



Algemeen

Coffeïne is een bekende en veel gebruikte psychostimulerende stof, dat zich van nature bevindt in o.a. cacao-bonen en theebladeren.¹ Tal van positieve eigenschappen zijn toegeschreven aan het nuttigen van coffeïnehoudende dranken als koffie, thee en energiedranken; het verhoogt de alertheid en het reactievermogen door het antagoniseren van de adenosine receptoren, het verbetert sportprestaties door de werking als fosfodiësteraseremmer en het heeft een positief effect op de stofwisseling door het bevorderen van de gluconeogenese.¹

Bij coffeïne intake d.m.v. dranken wordt de kans op een intoxicatie zeer klein geacht.¹ De toxische grens wordt gemiddeld pas behaald na inname van ongeveer 20 kopjes koffie (zie 'toxische dosis'). Echter, de spiegel-effectrelatie van coffeïne kent een grote inter- en intra-individuele variatie; sommigen ervaren hartkloppingen en agitatie na het nuttigen van enkele kopjes, terwijl anderen geen effect lijken te bemerken.²

Coffeïne wordt in verschillende geïsoleerde vormen verkocht (zie preparaten), waarbij met name sporters en mensen die gewicht kwijt willen raken, doelgroepen zijn.¹ Een aantal intoxicaties met een ernstig beloop is beschreven na inname van dergelijke preparaten. Door een alledaags karakter van coffeïne, is de gebruiker allicht onbekend met de zeer schadelijke effecten na hoge inname. Eveneens is er mogelijk onwetendheid bij zorgverleners over de schadelijke effecten van coffeïne.¹

Preparaten:

Coffeïne wordt veelal genuttigd in de vorm van koffie, thee en cola. Deze dranken bevatten de volgende hoeveelheden coffeïne:³

Koffie (125ml): 85mg

Zwarte thee (125 ml): 30mg

Cola (180 ml): 18mg

Redbull (250ml): 80mg

Coffeïne wordt in geïsoleerde vorm verkocht in capsules en als poeder en is ook een bestanddeel in verschillende dieetpreparaten. De gedeclareerde dosering varieert van 50mg – 1000mg per eenheid. Ook is gerapporteerd dat de daadwerkelijke dosis significant hoger was dan de gedeclareerde hoeveelheid.⁴⁺⁵

Synoniemen

Caffeïne, cafeïne

Toxische dosis

In de literatuur worden wisselende spiegels als toxisch beschouwd. In het algemeen worden spiegels boven de 50 mg/L als toxisch beschouwd. Deze spiegels worden behaald na inname van ongeveer 30 mg/kg. Tevens is ook casuïstiek beschreven waarbij convulsies en aritmieën waren opgetreden bij een spiegel van > 15mg/L.^{1,6}



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Lethale spiegels van 80 - 100mg/L zijn gerapporteerd (inname van ongeveer 48 - 60 mg/kg).^{1,6,7}

NB: Deze doseringen zijn niet beschreven, maar berekend met de formule $C = F \times \text{dosis} / V_d$, waarbij $F = 1$ en $V_d 0,6 \text{ L/kg}$.⁸

Kinetiek

Absorptie:

100% na orale inname, waarbij de T_{max} tussen 30 en 90 minuten ligt.⁸ Het is onbekend of de T_{max} bij intoxicaties later is.

V_d :

0,6 l/kg bij volwassenen. Bij neonaten 0,8-0,9 l/kg.⁸

Eiwitbinding:

17-36%⁸

Eliminatie:

Coffeïne wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd (door o.a. CYP1A2) en vervolgens uitgescheiden met de urine.⁸ Neonaten hebben een sterk verminderde CYP1A2 activiteit in vergelijking met volwassenen.⁹

Halfwaardetijd:

$T_{1/2}$ van 3-5 uur, bij overdosering >16 uur.⁸ Vanwege een verminderde metabolisme bij neonaten is de $T_{1/2}$ aanzienlijk langer.

Coffeïne volgt niet-lineaire kinetiek bij verzadiging van het CYP1A2 enzymstelsel. Hierbij neemt de halfwaardetijd aanzienlijk toe bij inname van toxische hoeveelheden.¹⁰ Bij inname van ongeveer 11 gram is een $T_{1/2}$ van 120 uur gezien.⁵

Klinisch beeld

Een coffeïne intoxicatie wordt gekenmerkt door misselijkheid en braken, convulsies, (supraventriculaire en ventriculaire) aritmieën, een hypokaliëmie, een hyperglykemie, een hypocalciëmie, een lactatacidose, rhabdomyolyse en nierfalen.^{11,12} Aanvankelijk staat hypertensie op de voorgrond, wat later kan overgaan in een hypotensie. Deze symptomen worden veroorzaakt door drie mechanismen van coffeïne: antagoneren van adenosine receptoren, remmen van fosfodiësterase en verhogen van intracellulair calcium.¹²

