

# Cafeïne, een booster voor de effectiviteit van pijnstillers

Tess Kloppenburg, Marco Blanker

Hoewel er diverse over-the-counter pijnstillers zijn waaraan cafeïne (= coffeïne) is toegevoegd, zegt de NHG-Standaard Pijn daar niets over. Toevoeging van cafeïne aan gangbare pijnstilling blijkt bij volwassenen met acute en postoperatieve pijn effectiever dan alleen gangbare pijnstilling. Bij een toevoeging van  $\geq 100$  mg cafeïne aan andere pijnstilling bereikt 5-10% van deze patiënten een betere pijncontrole dan zonder cafeïne.

Pijnstillers met cafeïne zijn vrij verkrijgbaar bij apotheek en drogist, en worden veel gebruikt door patiënten. Cafeïne is een  $A_1$ - en  $A_2$ -adenosinereceptorantagonist, waarvan nog onduidelijk is hoe deze de effectiviteit van andere pijnstillers versterkt. Waarschijnlijk spelen een blokkade van perifere nociceptieve adenosinereceptoren en activatie van de centrale pijnonderdrukkende systemen een rol. Wij vroegen ons af of het ontbreken van een advies over cafeïne in de NHG-Standaard Pijn was gebaseerd op de afwezigheid van bewijs of op het bewijs van afwezigheid van effect. We formuleerden daarom de volgende PICO: 'Geeft toevoeging van cafeïne aan gangbare pijnstilling (I) meer pijnreductie (O) bij volwassenen met acute pijn (P) dan alleen gangbare pijnstilling (C)?'

## ZOEKSTRATEGIE EN RESULTATEN

Op 7 maart 2020 vonden we in PubMed 204 artikelen met de volgende zoekopdracht: "pain"[MeSH] AND "analgesics"-[MeSH] AND ("caffeine"[MeSH] OR "coffeine"[MeSH]). Na het toepassen van de filters '10 years', 'Randomized Controlled Trial' en 'Systematic Reviews' bleven 12 artikelen over. We selecteerden een cochrane review en 2 losse RCT's op basis van titel en abstract.<sup>1-3</sup>

De cochrane review betrof de gegevens van 4262 deelnemers uit 14 verschillende onderzoeken.<sup>1</sup> Ze kregen een behandeling met een enkele dosis pijnstilling met of zonder cafeïne. De auteurs definieerden effectieve pijnstilling als een afname met ten minste 50% van het maximum, gedurende 4 tot 6 uur. Hiervoor poolden ze de gegevens over verschillende pijnschalen uit alle onderzoeken.

Voor alle aandoeningen en pijnstillers tezamen was er bij 48% van de deelnemers met cafeïne en bij 41% zonder cafeïne sprake van effectieve pijnstilling (relatief risico (RR) 1,2; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,1 tot 1,3; number needed to treat (NNT) 14 (95%-BI 9,9 tot 24)). Voor postoperatieve of postpartumpijn was dit 60% versus 51% (19 vergelijkingen; n = 2239); voor hoofdpijn 33% versus 25% (5 onderzoeken; n = 1503), voor dysmenorroe 43% versus 39% (1 onderzoek; n = 620). Het effect van toevoeging van cafeïne aan paracetamol was



