



Giftinformationscentralen

Den svenska Giftinformationscentralen startade 1960 som en av de första i Europa. Sedan 2009 är centralen en självständig enhet inom Läkemedelsverket. GIC:s huvuduppgift är att per telefon informera sjukvård och allmänhet om risker och symtom vid olika typer av akut förgiftning, samt att ge råd om lämplig behandling. Här följer information om aktuella frågeställningar inom vårt område.

Vill du rådfråga GIC i samband med ett aktuellt förgiftningsfall kan du nå oss på vårt telefonnummer för sjukvårdspersonal: 08-736 03 84.

Koffeinförgiftning

Inledning

Den populäraste drogen

Koffein är världens mest använda psykoaktiva ämne och konsumeras dagligen av cirka 90 % av jordens vuxna befolkning (1). Det huvudsakliga intaget sker i form av kaffe som, efter fossila bränslen, varit den mest inkomstbringande handelsvaran för tredje världen under efterkrigstiden (2). I de nordiska länderna konsumeras mer kaffe än någon annanstans i världen, med ett genomsnittligt intag om tre koppar per person och dygn. Även om den svenska kaffekonsumtionen gått ner något sedan rekordåren på 70-talet (då vi konsumerade elva kilo per person och år jämfört med cirka åtta kilo idag) har den totala konsumtionen av koffein förmodligen inte minskat eftersom vi nu allt oftare konsumerar koffein i andra former (3).

Koffein som receptfritt läkemedel

Renframställt koffein har under många år kunnat köpas på svenska apotek som receptfritt läkemedel för att motverka "tillfällig trötthet". Tabletterna innehåller 100 mg, vilket motsvarar koffeinhalten i en kopp kaffe. Överkonsumtion av kaffe kan leda till välbekanta symtom som oro, sömnsvårigheter, tremor och hjärtklappning men knappast till signifikant koffeinförgiftning*. Koffeintabletter kan däremot leda till mycket allvarliga förgiftningar med symtom som kräkningar, hypotension, hjärtrytmrubbningar och kramper. Letala koffeinförgiftningar dödar genom att orsaka ventrikel-flimmer (4).

Förpackningsstorleksreformen

År 2004 begränsade Läkemedelsverket storleken på förpackningarna av receptfria koffeintabletter till maximalt 30 tabletter sedan man vid Rättsmedicinalverket påträffat en ökning av antalet dödsfall till följd av koffeinförgiftning, de flesta självmord. Av de 20 svenska dödsfall som konstaterats mellan 1993 och 2010 inträffade 15 under perioden 2002–2007. Från maj 2007 till september 2009 påträffades emellertid inga fall av dödlig koffeinförgiftning, vilket kan förmo-

das ha varit en fördröjd effekt av det begränsade utbudet. Såväl den totala försäljningen av receptfria koffeintabletter som antalet telefonförfrågningar till Giftinformationscentralen rörande koffeinförgiftning mer än halverades under 2004–2005 (5).

”När bekanta droger framställs på obekanta sätt, och styrkan ökar till hittills obekanta nivåer, ökar också oundvikligen missbruket, om än inte alltid linjärt. Detta är ett betydelsefullt och återkommande tema i drogernas historia. Vin är jämfört med konjak vad opium är jämfört med morfin, med vad koka är jämfört med kokain och shagtabak jämfört med den moderna cigaretten. Historien om de psykoaktiva preparaten påminner om kapprustningen. Teknikens så kallade framsteg ökar ständigt riskerna för mänskligheten.”

David T. Courtwright, Vanans makt (översättning Gabriel Setterborg)

Koffein som livsmedel

Fröet till förpackningsreformens nederlag såddes emellertid redan innan reformen genomfördes. Ett EU-direktiv från 2002 möjliggjorde oregerad användning av koffein som "ingrediens" i livsmedel, i tillägg till den tidigare förekommande och i andra lagrum reglerade livsmedelsanvändningen som "aromämne" (6). Detta direktiv öppnade dörrarna för en oemotståndlig marknad för koffeinhaltiga produkter. Marknadens lockelse synliggörs av förhållandet att man på svenska apotek idag kan köpa såväl det receptfria *läkemedlet* koffein som *kosttillskottet* koffein. Båda produkterna innehåller koffeintabletter på 100 mg, men läkemedelsförpackningarna får innehålla högst 30 tabletter samtidigt som kosttillskottets förpackningar i princip är oregerade och för närvarande säljs i burkar om 50 stycken. Utanför apoteken, inte minst på internet, växer utbudet av koffeinhaltiga bantningspreparat och prestationsförhöjare år efter år. Dessa produkter kan i vissa fall innehålla avdelade doser om 500 mg

