

Coffeïne

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	1
Synoniemen.....	2
Toxische dosis	2
Farmacokinetiek/Toxicokinetiek	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose	3
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	4
Overige diagnostiek	4
Therapie.....	4
Auteurs	7
Literatuur.....	7
Bijlagen	8
Revisie	8

Algemeen

Coffeïne is een bekende en veel gebruikte psychostimulerende stof, die zich van nature bevindt in o.a. cacao-bonen en theebladeren.¹ Het wordt vaak gebruikt om concentratie, geheugen en fysieke prestaties te verbeteren. Het werkingsmechanisme berust op het antagoneren van adenosine receptoren en remming van fosfodiesterase. Tevens heeft coffeine een adrenerge activiteit en stimuleert het glycogenolyse, lipolyse en gluconeogenese.^{2,3} Bij coffeine intake d.m.v. dranken wordt de kans op een intoxicatie zeer klein geacht.¹ Toxische concentraties worden gemiddeld pas bereikt na inname van ongeveer 25 kopjes koffie (zie 'toxische dosis'). Echter, de spiegel-effect relatie van coffeine 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.⁴ Coffeine wordt in verschillende geïsoleerde vormen verkocht (zie preparaten), waarbij met name sporters en mensen die gewicht kwijt willen raken, gebruikers zijn.¹ Een aantal intoxicaties met een ernstig beloop is beschreven na inname van coffeine preparaten. Door een alledaags karakter van coffeine, 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 coffeine.¹

Preparaten

TOXICOLOGIE.ORG

Coffeïne wordt veelal genuttigd in de vorm van koffie, thee, cola en energie dranken. Deze dranken bevatten de volgende hoeveelheden coffeïne:⁵

Koffie (125ml): 60mg
Zwarte thee (125 ml): 30mg
Cola (200 ml): 20mg
Energiedrank (250ml): 80mg

Coffeïne wordt in geïsoleerde vorm verkocht in capsules en als poeder en is ook een bestanddeel in verschillende dieetpreparaten. De aangegeven hoeveelheid varieert van 50mg – 1000mg per eenheid. De daadwerkelijke hoeveelheid kan echter significant hoger zijn dan de aangegeven hoeveelheid van het preparaat. Het is dus belangrijk te realiseren dat de informatie op het etiket van sport/afslanksupplementen onbetrouwbaar kan zijn.^{3,6}

Synoniemen

Caffeine, cafeïne

Toxische dosis

De ingestie van 15-30 mg/kg coffeïne kan leiden tot significante toxiciteit en orale doseringen > 5 gram kunnen fataal zijn.³

Spiegels tot 15-20 mg/l worden als therapeutisch beschouwd en spiegels > 50 mg/l als toxisch.^{3,7}

Echter er is ook casuïstiek beschreven waarbij convulsies en aritmieën waren opgetreden bij een spiegel van > 15mg/l.^{1,8}

Spiegels > 80-100 mg/l zijn potentieel lethaal.^{1,3,8,9}

Farmacokinetiek/Toxicokinetiek

Absorptie:

100% na orale inname, waarbij de T_{max} tussen 30 en 60 minuten ligt.¹⁰ Het is onbekend of de T_{max} bij intoxicaties later is.

Vd:

0,6 l/kg bij volwassenen. Bij neonaten 0,8-0,9 l/kg.¹⁰

Eiwitbinding:

17-36%¹⁰

Eliminatie:

Coffeïne wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd (door met name CYP1A2 en in mindere mate door CYP2E1) en vervolgens uitgescheiden met de urine. Ongeveer 1% wordt in onveranderde vorm uitgescheiden in de urine.¹⁰ Neonaten hebben een sterk verminderde CYP1A2 activiteit in vergelijking met volwassenen.¹¹

TOXICOLOGIE.ORG

Halfwaardetijd:

T1/2 van 3-5 uur, bij overdosering >16 uur.¹⁰ Vanwege een verminderd metabolisme bij neonaten is de T1/2 aanzienlijk langer. Coffeïne volgt niet-lineaire kinetiek bij verzadiging van het CYP1A2 enzymstelsel. Hierbij neemt de halfwaardetijd aanzienlijk toe bij inname van toxische hoeveelheden.¹²

