



Farmakologiske effekter av koffein

Koffein er verdens mest brukte sentralstimulerende stoff. Det totale årlige forbruket av koffein på verdensbasis er beregnet til 120 000 tonn. I tillegg til å inngå i en lang rekke ulike drikker finnes koffein også i flere legemidler. I denne artikkelen tar jeg opp positive og negative effekter ved bruk av koffein, samt dokumentasjon for bruk av koffein som legemiddel.

Ei! Wie schmeckt die Coffee süsse,

Lieblicher als tausend Küsse,

Milder als Muskatwein.

Coffee, Coffee muss ich haben,

Und wenn jemand will mich laben,

Ach, so schenkt mir Coffee ein!

Fra J.S. Bachs *Kaffekantate*

(tekst Christian Friedrich Henrici), 1732

Koffein forekommer naturlig i mer enn 60 ulike vekster, inklusive kaffe-, te-, kakao- og kolaplantene. Verdens eldste koffeinholdige brygg er te. Bruken av te ble beskrevet i Kina allerede i år 2700 f.Kr. Kaffe ble først tatt i bruk av araberne rundt år 1000 e.Kr.

Kaffe inneholder vanligvis 40–80 mg koffein per desiliter, noe mer i kokekaffe enn i traktekaffe og pulverkaffe. Te inneholder i gjennomsnitt 25 mg/dl, mens koladrikker som regel inneholder rundt 10 mg/dl. Kakao og sjokolademelk inneholder 3–5 mg/dl, omtrent det samme som koffeinfri

Hovedbudskap

- Koffein har positive effekter i form av en mild sentralstimulerende og en mulig svak analgetisk effekt ved visse smertetyper. Stoffet har imidlertid også en rekke negative effekter, noe som av og til kan by på differensialdiagnostiske utfordringer
- Hos pasienter med generalisert angst, panikkangst, hjertearytmier og dyspepsi kan en reduksjon av koffeininntaket eller avholdenhet fra koffein være nyttig
- Visse legemidler øker koffeinnivåene i kroppen til det mangedobbelte. Koffein hemmer også metabolismen til flere legemidler. Disse interaksjonene øker risikoen for bivirkninger og toksiske effekter både av koffein og av andre legemidler

Olav Spigset

olav.spigset@legemidler.no

Avdeling for legemidler

Regionsykehuset i Trondheim

7006 Trondheim

og

Institutt for laboratoriemedisin

Norges teknisk-naturvitenskapelige

universitet

kaffe. I tillegg er koffein i varierende grad tilsatt en rekke andre drikker, fremfor alt leskedrikker og såkalte energidrikker. På verdensbasis finnes koffein i mer enn 1 000 reseptpliktige og 2 000 reseptfrie legemidler i doser på 30–350 mg per tablett (1–3). I Skandinavia kommer anslagsvis 80 % av alt koffeininntak fra kaffe. Denne artikkelen omhandler imidlertid ikke de effektene som skyldes andre innholdsstoffer enn koffein i kaffe.

Effekter og bivirkninger

Den viktigste virkningsmekanismen til koffein er en blokkade av adenosin A₁- og A₂-reseptorer, og de fleste effekter medieres via denne mekanismen (1, 4). I tillegg har koffein in vitro vist seg å hemme enzymet fosfodiesterase, men bare i konsentrasjoner som er høyere enn det man oppnår ved et moderat koffeininntak (1, 4).

Koffein har sentralstimulerende egenskaper, og bruk av koffein fører til økt velvære, bedret humør, økt konsentrasjonsevne, økt våkenhet med et forsinket søvnbehov, følelsen av økt energi og en mulig bedring av visse kognitive funksjoner (2–4). Koffein øker den fysiske utholdenhetsevnen (5), og stoffet er av den internasjonale olympiske komité klassifisert som et dopingmiddel. Koffein er likevel ikke forbudt i idrettssammenheng, man har i stedet innført en øvre grense for tillatt konsentrasjon i urinen på 12 µg/ml. Dette er en så høy verdi at den bare overskrides ved svært høye koffeininntak.

Det er beskrevet en rekke ugunstige effekter ved inntak av koffein (tab 1). Risikoen for alvorlige skader er imidlertid så liten at koffein ikke kan sies å innebære noen helseisiko så lenge stoffet ikke inntas i svært høye doser. Letal dose til voksne regnes for å være 5–10 g. Ved kronisk inntak av over 500 mg daglig (tilsvarer rundt 1 l kaffe) kan koffeinisme oppstå (2, 3). Koffeinisme karakteriseres av symptomer som angst, irritabilitet, kronisk insomni, anoreksi og lavgradig feber. Koffeinisme kan således være en

differensialdiagnose til en lang rekke tilstander.

