

*Pharmakologisches Institut der Universität Hamburg*

## Wechselwirkungen zwischen Coffein, anderen Genußmitteln und Arzneistoffen

G. Czok

Coffein, 1,3,7-Trimethylxanthin, wird heute von großen Teilen der Bevölkerung in nicht unbeträchtlichen Mengen aufgenommen, wobei die Aufnahme von Coffein einmal als Kaffee-, Tee- oder Colagetränk, zum anderen aber auch in Form verschiedener coffeinhaltiger Mischpräparate erfolgen kann.

Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang die Frage, ob und in welcher Weise zwischen Coffein und anderen gleichzeitig aufgenommenen Genußmitteln wie etwa Alkohol und Nikotin bzw. anderen zugeführten Arzneistoffen wie z. B. Salizylsäure, Phenacetin, Phenobarbital Wechselwirkungen auftreten.

In der Literatur finden sich zu dieser speziellen Frage nur vereinzelte Angaben. Sie sollen daher hier zusammengefaßt und durch eigene Untersuchungsbefunde ergänzt werden.

Die Wechselwirkung zwischen *Coffein* und *Alkohol* wurde bislang verschiedentlich geprüft, wobei hauptsächlich verkehrsmedizinische Gesichtspunkte, wie die Beeinflussung der Fahrtüchtigkeit, von Interesse waren. So fanden *Elbel* 1939, *Fleming* und *Reynolds* 1935, *Lang* und *Schlick* 1936 sowie *Pawan* 1968 keine Änderung des Blutalkohols durch eine vorherige Gabe von Kaffee oder Coffein. Dagegen sahen *Grüner* und *Federlein* 1965 nach Coffeingabe anfänglich leicht erhöhte Blutalkoholwerte und beziehen diesen Effekt auf Flüssigkeitsverschiebungen zwischen Blut und Gewebe, ausgelöst durch die diuretische Wirksamkeit des Coffeins. *Strubelt* et al. 1973 sowie *Siegers* et al. 1972 fanden bei der Ratte nach gleichzeitiger Coffein- und Äthanolgabe eine verzögerte Magenentleerung, die eine verlangsamte Coffeinresorption und somit erniedrigte Blutalkoholwerte zur Folge hatte. Beim Menschen war allerdings ein derartiger Effekt nicht nachzuweisen.

Die wichtige Frage, ob Alkohol auch den Stoffwechsel von Coffein zu beeinflussen vermag, ist neuerdings durch *Hartmann* und *Czok* 1980 sowie *Finke* und *Czok* 1980 tierexperimentell überprüft worden. Dabei zeigte sich bei In-vivo-Versuchen an der Maus nach oraler Äthanolgabe (1,8 g/kg) eine deutliche Hemmung des Abbaus von Coffein, was in einer verlangsamten Elimination von Coffein aus Serum, Leber, Niere, Muskel und Gehirn sowie einer beträchtlichen Verlängerung der Eliminationshalbwertszeiten zum Ausdruck kam. Bei In-vitro-Versuchen an isolierten Mäuseleberschnitten war ein derartiger Hemmeffekt auf den Äthanolabbau gleichfalls festzustellen. Der Hemmeffekt nahm dosisabhängig zu und erreichte maximal 63,8 % bei einer Äthanolkonzentration von 104 mM.

Wahrscheinlich vermag Äthanol die Demethylierung von Coffein über das in der Leberzelle lokalisierte arzneiabbauende Enzymsystem zu hemmen, wodurch dann der Abbau von Coffein zu 1,7-Dimethylxanthin (Paraxanthin) und 1,3-Dimethylxanthin (Theophyllin) weitgehend unterbunden wird. Eine Stütze erhält diese Vermutung durch die Untersuchungen von *Soehring* und *Schüppel* 1969 sowie *Schüppel* 1969, wonach Äthanol auch die Demethylierung von Aminophenazon zu hemmen vermag.