Klinisch beeld

Een coffeïne intoxicatie wordt gekenmerkt door misselijkheid en braken, milde verhoging lichaamstemperatuur, convulsies, (supraventriculaire en ventriculaire) aritmieën, hypokaliëmie, hyperglykemie, hypocalciëmie, lactatacidose, rhabdomyolyse en nierfalen.^{2,13,14} Aanvankelijk staat hypertensie op de voorgrond, wat later kan overgaan in hypotensie. Deze symptomen worden veroorzaakt door drie mechanismen van coffeïne: antagoneren van adenosine receptoren, remmen van fosfodiësterase en verhogen van intracellulair calcium.¹⁴

Eerste symptomen

De eerste symptomen, die binnen 1 uur na inname ontstaan, zijn misselijkheid en braken door een verhoogde motiliteit van het maag-darmkanaal.¹⁴ Convulsies kunnen eveneens optreden door blokkade van de adenosine receptoren, wat de convulsiedrempel verlaagt. Agitatie en tremoren zijn ook beschreven.^{1,14}

Cardiovasculair

Tachycardie en hypertensie kunnen optreden, door overstimulatie van de sympaticus.^{1,2,14,15} Ook kunnen levensbedreigende aritmieën ontstaan zoals supraventriculaire tachycardieën en ventrikelfibrilleren, resulterend in een forse hypotensie en mogelijk de dood. Dit wordt veroorzaakt door een te sterke chronotrope en dromotrope werking en een perifere vasodilatator effect.¹⁵ Tezamen met een verhoogde inotropie en coronaire vasoconstrictie, kan hierdoor tevens een myocardinfarct optreden.¹⁵

Biochemie

Hyperglykemie kan ontstaan door toename van glycogenolyse, lipolyse en gluconeogenese dat door catecholaminen wordt geïnduceerd. 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.¹⁴ 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.^{2,14,16} Hypokaliëmie kan eveneens bijdragen aan aritmieën.¹⁴ Bij ernstige intoxicaties is ook rhabdomyolyse beschreven, wat kan resulteren in acuut nierfalen.¹⁷

Differentiaal diagnose

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 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.

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Benodigd voor het bepalen van de coffeïne concentratie:

Medium Bloed (serum/plasma)

Methode Chromatografie, Immuno-assay

Therapeutische waarde

Neonatale apneu: 8 – 20 mg/l ⁷

Een orale dosis van 65 mg coffeïne resulteert in een maximale plasmaconcentratie van 2 mg/l.³

Toxische waarde > 50 mg/l, waarbij spiegels > 80-100 mg/l als potentieel lethaal worden beschouwd.^{3,7}

Overige diagnostiek

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

Therapie

Patiënten met een stijgende coffeïne concentratie > 30 mg/l moeten geobserveerd worden op een intensive care afdeling.³

1. Absorptievermindering

Omdat de Tmax van coffeïne 30 – 60 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.¹⁸

2. Eliminatieversnelling

Bij potentieel lethale intoxicaties (coffeïne concentraties > 80-100 mg/l), kan dialyse zinvol zijn en moet dit overwogen worden. De T1/2 kan in het geval van intoxicaties >16 uur zijn. Coffeïne is een klein hydrofiel molecuul, wat vanwege zijn lage eiwitbinding in theorie goed gedialyseerd kan worden. De effectiviteit is eveneens aangetoond in verschillende casereports.^{14,18} CVVH is ook toegepast bij coffeïne intoxicaties, wat een significante reductie van de T1/2 liet zien.^{2,15} Echter, theoretisch geniet intermitterend hemodialyse de voorkeur, omdat er binnen een kort tijdsinterval een grotere hoeveelheid bloed gefilterd kan worden t.o.v. CVVH. CVVH is echter een acceptabel alternatief voor hemodialyse in het geval van een ernstige potentieel lethale coffeïne intoxicatie wanneer hemodialyse niet beschikbaar is of niet mogelijk is in verband met hemodynamische instabiliteit.²

3. Symptombestrijding

- Misselijkheid:

anti-emetica; ondansetron zou als anti-emeticum de voorkeur hebben boven domperidon en metoclopramide, omdat ondansetron de motiliteit van het maagdarmkanaal niet stimuleert.¹⁴ Ook kunnen protonpompremmers effectief zijn, omdat coffeïne de maagzuurproductie stimuleert.^{14,19}