Foto: Shutterstock

kleiner (62% versus 54%; NNT 14; 15 vergelijkingen; n = 2186) dan bij ibuprofen (46% versus 32%; NNT 7,2; 6 vergelijkingen; n = 707) of diclofenac (41% versus 27%; 1 onderzoek; n = 91). Toevoeging aan aspirine gaf geen verbetering. Lage doseringen (< 100 mg) waren niet significant effectiever, wat wel gold voor doseringen van 100 mg of hoger, met een NNT van ongeveer 10. De auteurs concluderen op basis van bewijs van hoge kwaliteit dat cafeïne bij 5-10% van de patiënten een extra pijnreductie biedt, met een NNT van ongeveer 15. In een dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT onderzochten Suh et al. de verschillen in pijnreductie tussen eenmalige toevoeging van 200 mg cafeïne of een placebo aan opioïden, op 2 verschillende dagen bij 41 ziekenhuispatiënten met een gevorderde maligniteit.<sup>2</sup> Pijn, gemeten met een *numerical rating scale* (NRS) van 0 tot 10, was na de tweede trial dag significant lager in de cafeïne groep dan in de placebogroep. De gemiddelde pijnreductie in NRS-scores in de cafeïne groep was 0,83 (95%-BI 0,60 tot 1,07) versus 0,35 (95%-BI 0,17 tot 0,53) in de placebo groep. Dit verschil is niet klinisch relevant (< 2 punten).<sup>4</sup> In een driedubbelblinde RCT vergeleken Samieirad et al. de verschillen in pijnreductie tussen toevoeging van 20 mg cafeïne of 20 mg codeïne aan 300 mg paracetamol bij 80 patiënten die kaakchirurgie ondergingen.<sup>3</sup> De gemiddelde pijn gemeten met een visueel analoge schaal (VAS)-score was 3 tot 12 uur na de operatie significant lager in de codeïne groep (VAS 3-4) dan in de cafeïne groep (VAS 5-6). Codeïne heeft echter meer bijwerkingen. Een minimale klinisch relevante verandering is  $\geq 2,6$  punten, dus vanaf 24 uur tot 1 week postoperatief verschilden de gemiddelde pijnstillende effecten van cafeïne (VAS 0-3) niet klinisch relevant van die van codeïne (VAS 0-2).<sup>5</sup>

## CAFEÏNE STAP 3 IN PIJNLADDER

Geen van de onderzoeken is in de eerste lijn uitgevoerd en 1 onderzoek includeerde patiënten met gevorderde maligniteiten.<sup>2</sup> De gegevens in alle onderzoeken liepen zo sterk uiteen dat de verschillen in interventies en onderzoekspopulaties een adequate vergelijking mogelijk belemmeren.<sup>1</sup> De 2 losse RCT's hadden beide een kleine onderzoekspopulatie.<sup>2,3</sup>

In de huisartsenpraktijk komen waarschijnlijk meer patiënten met relatief milde pijnklachten voor, bij wie mogelijk minder winst valt te behalen dan in de tweede lijn. Toch kunnen de resultaten waarschijnlijk goed geëxtrapoleerd worden naar de eerste lijn, want acute en postoperatieve pijn komen ook daar voor.

De kwaliteit van bewijs van de uitkomsten is hoog (volgens de GRADE-systematiek). De resultaten tonen aan dat toevoeging van cafeïne aan gangbare pijnstilling in een dosering van 100 mg of hoger, bij 5-10% van de patiënten met acute en postoperatieve pijn een meerwaarde heeft bij het bereiken van een goed niveau van pijnstilling.<sup>1</sup> Hoewel het een kleine groep betreft, is deze uitkomst wel relevant, omdat hiermee de inzet van andere pijnstillers, waaronder opioïden, mogelijk beperkt kan worden.

Gezien de resultaten valt te overwegen om een standpunt over cafeïne in de NHG-Standaard Pijn op te nemen. Dat kan adequatere pijnstilling bij patiënten met acute en postoperatieve pijn bevorderen. Cafeïne zou stap 3 in de pijnladder kunnen worden, na paracetamol (stap 1) en NSAID's (stap 2), en vóór opioïden, aangezien het effect van toevoeging van cafeïne aan een NSAID (ibuprofen, diclofenac) groter is dan toevoeging aan paracetamol, en de combinatie met opioïden in de volgende stap ook nog extra pijnreductie kan opleveren. ■

## LITERATUUR

1. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD009281.
2. Suh SY, Choi YS, Oh SC, Kim YS, Cho K, Bae WK, et al. Caffeine as an adjuvant therapy to opioids in cancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2013;46:474-82.
3. Samieirad S, Afrasiabi H, Tohidi E, Qolizade M, Shaban B, Hashemipour MA, et al. Evaluation of caffeine versus codeine for pain and swelling management after implant surgeries: a triple blind clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg* 2017;45:1614-21.
4. Pool JJ, Ostelo RW, Hoving JL, Bouter LM, De Vet HCW. Minimal clinically important change of the Neck Disability Index and the Numerical Rating Scale for patients with neck pain. *Spine* 2007;32:3047-51.
5. Parker SL, Godil SS, Shau DN, Mendenhall SK, McGirt MJ. Assessment of the minimum clinically important difference in pain, disability, and quality of life after anterior cervical discectomy and fusion: clinical article. *J Neurosurg Spine* 2013;18:154-60.
6. KNMP. Informatorium Medicamentorum; monografie coffeïne. Geraadpleegd via [www.kennisbank.knmp.nl](http://www.kennisbank.knmp.nl) op 14 juli 2020.
7. De Jong L, Janssen PGH, Keizer D, Köke AJA, Schiere S, Van Bommel M, et al. NHG-Standaard Pijn. Utrecht: NHG, 2018.
8. Voedingscentrum. Cafeïne. [www.voedingscentrum.nl](http://www.voedingscentrum.nl), geraadpleegd op 14 juli 2020.