Eerste symptomen

De eerste symptomen, die binnen 1 uur na inname ontstaan, zijn misselijkheid en braken door een verhoogde motiliteit van het maagdarmkanaal.¹² Convulsies kunnen eveneens optreden door blokkade van de adenosine receptoren, wat de convulsiedrempel verlaagt. Agitatie en tremoren zijn ook beschreven.^{1,12}

Cardiovasculair

Tachycardie en hypertensie kunnen optreden, door overstimulatie van de sympathicus.^{1,12,13} Ook kunnen levensbedreigende aritmieën ontstaan zoals supraventriculaire tachycardieën en



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

ventrikelfibrilleren, resulterend in een forse hypotensie en mogelijk de dood. Dit wordt veroorzaakt door een te sterke chronotrope en dromotrope werking en een perifeer vasodilatoir effect.¹³ Tezamen met een verhoogde inotropie en coronaire vasoconstrictie, kan hierdoor tevens een myocardinfarct optreden.¹³

Biochemie

Hyperglykemie kan ontstaan door stimuleren van de gluconeogenese. Tevens kan een verhoogd serum lactaat ontstaan doordat anaerobe glycolyse plaatsvindt door perifere vasoconstrictie en (cardiovasculaire) shock. Dit kan resulteren in een acidose en een anion-gap.¹²

Een hypokaliëmie is veelal gerapporteerd bij intoxicaties met coffeïne. Door inhibitie van de werking van het antidiuretisch hormoon, braken en een kaliumverschuiving van extracellulair naar intracellulair kan een diepe hypokaliëmie ontstaan.^{12,14} Een hypokaliëmie kan eveneens bijdragen aan aritmieën.¹²

Bij ernstige intoxicaties is ook rhabdomyolyse beschreven, wat kan resulteren in acuut nierfalen.¹⁵

Differentiaaldiagnose

Toxicologisch:

Een aantal symptomen van een coffeïne intoxicatie wordt ook gezien bij verschillende intoxicaties met geneesmiddelen en/of drugs. Met name op cardiovasculair gebied hebben amfetaminen en cocaïne een overlap met coffeïne intoxicaties; zij worden gekenmerkt door aritmieën, tachycardie, cardiogene shock en myocard ischemie. GHB intoxicaties hebben met een hypotensie, misselijkheid en braken, hypokaliëmie, hyperglykemie en hypothermie eveneens een grote overlap. Ook ethanol en toxische alcoholen vertonen een vergelijkbaar beeld met een hypotensie, convulsies, misselijkheid en braken en een acidose.

Bloedspiegelbepaling

Benodigd voor het bepalen van de coffeïneconcentratie:

Medium	Bloed
Methode	HPLC
	Neonatale apneu: 8 – 20 mg/L
Therapeutische waarde	Inname van 1 kop koffie: 3 - 5 mg/L (afhankelijk van factoren als lichaamsgewicht, volume en sterkte van de koffie.
Toxische waarde	> 50 mg/L, waarbij spiegels > 80-100 mg/L als mogelijk lethaal worden beschouwd.

Overige diagnostiek

ECG, glucose, lactaat, pH, elektrolyten (m.n. kalium), CK, nierfunctie, ureum, troponine.

Therapie

1. *Absorptievermindering*



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Omdat de Tmax van coffeïne 30 – 90 minuten is, zal absorptievermindering in de vorm van maagspoelen en actieve kool snel na inname plaats moeten vinden. Het is onbekend of de Tmax later is bij intoxicaties; mogelijk is actieve kool ook na de genoemde Tmax effectief.¹⁶

2. *Eliminatieversnelling*

Bij potentieel lethale intoxicaties, kan dialyse erg zinvol zijn. De T1/2 kan in het geval van intoxicaties >16 uur zijn, waarbij zelfs 120 uur gerapporteerd is, waardoor het klinisch beeld lang zal aanhouden zonder dialyse.⁵

Coffeïne is een klein hydrofiel molecuul, wat vanwege zijn lage eiwitbinding in theorie goed gedialyseerd kan worden. De effectiviteit is eveneens aangetoond in verschillende case-reports.^{12,16} CVVH is ook toegepast bij coffeïne intoxicaties, wat een significante reductie van de T1/2 liet zien.¹³ Echter, theoretisch geniet intermitterend hemodialyse de voorkeur, omdat er binnen een kort tijdsinterval een grotere hoeveelheid bloed gefilterd kan worden t.o.v. CVVH. De twee dialysetechnieken zijn echter nooit in de praktijk met elkaar vergeleken bij een coffeïne intoxicatie.