- 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 coffeine 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.^{15,20} Efedrine en (nor)adrenaline zijn zowel α - als β -agonist en genieten door een positief chronotrope en inotrope werking daardoor niet de voorkeur.^{15,20} Eveneens dienen dobutamine en isoprenaline niet gebruikt te worden, omdat zij vooral β stimulerende eigenschappen hebben.^{15,21}

- Ritmestoornissen:

- Anti-aritmica: Amiodaron, Lidocaïne. De effectiviteit van anti-aritmica is twijfelachtig.^{22,23}
- Kortwerkende bètablokkers, bv esmolol
- Magnesiumsulfaat. Ook bij een normale magnesiumconcentratie kan magnesiumsuppletie een goed effect hebben op ritmestoornissen.^{15,24}
- Calciumgluconaat bij hypocalciëmie. De effectiviteit is eveneens twijfelachtig en de ervaring mager.¹⁸

- Hypokaliëmie:

kaliumsuppletie, veelal is een milde suppletie voldoende, omdat de oorzaak van een hypokaliëmie veelal wordt veroorzaakt door verschuiving van extracellulair kalium naar intracellulair.¹⁶

- Acidose (pH < 7.0 en acuut levensgevaar met name bij ritmestoornissen, hyperkaliëmie, hypotensie):
Natriumbicarbonaat

4. Overig

In enkele case reports is ook de toediening van een lipidenemulsie als succesvol beschreven.^{15,25,26} Echter, het geïsoleerde effect van de lipidenemulsie is onduidelijk, omdat een scala aan geneesmiddelen en of hemodialyse bij deze patiënten gestart is. Daarbij is onduidelijk wat voor effect de lipidenemulsie heeft op overige (potentieel levensreddende) medicatie zoals bijvoorbeeld (nor)adrenaline, amiodaron, lidocaïne en bèta-blokkers. Tot slot, wordt een lipidenemulsie ingezet bij intoxicaties met lipofiele geneesmiddelen.²⁷ Coffeine is een hydrofiel molecuul, waardoor een lipidenemulsie vanuit theoretisch perspectief niet werkzaam zal zijn bij een coffeine intoxicatie.²⁸

Tabel 1: Doseerschema geneesmiddelen^{29,30}

Geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12 4 - 12 < 4	50 gram (1 flacon) 25 gram (1/2 flacon) 12.5 gram (1/4 flacon)	Start ook laxans
Ondansetron	Volwassenen Kinderen	8 mg iv 0.1 mg/kg iv	Zo nodig 2-3 keer per dag herhalen
Midazolam	Volwassenen Kinderen	5 mg iv 0.1 mg/kg iv 0.2 mg/kg/dosis	Zo nodig na 5 minuten herhalen
Lorazepam	Volwassenen Kinderen	4 mg iv	Zo nodig na 5 minuten herhalen

TOXICOLOGIE.ORG

		0.05-0.1 mg/kg iv, maximaal 3 mg/dosis	
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 iv in > 3 minuten (kinderen in 60 minuten)	Zo nodig 2-3 keer per dag herhalen, onder ECG monitoring
Lidocaine	Volwassenen	1-2 mg/kg iv in 1-2 minuten	Zo nodig 1-2x een dosis van 25-100mg herhalen met een interval van 10 minuten, onder ECG monitoring
	Kinderen	1 mg/kg iv in 2-3 minuten	Zo nodig 1-2x herhalen na 10 minuten, onder ECG monitoring
Esmolol	Volwassenen	500 ug/kg iv in 1 min, gevolgd door onderhoudsdosering 50 ug/kg/min gedurende 4 minuten	Zo nodig herhalen met verhogen van onderhoudsdosering met 50 ug/kg/min tot max 200 ug/kg/min
	Kinderen	500 ug/kg iv in 1-2 min. Start onderhoudsdosering met 100 ug/kg/min.	Bij onvoldoende effect elke 5 - 10 minuten ophogen met 50 - 100 ug/kg/min.
Magnesiumsulfaat	Volwassenen	1-2 g iv in 5-20 min, gevolgd door 3-20 mg/min continue infusie	
	Kinderen	15-30 mg/kg iv in 3 min.	Zonodig herhalen, max 2 g / dosis
		Onderhoud 3-20 mg/kg/uur iv continu infuus	
Calciumgluconaat	Volwassenen	10 ml van inj vlst (=2.25 mmol Ca) iv	Zo nodig herhalen
	Kinderen	0.023 – 0.225 mmol/kg iv	Bij voorkeur via centraal veneuze lijn onder monitoring van ECG en calciumspiegel
Natriumbicarbonaat		Op geleide van de arteriele pH	Cave: hypokaliemie