* Den som vill roa sig med att undersöka vilka orimliga mängder koffeinhaltiga drycker som måste inmundigas för att komma upp i dödlig dos koffein (150 mg/kg motsvarande cirka 15 liter bryggkaffe) kan utnyttja redskapet "caffeine calculator" på webben (<http://www.caffeine-informer.com/death-by-caffeine>) (7).

eller utgöras av häpnadsväckande kvantiteter rent koffein i pulverform för hemmaberedning av ”energidrycker”.

Det är i dagsläget inte klarlagt om denna utveckling lett till en ökad incidens av förgiftningar i samhället. Rättsmedicinalverket har inte publicerat någon genomgång av antalet årliga koffeindödsfall sedan 2010 och aktuella samtalsdata från Giftinformationscentralen visar visserligen en återgång till nivåerna från före 2004, men ingen ökning utöver dessa.

Man kan dock förmoda att akuta koffeinförgiftningar kommer att fortsätta att påträffas i den kliniska vardagen och att förgiftningsmedlets identitet, som en följd av dagens brokiga utbud, ofta kan vara okänd för både patienten och för den behandlande läkaren, liksom i den följande fallbeskrivningen.

Symtom och behandling

Koffeinförgiftning kan, som framgår av det rapporterade fallet, medföra livshotande symtom som är viktiga att känna igen för klinikern eftersom en korrekt diagnos påverkar handläggningen.

Verkningsmekanism

Koffein verkar stimulerande på det centrala nervsystemet och kardiovaskulärt. Det verkar också på muskulaturen genom att öka den endogena katekolaminfrisättningen (genom adenosinreceptorantagonism) och öka den intracellulära kalkhalten (genom fosfodiesterashämning och effekter på ryanodinreceptorn) i dessa organ.

Faktaruta 1. Symtom och fynd vid koffeinförgiftning (4,8–9).

Symtom/fynd

CNS: Oro, agitation, kramper.

Kardiovaskulära: Sinustakykardi, supraventrikulära- och ventrikulära arytmier, hypo-/hypertension, vasodilatation.

Muskuloskeletal: Tremor, fascikulationer, rabdomyolys.

Gastrointestinala: Kräkningar, hematemes.

Laboratoriefynd: Hypokalemi, laktatstegring, hyperglykemi.

Symtomen i det presenterade fallet är typiska med kräkningar, agitation, tremor, takykardi och blodtryckssänkning (till följd av vasodilatation) samt risk för ventrikelflimmer (se Faktaruta 1) (8).

Triaden hyperglykemi, hypokalemi och laktacidosis är karakteristisk och orsakas av stimulering av β_2 -receptorer, huvudsakligen i muskulaturen. En ökad glukosmetabolism leder till en ökad bildning av pyruvat som ett mättat aerobt maskineri inte hinner omsätta. Pyruvatansamlingen är källan till laktacidosen som alltså inte orsakas av syrebrist. β_2 -stimuleringen av muskelcellerna leder också till en ökad aktivitet i Na-K-pumpen i cellmembranet och en förflyttning av kalium till intracellulärrummet. Kalium försvinner alltså inte ur kroppen och en oförsiktig översubstitution i akutskedet kan medföra en hyperkalemi när de toxiska effekterna avtar (8).

Förutom att utgöra diagnostiska ledtrådar signalerar en uttalad hypokalemi ($s\text{-K} < 2,5$), liksom en uttalad laktacidosis (laktat > 5), att det föreligger en uttalad toxisk påverkan som

Fallbeskrivning

En medelålders person fördes till medicinakuten på ett mindre sjukhus efter att ha fallit och slagit huvudet i golvet. Patienten hade påträffats av sin sambo i ett tillstånd av ångestladdad agitation, hade haft upprepade kräkningar och strax efteråt kollapsat. Det stod klart att patienten tagit en överdos av tabletter i suicidsyfte och ambulanspersonal medförde tomma förpackningar av ibuprofen, en epilepsimedicin samt ett ”utländskt bantningspiller”.