3. *Symptoombestrijding*

- Misselijkheid: anti-emetica; ondansetron zou als anti-emeticum de voorkeur hebben boven domperidon en metoclopramide, omdat ondansetron de motiliteit van het maagdarmkanaal niet stimuleert.¹² Ook kunnen protonpompremmers effectief zijn, omdat coffeïne de maagzuurproductie stimuleert.^{12,17}

- Insulten en tremoren: behandel met een benzodiazepine, bijvoorbeeld midazolam of lorazepam.

- Hypotensie/shock:

- Toedienen van isotone vloeistoffen
- Toevoegen van sympaticomimetica, zoals fenylefrine, efedrine en (nor)adrenaline. Omdat coffeïne met name β -stimulerende eigenschappen heeft en een intoxicatie gepaard gaat met een tachycardie, heeft fenylefrine de voorkeur. Fenylefrine is namelijk een selectieve α -agonist en geeft reflex bradycardie.^{13,18} Efedrine en (nor)adrenaline zijn zowel α - als β -agonist en genieten door een positief chronotrope en inotrope werking daardoor niet de voorkeur.^{13,18} Eveneens dienen dobutamine en isoprenaline niet gebruikt te worden, omdat zij vooral β stimulerende eigenschappen hebben.^{13,19} Sympaticomimetica dienen centraal toegediend te worden, omdat er bij perifere toediening door de vasoconstrictieve werking een groot risico is op het ontwikkelen van een acuut compartimentssyndroom met weefselschade tot gevolg.

- Ritmestoornissen:

- Anti-aritmica: Amiodaron, Lidocaïne. De effectiviteit van anti-aritmica is twijfelachtig.²⁰⁺²¹
- Kortwerkende bètablokkers, bv esmolol
- Magnesiumsulfaat. Ook bij een normale magnesiumconcentratie kan magnesiumsuppletie een goed effect hebben op ritmestoornissen^{13,22}



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

- Calciumgluconaat bij hypocalciëmie. De effectiviteit is eveneens twijfelachtig en de ervaring mager.¹⁶

- Hypokaliëmie: kaliumsuppletie, veelal is een milde suppletie voldoende, omdat de oorzaak van een hypokaliëmie veelal wordt veroorzaakt door verschuiving van extracellulair kalium naar intracellulair.¹⁴

- Acidose: Natriumbicarbonaat

4. Overig

In enkele case reports is ook de toediening van een lipidenemulsie als succesvol beschreven.^{13,23} Echter, het geïsoleerde effect van de lipidenemulsie is onduidelijk, omdat een scala aan geneesmiddelen en hemodialyse bij deze patiënten gestart is. Hiernaast is onduidelijk wat voor effect de lipidenemulsie heeft op overige (potentieel levensreddende) medicatie zoals bijvoorbeeld (nor)adrenaline, amiodaron, lidocaïne en bèta-blokkers. Daarnaast wordt een lipidenemulsie ingezet bij intoxicaties met lipofiele geneesmiddelen.²⁴ Coffeïne is een hydrofiel molecuul, waardoor een lipidenemulsie vanuit theoretisch perspectief ook niet werkzaam zal zijn bij een coffeïne intoxicatie.²⁵

Tabel 1: doseerschema geneesmiddelen

Geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12 < 12 < 4	50 g (1 flacon) 25 gr (1/2 flacon) 12,5 gram (1/4 flacon)	Start ook met laxans
Ondansetron	Volwassenen Kinderen	8 mg i.v. 0,1 mg/kg i.v.	Zo nodig 2-3 x per dag herhalen
Midazolam	Volwassenen Kinderen	I.V.: 5 mg Nasaal: 2.5 mg in elk neusgat I.V.: 0,1 mg/kg Nasaal: 0,2 mg/kg/dosis	Zo nodig na 5 min herhalen
Lorazepam	Volwassenen Kinderen	I.V.: 4 mg I.V.: 0,05 mg/kg, maximaal 1mg/dosis	Zo nodig na 5 min herhalen
Sympaticomimetica	Volwassenen en kinderen	Conform algemene IC protocollen	via centraal veneuze lijn onder hemodynamische bewaking op een IC
Amiodaron	Volwassenen en kinderen	5 mg/kg in >3 minuten i.v.	Zo nodig 2-3x per dag herhalen.