Wechselwirkungen zwischen *Coffein* und *Rauchen* können auf zweierlei Art und Weise zustande kommen. Einmal ist eine Interaktion zwischen Coffein und Nikotin möglich, zum anderen aber auch eine Wechselwirkung zwischen Coffein und den im Rauch gebildeten polycyclischen Aromaten wie z. B. Benzpyren zu erwarten. So besteht nach Untersuchungen von *Kozlowski* (1976) eine umgekehrte Korrelation zwischen der Nikotinaufnahme beim Rauchen und der gleichzeitig durch ein Kaffeegetränk zugeführten Coffeinmenge. Steigt also die mit einem Kaffeegetränk aufgenommene Coffeinmenge an, so verringert sich gleichzeitig die aus einer Zigarette zugeführte Nikotinmenge. Durch diese Befunde wäre auch die bekannte Tatsache gut zu erklären, daß Kaffeetrinker im allgemeinen mehr Zigaretten rauchen als Nichtkaffeetrinker. Wegen der verschlechterten Nikotinaufnahme muß eben der Kaffeetrinker mehr Zigaretten rauchen als ein Nichtkaffeetrinker, um eine gleich starke Nikotinwirkung zu erzielen.

Die im Zigarettenrauch vorhandenen polycyclischen Aromaten, wie etwa Benzpyren, bewirken eine Enzyminduktion der Leber, d. h. eine Stimulierung des arzneimittelabbauenden Cytochrom-P<sub>450</sub>-Monooxygenase-Systems. Es werden dann Arzneimittel, u. a. auch das Coffein, beschleunigt abgebaut und somit inaktiviert. So fanden *Parsons* und *Neims* 1978 bei Rauchern (mindestens 20 Zigaretten täglich seit 2 Jahren) im Vergleich zu Nichtrauchern eine deutliche Abnahme der Coffeinhalbwertszeit von 6 Stunden auf 3 1/2 Stunden und der Coffeinkörperclearance von 155 auf 94 ml/kg/h. Das Verteilungsvolumen von Coffein unterschied sich dabei nicht signifikant bei Rauchern und Nichtrauchern.

In Untersuchungen an Ratten haben *Welch* et al. 1977 neben Benzpyren auch die leberenzyminduzierenden Substanzen Phenobarbital und Aroclor 1254, ein PCB-Gemisch, hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Coffeinabbau geprüft. Es ergab sich eine Abnahme der Coffeinhalbwertszeit nach Vorbehandlung mit diesen Substanzen, und zwar von 2,5 Stunden (Kontrollen) auf 1,4 Stunden nach Phenobarbital, auf 0,9 Stunden nach Benzpyren und auf 0,2 Stunden nach Aroclor 1254. Nach neueren Untersuchungen von *Aldridge* et al. 1979 soll der Coffeinabbau in der Leber durch verschiedene Monooxygenasen erfolgen, die sich in ihrer Aktivität deutlich unterscheiden. So wird durch Phenobarbital in erster Linie Cytochrom P<sub>450</sub> stimuliert, was nur eine verhältnismäßig geringe Steigerung des Coffeinabbaus auslösen soll. Demgegenüber stimuliert 3-Methylcholanthren besonders Cytochrom P<sub>1-450</sub> (= P<sub>448</sub>), wodurch eine sehr starke Beschleunigung des Coffeinabbaus hervorgerufen wird. Das Cytochrom P<sub>450</sub>-Monooxygenase-System ist übrigens nach der Geburt nur wenig aktiv und entfaltet seine volle Wirksamkeit erst nach Ablauf von mehreren Monaten. Dies ist auch beim Coffeinabbau festzustellen. So wird beispielsweise beim Kleinkind oral verabreichtes Coffein im ersten Lebens-

monat zu etwa 85 %, im zweiten und dritten Monat zu 64 und 55 % unverändert mit dem Harn ausgeschieden. Erst nach 7 bis 8 Monaten kann das Kind verabreichtes Coffein in gleichem Umfang wie die Erwachsenen metabolisieren. Es werden dann höchstens nur noch 1-2 % des zugeführten Coffeins unverändert über den Harn ausgeschieden (Aldridge et al. 1979).

Bei den Wechselwirkungen zwischen Coffein und anderen Arzneimitteln interessieren insbesondere solche, welche häufig in Mischpräparaten gefunden werden. Die sind vor allem Salizylsäure und deren Derivate sowie Phenacetin.

Bei Salizylsäure konnten unter dem Einfluß von Coffein sowohl eine Änderung der Pharmakokinetik als auch der Pharmakodynamik festgestellt werden. So wurde nach Untersuchungen von Reuning und Levy 1967 die Resorption von Salizylsäure aus dem Rattenmagen in Gegenwart von Coffein deutlich gehemmt. Die Resorption von Äthanol blieb dagegen durch Coffein unbeeinflußt. Hiernach beruht die Hemmung der Salizylatresorption bei Coffeinzuß offenbar nicht auf einer Änderung der Membranpermeabilität, sondern auf der Bildung eines Salizylsäure-Coffein-Komplexes.