Patienten var initialt omväxlande uppjagad och somnolent med en puls på 170 och ett blodtryck på 90/50 mm Hg. En akut datortomografi av hjärnan visade inget avvikande. Vid återkomsten till medicinakuten tillstötte ventrikelflimmer och patienten förlorade medvetandet. Spontan cirkulation återkom omedelbart efter defibrillering, men återfall till ventrikelflimmer inträffade upprepade gånger trots behandling med amiodaron. Patienten transporterades med helikopter till ett större sjukhus med tillgång till mer avancerad intensivvård och placerades i respirator.

Man hade vid denna tidpunkt inte klart för sig vilket förgiftningsmedel som låg bakom patientens allvarliga tillstånd. Ytterligare fem episoder av ventrikelflimmer som svarade på defibrillering uppkom under den första timmen efter ankomsten till det större sjukhuset. Laboratorieanalyser hade påvisat en uttalad hypokalemi (lägsta värde 1,5 mmol/l), en laktacidosis (högsta värde 18 mmol/l) samt en hyperglykemi (högsta värde 20 mmol/l).

Man hade satt in en kaliuminfusion på det mottagande sjukhuset för att behandla hypokalemin och startade på det större sjukhuset kontinuerlig dialys för att behandla den ihållande metaboliska acidosen. Sjukdomsförloppet, i kombination med analysriaden hypokalemi, laktacidosis och hyperglykemi, ledde nu till misstanke om koffeinförgiftning och en internetsökning på bantningspreparatet visade också att koffein angavs som huvudingrediens. Denna information skulle kunna ha varit av stor vikt tidigare i förloppet då behandling med betablockerare kan motverka hjärtpåverkan vid koffeinförgiftning (se Faktaruta 1). I det aktuella fallet behövdes emellertid ingen ytterligare antiarytmisk behandling och patientens symtom klingade gradvis av under det följande dryga dygnet. Patienten medgav ”nävvis” intag av bantningsmedlet i suicidsyfte.

En s-koffeinkoncentration på 890 $\mu\text{mol/l}$ påvisades i blodprov taget cirka 7 timmar efter tablettintaget. Detta kan jämföras med koffeinkoncentrationer på 770–1 100 $\mu\text{mol/l}$ som har uppmätts hos människor som avlidit av koffeinförgiftning och koncentrationer på cirka 15 $\mu\text{mol/l}$ som fås vid koffeinintag motsvarande en kopp kaffe (cirka 100 mg) (7).

Bantningspreparatet analyserades med NMR-spektroskopi på Läkeemedelsverkets laboratorium och befanns innehålla 300 mg koffein/kapsel.

bör tas omhand på intensivvårdsavdelning. Detta kan vara ett värdefullt surrogat för serumkoncentrationen av koffein som inte finns att tillgå som akutanalys.

Behandling

Behandlingen består av upprepade intravenösa doser benzodiazepiner och betablockerare för att motverka sympatomimetiska symtom som agitation, kramper eller takyarytmier. Tillförsel av adrenergika med effekt på betareceptorer (adrenalin, noradrenalin) bör undvikas då de riskerar att förvärra förgiftningsbilderna. Vid behandlingskrävande hypotension orsakad av vasodilatation används istället exempelvis fenylefrin. Uttalad hypokalemi korrigeras med viss försiktighet till de lägre delarna av normalintervallet. Koffein har en liten distributionsvolym och låg proteinbindningsgrad och kan vid allvarlig förgiftning avlägsnas effektivt med hemodialys (se Faktaruta 2) (4,8–9).

Slutsats

Utbudet av produkter med mycket höga halter koffein har ökat dramatiskt i samhället under de senaste dryga tio åren. Denna utveckling har uppmärksammats relativt lite, kanske för att koffein framstår som mindre farligt vid sidan av de nya psykoaktiva substanser (ofta benämnda ”nättdroger”) som drabbat samhället under samma period. Det står emellertid klart att koffein, liksom övriga rusmedel i historien, följer den logik David Courtwright beskriver i sin utmärkta bok om drogernas historia, ”Vanans makt”, och som fångas i det inledande citatet: en utveckling mot alltmera potenta beredningar med allt större benägenhet att orsaka skada (2).