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Lidocaïne	Volwassenen en kinderen	1 mg/kg in 1-2 minuten i.v.	Zo nodig 1-2x een dosis van 25-100mg herhalen met interval van 10 minuten.
Esmolol		500 µg/kg in 1 min i.v., gevolgd door onderhoudsdosering 50 µg/kg/minuut gedurende 4 min	Zo nodig herhalen met verhogen van onderhoudsdosering met 50 µg/kg/minuut tot max 200 µg/kg/minuut.
Magnesiumsulfaat	Volwassenen	2g i.v. bolus of als continue infusie	
Calciumgluconaat	Volwassenen kinderen	30 ml van een 100 mg/ml oplossing (evt. herhalen, max. 9 g) i.v. 60 mg/kg, max 3 gram/dosis i.v.	Bij voorkeur via centraal veneuze lijn onder monitoring van calciumspiegel
Natriumbicarbonaat		Op geleide van de arteriële pH (pH 7,45-7,55) en de urine pH (> 7,5)	Cave: hypokaliëmie

Auteurs

Drs. T.C.C. Jaspers (AIOS ziekenhuisfarmacie Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis & Radboudumc), Drs. M. ter Laak (ziekenhuisapotheker Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis), Prof. dr. C. Kramers (hoogleraar medicatieveiligheid, internist-klinisch farmacoloog Radboudumc)

Literatuur

¹ S. Cappelletti et al. Caffeine-related Deaths: Manner of Deaths and categories at Risk. *Nutrients* 2018;10(5):611-624

² CJ Womack et al. The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. *J Int Soc Sports Nutr.* 2012;9:1-6

³ Voedingscentrum. Cafeïne. Geraadpleegd op 30-08-2018 via <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/caffeine.aspx>

⁴ H Kromhout et al. Acute coffeine-intoxicatie na het innemen van 'herbal energy'-capsules. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2008;152:1583-1586

⁵ Radboudumc, klinisch farmaceutisch lab. Ongepubliceerde data.



- ⁶ P Banerjee et al. Fatal caffeine intoxication: A series of eight cases from 1999 to 2009. *J Forensic Sci.* 2014;59(3):865-868
- ⁷ JV Higdon et al. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2006;46:101-123
- ⁸ KNMP kennisbank. Coffeïne. Geraadpleegd op 30-08-2018 via https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S55.html
- ⁹ AW Jones. Review of caffeine-related fatalities along with postmortem blood concentrations in 51 poisoning deaths. *J Anal Toxicol* 2017;41:167-172
- ¹⁰ GB Kaplan et al. Dose-dependent pharmacokinetics and psychomotor effects of caffeine in humans. *J. Clin. Pharmacol.* 1997;37:693-703
- ¹¹ A Andrade et al. Dangerous mistake: an accidental caffeine overdose. *BMJ Case Rep.* 2018
- ¹² J Magdalan et al. Nonfatal and fatal intoxications with pure caffeine - report of three different cases. *Forensic Sci Med Pathol.* 2017;13:355-358
- ¹³ C Fabrizio. Electrocardiogram abnormalities of caffeine overdose. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9:1-4
- ¹⁴ SP Froeling et al. Acute coffeine-intoxicatie na het innemen van coffeinepoeder. *Tijdschr Kindergeneeskd.* 2010;78(4):165-167
- ¹⁵ KD Wrenn et al. Rhabdomyolysis induced by a caffeine overdose. *Ann. Emerg. Med.* 1989;18:94-97
- ¹⁶ K Fausch et al. Haemodialysis in massive caffeine intoxication. *Clin Kidney J.* 2012;5:150-152
- ¹⁷ KI Liszt et al. Caffeine induces gastric acid secretion via bitter taste signaling in gastric parietal cells. 2017;25:6260-6269
- ¹⁸ Zorginstituut Nederland. Vergelijken Fenylefrine, noradrenaline, efedrine. Geraadpleegd op 01-09-2018 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/vergelijken/preparaatteksten?vergelijkTeksten=fenylefrine_injectie_noradrenaline,efedrine
- ¹⁹ KNMP kennisbank. Sympathicomimetica. Geraadpleegd op 01-09-2018 via https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/G665.html#G665
- ²⁰ S Ishigaki et al. Caffeine intoxication succesfully treated by hemoperfusion and hemodialysis. *Intern Med.* 2014;53:2745-2747
- ²¹ G. Bioh et al. *BMJ case rep.* 2013. doi: 10.1136/bcr-2012-007454. Online gepubliceerd, geraadpleegd op 01-09-2018
- ²² HW de Valk et al. Cardiovasculaire aspecten van magnesium. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1990;134(50): 2425-2429
- ²³ L Muraro et al. Intralipid in acute caffeine intoxication: a case report. *J. Anest.* 2016;30:895-899
- ²⁴ KNMP kennisbank. Sojaolie, gezuiverd. Geraadpleegd op 01-09-2018 via https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S647.html
- ²⁵ Drugbank. Caffeine. Geraadpleegd op 01-09-2018 via <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00201>