Wie weiterhin Beubler und Lembeck 1976 an narkotisierten Ratten feststellten, kommt es nach lokaler Applikation von Coffein in den Darm zu einer deutlichen Zunahme der Darmdurchblutung, so daß gleichzeitig auch die Resorption verschiedener Arzneimittel, u. a. von Salizylsäure, gesteigert wurde.

Schmidt und Fanchamps 1974 konnten außerdem auch beim Menschen eine schnellere und vollständigere Resorption von Ergotamin aus dem Darm nachweisen, wenn gleichzeitig Coffein verabreicht wurde. Auch hier dürfte der resorptionsfördernde Effekt des Coffeins auf seine darmdurchblutungsfördernde Wirkung zu beziehen sein.

Es liegen auch einige Befunde vor, nach denen eine Beeinflussung der Wirkung von Acetylsalizylsäure durch Coffein bzw. von Coffein durch Salizylsäure nachgewiesen werden konnte. So fanden Vinegar et al. 1976 in Untersuchungen an Ratten eine verstärkte Abschwächung der durch Carrageen-Injektion in die Hinterpfote oder Pleurahöhle ausgelösten Schwellungsreaktion bzw. Exsudation, wenn den Tieren neben Acetylsalizylsäure auch noch Coffein verabreicht worden war. Darüber hinaus ließ sich im Analgesietest eine Potenzierung der Wirkung von Acetylsalizylsäure durch Coffein erzielen.

Collins et al. 1979 sahen bei Ratten eine erheblich verstärkte und auch länger anhaltende gesteigerte Aktivität, wenn Coffein gleichzeitig mit Acetylsalizylsäure gegeben wurde. Da ein Einfluß von Acetylsalizylsäure auf die Pharmakokinetik von Coffein (Resorption, Metabolisierung) ausgeschlossen werden konnte, wird vermutet, daß der beobachtete Effekt mit einer veränderten Verwertbarkeit der Katecholamine im Gehirn in Anwesenheit des Phosphodiesterasehemmers Coffein zusammenhängen könnte.

Wechselwirkungen zwischen Coffein und Phenacetin sind von Collins et al. 1977 an Ratten untersucht worden. Phenacetin (200 mg/kg) hatte zuerst einen vorübergehenden Hemmeffekt auf die Resorption von gleichzeitig verabreichtem Coffein (5 mg/kg), so daß zunächst erniedrigte, später

aber erhöhte Coffeinplasmawerte gefunden wurden. Untersuchungen des ausgeschiedenen Harns ergaben einen deutlichen Hemmeffekt auf die Demethylierung von Coffein, was sich in einer verringerten Ausscheidung von Theobromin und einer vermehrten Ausscheidung von nichtmetabolisiertem Coffein zu erkennen gab. Die lokomotorische Aktivität der Versuchstiere war nach gleichzeitiger Gabe von Phenacetin und Coffein im Vergleich zur alleinigen Coffeingabe anfänglich abgeschwächt, später aber verstärkt, was somit gut mit dem Verlauf der Coffein-Blutspiegelkurve korreliert.

Der Hemmeffekt von Phenacetin auf die Demethylierung von Coffein konnte auch in eigenen Versuchen an Mäusen bestätigt werden (Czok 1980), denen  $^{14}\text{C}$ -Coffein entweder allein oder zusammen mit Phenacetin (200 mg/kg) verabreicht worden war. Der innerhalb von 4 Stunden ausgeschiedene Harn der Tiere, die Phenacetin und Coffein zugleich erhalten hatten, enthielt eine verringerte  $^{14}\text{C}$ -Gesamtaktivität bei gleichzeitig erhöhter  $^{14}\text{C}$ -Coffein-Aktivität und herabgesetzter  $^{14}\text{C}$ -Coffeinmetaboliten-Aktivität.

Wechselwirkungen zwischen *Coffein* und *Nicotinsäure* haben Foote et al. 1978 in Rattenversuchen gefunden. Bemerkenswert war der Befund, wonach Nicotinsäure offenbar die Coffeintoxizität herabzusetzen vermag. So betrug die Mortalität von Ratten nach 300 mg/kg Coffein 60 %, nach Coffein zusammen mit Nicotinsäure (1,27 mg/kg) verabreicht dagegen nur 20 %. Vermutlich kommt dieser Effekt dadurch zustande, daß Nicotinsäure und Coffein die Aktivität der Formatio reticularis in antagonistischem Sinne beeinflussen. Coffein bewirkte nämlich eine deutliche Zunahme der Impulsentladungen in der Formatio reticularis, welche durch Nicotinsäure dosisabhängig wieder herabgesetzt- oder sogar normalisiert werden konnte.