Myndigheternas möjligheter eller vilja att kontrollera utbudet av psykoaktiva substanser har genomgått en förändring sedan förpackningsstorleksreformen. Sedan ett antal år finns, som tidigare nämnts, koffeinpulver för egentillverkning av ”energidrycker” till försäljning på internetsajter riktade mot den svenska marknaden. Säljarna rekommenderar en portionsdosering på ”1/16 tesked”, vilket ska motsvara 200 mg. Förpackningsstorlekar på 0,5 kg förekommer och dessa innehåller lika mycket koffein som 5 000 av apotekets koffeintabletter eller 50 förpackningar av en storlek som 2004 belades med receptkrav. Denna utveckling har föranlett en varning till allmänheten från Livsmedelsverket och Giftinformationscentralen (10).

Jumboförpackningarna av koffeinpulver räcker förutom till att producera 2 500 portioner hemlagad ”energidryck” också till att orsaka potentiellt livshotande förgiftningar hos

Faktaruta 2. Behandling vid koffeinförgiftning (4,8–9).

Behandling

Diazepam 5–10 mg i.v. vid svår oro, agitation eller kramper. Upprepas vid behov.

Metoprolol 2,5 –5 mg i.v. vid supraventrikulära och ventrikulära arytmier. Upprepas vid behov.

Kaliuminfusion kan övervägas vid $[K^+] < 3$ mmol/l med målsättning att förhindra uttalad hypokalemi.

Fenylefrin 50 µg i.v. vid hypotension. Upprepas vid behov. Adrenalin och noradrenalin bör undvikas.

Hemodialys bör övervägas vid svår förgiftning med kramper eller arytmier (utöver sinustakykardi), i synnerhet vid samtidig uttalad laktacidosis (laktat > 5 mmol/l) och/eller hypokalemi ($[K^+] < 2,5$ mmol/l).

47,6 individer med en kroppsvikt på 70 kg. Giftinformationscentralen vill därför med den aktuella fallbeskrivningen komplettera varningen till allmänheten med en kortfattad rekapitulation av symtom och behandling vid koffeinförgiftning (se Faktaruta 1 och 2), riktad – inte minst – till landets akutmedicinare.

Litteratur

1. UpToDate. Benefits and risks of caffeine and caffeinated beverages. Juli 2016 [20160804]. https://www.uptodate.com/contents/benefits-and-risks-of-caffeine-and-caffeinated-beverages?source=search_result&search=caffeine&selectedTitle=5%7E150
2. Courtwright DT, Vanans Makt: Drogernas historia och den moderna världens födelse. Lund: Historiska Media;2003
3. Jordbruksverket. Jordbruket i siffror: Kaffekonsumtionen. 3 april 2012 [20160804]. <https://jordbruketsiffror.wordpress.com/2012/04/03/kaffekonsumtionen/>
4. Laskowski LK, Henesch JA, Nelson LS, et al. Start Me up! Recurrent ventricular tachydysrhythmias following intentional concentrated caffeine ingestion. Clin Tox. 2015;53:830-33
5. Thelander G, Jönsson AK, Personne M, et al. Caffeine fatalities –Do sales restrictions prevent intentional intoxications? Clin Tox. 2010; 48:354-58
6. Europeiska Unionen. Europaparlamentets och Rådets direktiv 2002/46/EG. 10 jun 2002 [20160804]. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:183:0051:0057:SV:PDF>
7. Baselt RC. Dispositions of toxic drugs and chemicals in man. 8:e upplagan. 2008. Biomedical Publications.
8. Hoffman, RS, Howland MA, Lewin NA, et al. Goldfrank's toxicologic emergencies. 10:e upplagan. 2015. McGraw-Hill Education
9. Ghannoum M, Wiegand TJ, Liu KD, et al. Extracorporeal treatment for theophylline poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. Clin Tox 2015;53:215-29
10. Livsmedelsverket. Livsmedelsverket och Giftinformationscentralen varnar för koffein i pulverform. 14 dec 2015 [20160804]. <http://www.livsmedelsverket.se/om-oss/press/nyheter/pressmeddelanden/livsmedelsverket-och-giftinformationscentralen-varnar-for-koffein-i-pulverform/>