Hos pasienter med generalisert angst og panikkangst kan inntak av koffein føre til en forverring av grunnsykdommen (6, 7). Også hos personer med hjertearytmier (takarytmier) og dyspepsi kan koffein forverre symptomene (3). Det er derfor grunn til å oppfordre til forsiktighet med eller ev. total avholdenhet fra koffein ved disse tilstandene.

Koffein gir toleranse allerede etter få dagers sammenhengende bruk. Brå seponering av koffein gir abstinensfenomener i form av hodepine, angst, tretthet og en følelse av nedsatt energi, økt irritabilitet og influensaliknende symptomer (2, 4). Abstinensen starter 12–24 timer etter seponering, når maksimum etter 24–48 timer og kan vare i opptil en uke. Etter lang tids bruk av koffein i høye doser kan abstinensplagene bli betydelige. Placebokontrollerte seponeringsforsøk blant vanlige kaffedrikkere har vist at 20–50 % opplever hodepine, mens rundt 10 % får psykiske symptomer (4). Hodepine i helgene forårsaket av et høyt koffeininntak på hverdager (kaffedriking på jobb) og et langt mindre koffeininntak på fridager er et relativt vanlig fenomen. Også ufrivillig seponering av kaffe eller andre koffeinholdige drikker, for eksempel i forbindelse med anestesi/kirurgi, kan medføre til dels kraftig hodepine. I slike tilfeller er det risiko for at årsaken til hodepinen kan mistolkes.

Til tross for at koffein oppfyller mange kriterier for å være et avhengighetsskapende

Tabell 1 Bivirkninger av koffein (1–3)

Lavt til moderat inntak (mindre enn 750 mg/d)

Økt diurese

Økt sekresjon av magesyre, dyspepsi

Tremor

Angst, uro, insomni

Høyt inntak (mer enn 750 mg/d)

Samme bivirkninger som over

Kvalme, oppkast, magesmerter

Økt muskeltonus, kramper

Nedsatt konsentrasjon, forvirring, delir

Agitasjon, panikkangst

Palpasjoner, arytmier

Økt blodtrykk

Økt kroppstemperatur

Rødming (flushing)

Hodepine

Takypné

Svimmelhet

Øresus, hørsels- og synsforstyrrelser

middel (positive psykiske effekter, toleranse, abstinens), kan neppe det omfattende forbruket av kaffe, te og koladrikk sees på som et generelt helsemessig og samfunnsmessig problem. De viktigste grunnene til dette er at graden av avhengighet er langt mindre enn for andre avhengighetskapende midler og at de helseskadelige effektene er minimale.

Terapeutisk bruk

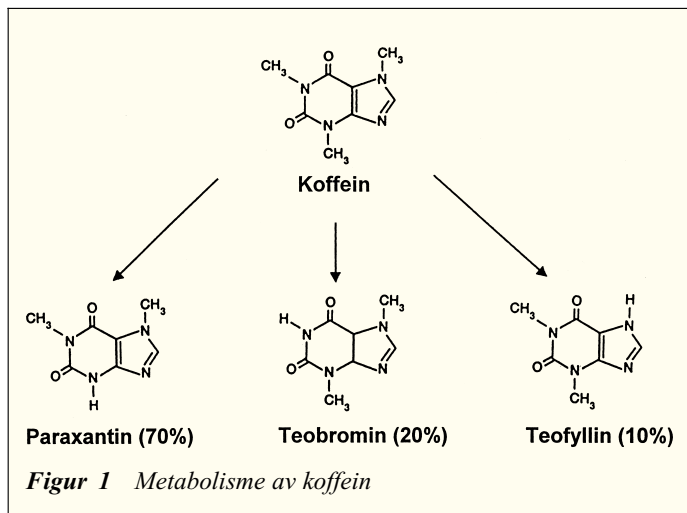
Koffein har vært utprøvd som legemiddel på en lang rekke indikasjoner. Felles for de fleste av de foreslåtte indikasjonene er at resultatene fra de første optimistiske rapportene ikke har vært mulig å bekrefte i større studier. I dag brukes koffein terapeutisk ved apné hos premature, som et lett sentralstimulerende middel og i visse situasjoner som et analgetikum (1, 3). I Norge finnes koffein i analgetika som også inneholder fenazon (Antineuralgica, Fanalgin, Fenazon-Koffein), sammen med bl.a. ergotamin i migrenemidlet Anervan, samt i det apotekfremstilte legemidlet Koffein.