Atkinson und Domahidy 1975 prüften in Untersuchungen an Ratten die Wechselwirkungen zwischen *Coffein* und *Barbituraten*. Coffein (60 mg/kg oral) oder auch Kaffee in einer entsprechenden Coffeindosierung verkürzten die Barbiturat-Schlafdauer in signifikanter Weise von 276,5 auf 140,3 Minuten (Coffein) bzw. auf 132,6 Minuten (Kaffee). Nach coffeinfreiem Kaffee wurde dagegen ein derartiger Effekt vermißt. Coffein verkürzte ebenfalls die Schlafdauer nach Hexobarbital von 26,9 auf 12,1 Minuten, obwohl die Hexobarbitalkonzentrationen im Gehirn höher waren als in den Versuchen ohne Coffein. Da in diesen Versuchen ein beschleunigter Barbituratabbau durch Coffein ausgeschlossen werden konnte, sind die beobachteten Effekte wahrscheinlich auf eine unmittelbare, im Gehirn erfolgende Wechselwirkung zwischen Barbituraten und Coffein zu beziehen.

Ein Auftreten von Wechselwirkungen zwischen *Coffein* und *anderen Methylxanthinen* ist gleichfalls näher untersucht und für Theobromin von Heim et al. 1971 beschrieben worden. In Mäuseversuchen fanden sie, daß die nach Coffeingabe auftretende Zunahme des Sauerstoffverbrauchs und der Motilität in den ersten 90 Minuten teilweise oder vollständig dann unterdrückt werden konnte, wenn gleichzeitig Theobromin in Mengen von 45 bis 180 mg/kg verabreicht worden waren. In der dritten Versuchsstunde verringerte sich der Hemmeffekt von Theobromin auf die Coffeinwirkung. Auffallenderweise erreichte dann aber die Motilität höhere Meß-

werte als nach alleiniger Coffeingabe, was auf die Bildung von noch nicht identifizierten stimulierend wirkenden Theobrominmetaboliten bezogen wird.

### Zusammenfassung

Coffein wird nicht nur in Getränken wie Kaffee, Tee, Coca-Cola, sondern auch in zahlreichen analgetisch wirkenden Mischpräparaten häufig aufgenommen. Aus diesem Grunde sind Wechselwirkungen dieser Verbindung mit anderen Wirkstoffen und Arzneimitteln zu erwarten und deren Kenntnis auch von praktischer Bedeutung. Es wird auf Wechselwirkungen zwischen Coffein und Alkohol, Räuchen, Salizylsäure, Phenacetin, Barbituraten, Nikotinsäure und Theobromin verwiesen.

### Summary

Caffeine is ingested not only with beverages as coffee, tea, coca-cola but also in form of many analgetic drugs. Therefore interactions of this substance with other biologically active substances and drugs should be expected, and the knowledge of these would be of practical importance. The interactions between caffeine and alcohol, smoking, salicylic acid, phenacetin, barbiturates, and theobromin are described.

