zur Schmerzbekämpfung Paracetamol kombiniert mit Codein erhielt [15]. Das Kind, ein CYP2D6 Ultra-Rapid-Metabolizer, erlitt einen Atemstillstand. Obwohl es sich hier nicht um einen gestillten Säugling, sondern um ein Kleinkind mit direkter Codeineinnahme handelt, ist die erneute Kombination von Codein mit Paracetamol brisant.
- Fall-Kontroll-Studie: Eine nach dem Fallbericht aus Kanada initiierte Fall-Kontroll-Studie an 17 gestillten Neugeborenen bestätigt den Zusammenhang zwischen mütterlicher Codeindosis und neonataler Intoxikation (v.a. ZNS Dämpfung). Besonders gefährdet sind gestillte Kinder von Müttern, die UM sind für CYP2D6 und UGT2B7\*2/\*2 Allelträgerinnen [16].

### **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!)

### **Interaktionen**

- Additive ZNS-dämpfende und atemdepressive Wirkung bei Kombination u.a. mit Alkohol, Anaesthetika, Benzodiazepinen und zahlreichen Psychopharmaka [8].
- CYP2D6-Induktoren

### **Empfehlungen**

#### **Fachgesellschaften**

- **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC):** Codein während der Stillzeit: Mit Zurückhaltung/Vorsicht einsetzen [17].

## Fachorganisationen

- **Food and Drug Administration (FDA):** Empfiehlt nicht, auf das Stillen zu verzichten, warnt aber Mütter, die UM für CYP2D6 sind und empfiehlt, das Verhalten des gestillten Kindes zu beobachten [18].
- **Motherisk Program, Toronto:** Betrachtet aufgrund des beschriebenen Falles in Kanada Codein in der Stillzeit als nicht sicher und gibt eine Reihe von Empfehlungen zum klinischen Management u.a. die der Genotypisierung[19].
- **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) [20].

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

## Empfehlung der SAPP

**Während der Schwangerschaft als Antitussivum in Einzeldosen einsetzbar. Gegen Ende der Schwangerschaft und unmittelbar postpartal wegen möglicher Intoxikation beim Neugeborenen mit Morphin bzw. Morphinglucuronid nur kurzfristig und tief dosiert. In der Stillzeit (>3. postpartaler Tag) ist eine Anwendung kontraindiziert, solange keine routinemässige Genotypisierung von Mutter und Kind stattfindet.**

## Literatur

### Guidelines

[17] SOCG: Clinical Practice Guidelines. Substance Use in Pregnancy, 2011.

<http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui256CPG1104E.pdf>

[18] FDA: Use of Codeine Products in Nursing Mothers - Questions and Answers.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm18113.htm>

[19] Motherisk Program, Toronto: Motherisk News: Codeine can be dangerous during breastfeeding to some babies

[http://www.motherisk.org/prof/commonDetail.jsp?content\\_id=839](http://www.motherisk.org/prof/commonDetail.jsp?content_id=839)

### Cochrane Database Reviews

Nicht existent

### Metaanalysen

Nicht existent

### Randomisierte Studien (RCT)

Nicht existent

### Fall-Kontrollstudie

[16] 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.

### Pharmakokinetik

[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, Brockmöller 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 Aug;13:445-60.
- [5] Meny RG, Naumburg EG, Alger LS, Brill-Miller JL, Brown S. Codeine and the breastfed neonate. *J Hum Lact* 1993;9:237-40.
- [7] 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.

### **Fallbeispiele**

- [6] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Ferner RE. Did the drug cause death? Codeine and breastfeeding. *Lancet* 2008;372:606-8.
- [13] Bateman DN, Eddleston M, Sandilands E. Codeine and breastfeeding. *Lancet* 2008;372:625.
- [14] Madadi P, Chitayat D, Koren G. Author's reply. *Lancet* 2008;372:626.
- [15] 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**

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

### **Review**

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

### **Fachinformationen**

- [8] Arzneimittelkompendium der Schweiz: <http://www.compendium.ch>
- [20] <http://www.embryotox.de>