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. EJ Reimerink et al. Successful use of continuous veno-venous haemodialysis in a case of potential lethal caffeine intoxication. *Toxics*, 2023;11:196
3. UMC Utrecht, Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum. Coffeine. Geraadpleegd op 02-06-2023 via <https://www.vergiftigingen.info/f?p=300:1210:14028524790127:::RP,1210,1040::>
4. 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
5. Voedingscentrum. Cafeïne. Geraadpleegd op 02-06-2023 via <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/cafeine.aspx>
6. H Kromhout et al. Acute coffeine-intoxicatie na het innemen van 'herbal energy'-capsules. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152:1583-1586
7. TDM-monografie coffeine, geraadpleegd op 02-06-2023 via <https://tdm-monografie.org/coffeine/>
8. P Banerjee et al. Fatal caffeine intoxication: A series of eight cases from 1999 to 2009. *J Forensic Sci.* 2014;59(3):865-868
9. JV Higdon et al. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2006;46:101-123
10. KNMP kennisbank. Coffeine. Geraadpleegd op 02-06-2023 via https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S55.html
11. AW Jones. Review of caffeine-related fatalities along with postmortem blood concentrations in 51 poisoning deaths. *J Anal Toxicol* 2017;41:167-172
12. GB Kaplan et al. Dose-dependent pharmacokinetics and psychomotor effects of caffeine in humans. *J. Clin. Pharmacol.* 1997;37:693-703
13. A Andrade et al. Dangerous mistake: an accidental caffeine overdose. *BMJ Case Rep.* 2018
14. J Magdalan et al. Nonfatal and fatal intoxications with pure caffeine - report of three different cases. *Forensic Sci Med Pathol.* 2017;13:355-358
15. C Fabrizio. Electrocardiogram abnormalities of caffeine overdose. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9:1-4
16. SP Froeling et al. Acute coffeine-intoxicatie na het innemen van coffeinepoeder. *Tijdschr Kindergeneesk.* 2010;78(4):165-167
17. KD Wrenn et al. Rhabdomyolysis induced by a caffeine overdose. *Ann. Emerg. Med.* 1989;18:94-97
18. K Fausch et al. Haemodialysis in massive caffeine intoxication. *Clin Kidney J.* 2012;5:150-152
19. KI Liszt et al. Caffeine induces gastric acid secretion via bitter taste signaling in gastric parietal cells. *2017;25:6260-6269*
20. Zorginstituut Nederland. Vergelijken Fenylefrine, noradrenaline, efedrine. Geraadpleegd op 01-09-2018 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/vergelijken/preparaatteksten?vergelijkTeksten=fenylefrine__injectie_,noradrenaline,efedrine
21. KNMP kennisbank. Sympathicomimetica. Geraadpleegd op 01-09-2018 via https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/G665.html#G665

TOXICOLOGIE.ORG

22. S Ishigaki et al. Caffeine intoxication succesfully treated by hemoperfusion and hemodialysis. Intern Med. 2014;53:2745-2747
23. G. Bioh et al. BMJ case rep. 2013. doi: 10.1136/bcr-2012-007454. Online gepubliceerd, geraadpleegd op 01-09-2018
24. HW de Valk et al. Cardiovasculaire aspecten van magnesium. Ned Tijdschr Geneesk. 1990;134(50): 2425-2429
25. L Muraro et al. Intralipid in acute caffeine intoxication: a case report. J. Anest. 2016;30:895-899
26. K. Han et al. A case of refractory ventricular fibrillation after caffeine poisoning succesfully treated by supportive care. Toxicol Rep. 2022;9:1710-12
27. KNMP kennisbank. Sojaolie, gezuiverd. Geraadpleegd op 01-09-2018 via https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S647.html
28. Drugbank. Caffeine. Geraadpleegd op 01-09-2018 via <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00201>
29. KNMP kennisbank. Geraadpleegd op 02-06-2023 via <https://kennisbank.knmp.nl/>
30. Kinderformularium. Geraadpleegd op 02-06-2023 via <https://www.kinderformularium.nl/>

Bijlagen

-

Revisie

Juni 2023; dr. I.R.F. van Berlo – van de Laar, ziekenhuisapotheker Deventer Ziekenhuis, klinisch farmacoloog io RadboudUMC.