### Literatur

1. *Atkinson, J., B. Domahidy*: The effect of caffeine on barbiturate sleeping time and brain level. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **192**, 635 (1975). - 2. *Aldridge, A., J. V. Aranda, A. H. Neims*: Caffeine metabolism in the newborn. *Clin. Pharmacol. Ther.* **25**, 447 (1979). - 3. *Aldridge, A., W. D. Parsons, A. H. Neims*: Stimulation of caffeine metabolism in the rat by 3-Methylcholanthrene. *Life Sci.* **21**, 967 (1977). - 4. *Beubler, E., F. Lembeck*: Methylxanthines and intestinal drug absorption. *Naunyn-Schmieberg's Arch. Pharmacol.* **292**, 73 (1976). - 5. *Collins, C., P. T. Richards, G. A. Starmer*: Caffeine-phenacetin interaction in the rat: effects on absorption, metabolism and locomotor activity. *J. Pharm. (Lond.)* **29**, 217 (1977). - 6. *Collins, C., R. I. Laird, P. T. Richards, G. A. Starmer*: Aspirin-caffeine interaction in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* **31**, 611 (1979). - 7. *Czok, G.*: Unveröffentlichte Versuche 1980. - 8. *Elbel, H.*: Nachweis der Coffeinwirkung auf Blutalkohol und Trunkenheit. *Beitr. Gerichtl. Med.* **15**, 14 (1939). - 9. *Finke, A., G. Czok*: Metabolisierung von Coffein durch Leberschnitte der Maus und deren Beeinflussung durch Äthanol und Amino-phenazon sowie Phenobarbitalvorbehandlung der Versuchstiere. *Z. Ernährungswiss.* (im Druck). - 10. *Fleming, R., D. Reynolds*: Attempts to modify the concentration of alcohol in the blood after i.v. administration of caffeine. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **54**, 2 (1935). - 11. *Foote, W. E., P. Holmes, A. Pritchard, C. Hatcher, J. Mordes*: Neurophysiological and pharmacodynamic studies on caffeine and on interactions between caffeine and nicotinic acid in the rat. *Neuropharmacology* **17**, 7 (1978). - 12. *Grüner, O., C. Federlin*: Über den Verlauf der Blutalkoholkurve nach Coffeingabe. *Blutalkohol* **3**, 188 (1965). - 13. *Hartmann, M., G. Czok*: Untersuchungen an Mäusen zur Pharmakokinetik von Coffein und deren Beeinflussung durch Äthanol. *Z. Ernährungswiss.* (im Druck). - 14. *Heim, F., B. Hach, P. Mitznegg, H. P. T. Ammon, C.-J. Estler*: Coffein-antagonistische Wirkungen des Theobromins und coffeinartige Eigenschaften von Theobromin-Metaboliten. *Arzneimittel-Forschg.* **21**, 1039 (1971). - 15. *Kozlowski, L.*: Effects of caffeine consumption on nicotine consumption. *Psychopharmacology* **47**, 165 (1976). - 16. *Lang, S., B. von Schlick*: Über die Beeinflussbarkeit des Alkoholumsatzes im Organismus. *Z. ges. exp. Med.* **99**, 81 (1936). - 17. *Parsons, W. D., A. H. Neims*: Effect of smoking on caffeine clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.* **24**, 40 (1978). - 18. *Pawan, G. L. S.*: Alcohol metabolism in

man: Acute effects of physical exercise, caffeine, fructose and glucose on the rate of ethanol metabolism. *Biochem. J.* **106**, 19 (1968). – 19. *Reuning, R. H., G. Levi*: Effect of complex formation on drug absorption. IV. Role of intragastric diffusion in the absorption of free and caffeine-complexed salicylic acid from the rat stomach. *J. pharm. Sci.* **56**, 843 (1967). – 20. *Schmidt, R., A. Fanchamps*: Effect of caffeine on intestinal absorption of ergotamine in man. *Europ. J. clin. Pharmacol.* **7**, 213 (1974). – 21. *Schüppel, R.*: Äthanol und andere aliphatische Alkohole als Inhibitoren der mikrosomalen N-Demethylierung in vivo und in vitro. *Habil.-Schrift Tübingen* 1969. – 22. *Siegers, C. P., O. Strubelt, G. Back*: Inhibition by caffeine of ethanol absorption in rats. *Europ. J. Pharmacol.* **20**, 181 (1972). – 23. *Soehring, K., R. Schüppel*: Wechselwirkungen zwischen Alkohol und Arzneimitteln. *Dtsch. med. Wschr.* **91**, 1892 (1966). – 24. *Strubelt, O., K. Böhme, C.-P. Siegers, P. Bruhn*: Der Einfluß von Coffein auf die Resorption und einige zentrale Wirkungen von Äthanol. *Z. Ernährungswiss.* **15**, 125 (1976). – 25. *Vinegar, R., J. F. Truax, J. L. Seeger, R. M. Welch, H. L. White*: Potentiation of the anti-inflammatory and analgetic activity of aspirin and caffeine in the rat. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **151**, 556 (1976). – 26. *Welch, R. M., S.-Y. Y. Hsu, R. L. De Angelis*: Effect of Aroclor 1254, phenobarbital, and polycyclic aromatic hydrocarbons on the plasma clearance of caffeine in the rat. *Clin. Pharmacol. Ther.* **22**, 791 (1977).

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. G. Czok, Pharmakologisches Institut der Universität Hamburg, Martinistraße 52, 2000 Hamburg 20