Det er omdiskutert hvorvidt koffein gir en analgetisk tilleggseffekt sammen med analgetika som fenazon, acetylsalisylsyre eller paracetamol. Effekten er sannsynligvis i beste fall kun marginal (1, 8, 9), men kan variere, avhengig av smertetype. De fleste studiene er utført på uspesifisert hodepine, post partum-smerter og postoperative smerter (8). I motsetning til ved andre smertetyper er en analgetisk effekt ved uspesifisert hodepine observert også ved bruk av koffein alene (1). Generelt kan man imidlertid si at den kliniske dokumentasjonen for en analgetisk effekt av koffein på langt nær er så god som man skulle forvente ut fra den utstrakte bruken av hodepinetabletter som inneholder koffein.

Ved migrene virker koffein analgetisk via en direkte vasokonstriktiv effekt på cerebrale kar. Det er imidlertid usikkert om dette har noen tilleggseffekt i kombinasjon med andre vasokonstriktorer, som for eksempel ergotamin. På den annen side kan koffein øke den analgetiske effekten til ergotamin ved migrene ved at absorpsjonen av ergotamin fra tarmen øker (1).

Interaksjoner

Koffein brytes ned via demetylering til paraxantin, teobromin og teofyllin (fig 1) (3, 10). Enzymet cytokrom P-450 (CYP) 1A2 står for minst 95% av den totale metabolismen av koffein. Aktiviteten til dette enzymet induseres av polysykliske aromatiske hydrokarboner, som blant annet finnes i tobakksrøyk og i grillt/brent mat. Røykere bryter dermed ned koffein raskere enn ikke-røykere (10). Personer som slutter å røyke, vil få økte koffeinnivåer i kroppen ved samme



koffeininntak, noe som er forklaringen til at slike personer ofte beskriver at de «tåler kaffe dårligere».

Legemidler som hemmer CYP1A2, som fluvoksamin, metoksalen, ciprofloksacin og p-piller, fører til økte koffeinnivåer og dermed mer koffeinvirkninger ved inntak av for eksempel kaffe (10). Samtidig inntak av fluvoksamin øker koffeinkonsentrasjonen i plasma til det femdobbelte, og det har vært spekulert i om en del av de bivirkningene som tilskrives fluvoksamin, faktisk i stedet er bivirkninger av koffein (11). Metoksalen øker koffeinnivået 2–3 ganger, mens ciprofloksacin og p-piller øker koffeinnivåene med ca. 50% (10).



*En av de tidligste biologisk korrekte fremstillinger av kaffeplanten. Gjengitt fra Wolfgang Schivelbuschs bok *Nytelsesmidlene i historien*. Oslo: Pax, 1981*

Koffein kan også hemme nedbrytningen av andre legemidler som brytes ned av CYP1A2. Tydeligst er dette vist for klozapin. I gjennomsnitt øker inntak av koffein klozapinkonsentrasjonen i plasma med 30–50% (10, 12), men enkelte individer kan få så mye som en fordobling av klozapinnivåene (12). Hos pasienter som behandles med teofyllin, vil plasmakonsentrasjonen av dette stoffet øke med i gjennomsnitt 30% ved samtidig inntak av koffein (10).

De sentralstimulerende effektene av koffein medfører at stoffet kan motvirke effekten til sedativer og anxiolytika (3). Pasienter som bruker benzodiazepiner og benzodiazepinlignende legemidler, kan derfor få nedsatt effekt ved samtidig inntak av koffein.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge



Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Litteratur

1. Sawynok J. Pharmacological rationale for the clinical use of caffeine. *Drugs* 1995; 49: 37–50.
2. Wills S. Caffeine. *Pharm J* 1994; 252: 822–4.
3. Caffeine. I: Dollery C, red. *Therapeutic drugs*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999: C4-C6.
4. Griffiths RR, Mumford GK. Caffeine – a drug of abuse. I: Bloom FE, Kupfer DJ, red. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995: 1699–713.
5. Jackman M, Wendling P, Friars D, Graham TE. Metabolic, catecholamine, and endurance responses to caffeine during intense exercise. *J Appl Physiol* 1996; 81: 1658–63.
6. Bruce B, Scott N, Shine P, Lader M. Anxiogenic affects of caffeine in patients with anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 867–9.
7. Charney DS, Heninger GR, Jatlow PI. Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 233–43.
8. Laska EM, Sunshine A, Mueller F, Elvers WB, Siegel C, Rubin A. Caffeine as an analgesic adjuvant. *JAMA* 1984; 251: 1711–8.
9. Zhang WY, Li Wan Po A. Analgesic efficacy of paracetamol and its combination with codeine and caffeine in surgical pain – a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 1996; 21: 261–82.
10. Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 127–53.
11. Spigset O. Are adverse drug reactions attributed to fluvoxamine caused by concomitant intake of caffeine? *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 665–6.
12. Hägg S, Spigset O, Mjörndal T, Dahlqvist R. Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 59–63.