Kloppenburg EC, Blanker MH. Cafeïne, een booster voor de effectiviteit van pijnstillers. *Huisarts Wet* 2021;64:DOI:10.1007/s12445-021-1037-y. E.C. Kloppenburg, MSc, BSc, waarnemend huisarts, [tesskloppenburg@hotmail.com](mailto:tesskloppenburg@hotmail.com). Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Huisartsgeneeskunde en ouderengeneeskunde, Groningen; dr. M.H. Blanker, epidemioloog, universitair hoofddocent; tevens huisarts te Zwolle. Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit is een critically appraised topic [CAT], waarbij de auteur een evidence-based antwoord wil krijgen op een praktijkvraag.

## REACTIE VAN HET NHG

Wij danken de auteurs voor de suggestie om cafeïne (coffeïne) toe te voegen aan de bestaande pijnstilling in de NHG-Standaard Pijn. We hebben ons bij de NHG-Standaard beperkt tot de geregistreerde pijnstillers. Coffeïne is in combinatie met paracetamol in lagere verhoudingen geregistreerd als pijnstiller en beschikbaar [veelal 50 mg coffeïne per 500 mg paracetamol] dan de in de CAT beschreven hoeveelheden. In vroegere versies van onze pijnrichtlijn hebben we wel gezocht naar verschillen in analgetische werking tussen paracetamol en paracetamol met coffeïne, en geen klinisch relevante verschillen gevonden. De KNMP-kennisbank vermeldt: 'Het is niet aangetoond dat coffeïne de analgetische werking van paracetamol kan versterken.'<sup>6</sup> Bij de uitgebreide knelpuntenanalyse bij de herziening van de NHG-Standaard Pijn is het ontbreken van coffeïne nooit als knelpunt aangedragen, ook niet bij de revisie die onlangs is opgestart. Dat is de reden waarom er geen recente plaatsbepaling van coffeïne heeft plaatsgevonden en coffeïne niet wordt genoemd in de NHG-Standaard Pijn.<sup>7</sup>

Uit de in de CAT beschreven onderzoeken zou blijken dat toevoegingen van coffeïne vanaf 100 mg aan gangbare pijnstillers mogelijk effectief zijn, vooral wanneer ze worden toegevoegd aan ibuprofen en diclofenac, maar ze hebben minder effect op de analgetische werking van paracetamol. De effecten zijn statistisch significant; de klinische relevantie lijkt echter beperkt. Ook worden er geen bijwerkingen en interacties van coffeïne

genoemd. De literatuur beschrijft die echter wel: gastro-intestinale irritatie, misselijkheid en braken – bijwerkingen die overigens ook van ibuprofen en diclofenac worden beschreven. Bij doseringen vanaf 250 mg per dag worden ook hartritme stoornissen, tachycardie, rusteloosheid, opwindings, slapeloosheid en tremor beschreven. Chronisch gebruik van coffeïne kan leiden tot medicatieafhankelijke hoofdpijn en staken van chronisch gebruik kan onttrekkingshoofdpijn geven, die een week kan aanhouden.<sup>6</sup>

We herkennen uit de praktijk dat er patiënten zijn die minder pijn ervaren door gebruik van coffeïnehoudende producten, maar ook patiënten die juist bijwerkingen ervaren van overmatig coffeïnegebruik. Coffeïne is als geregistreerd geneesmiddel als losse tablet alleen in 50 mg beschikbaar, te laag dus om effect te hebben. Een kop filterkoffie van 125 ml bevat ongeveer 85 mg coffeïne.<sup>8</sup> Het adviseren van een kop koffie naast een pijnstiller zou een vergelijkbaar effect kunnen hebben als een tablet met 50 mg coffeïne.

*NHG, Cluster R&W, Utrecht: Monique Verduijn, senior wetenschappelijk medewerker; Maureen van den Donk, senior wetenschappelijk medewerker; Amanda van Walraven, wetenschappelijk medewerker; Zamire Damen, senior wetenschappelijk medewerker*