

Kein Gesundheitsrisiko durch den Cocaingehalt in Red Bull Simply Cola

Gesundheitliche Bewertung Nr. 020/2009 des BfR vom 27. Mai 2009

Cocain ist ein natürlicher Inhaltsstoff des Kokablattes, Auszüge des Kokablattes sind in dem Erfrischungsgetränk als Zutat enthalten. Cocain kann vor allem auf das Zentralnervensystem und das Herz-Kreislaufsystem wirken und hat das Potenzial, psychisch abhängig zu machen.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat eine Risikobewertung des Cocain-Gehalts eines Kokablattextrakt-haltigen Erfrischungsgetränkes vorgenommen. Das BfR kommt zu dem Ergebnis, dass aufgrund des geringen Gehalts an Cocain keine Gesundheitsgefährdung durch den Verzehr des Produktes zu erwarten ist.

Das Landesinstitut für Arbeit und Gesundheit des Landes Nordrhein-Westfalen hatte in dem Kokablattextrakt-haltigen Erfrischungsgetränk 0,4 Mikrogramm Cocain pro Liter ermittelt. Als niedrigste Dosis, von der möglicherweise beim Trinken eine unerwünschte Wirkung ausgehen kann, wird nach Angaben in der wissenschaftlichen Literatur eine Tagesaufnahme von 4800 Mikrogramm Cocain pro Person angenommen. Diese Menge entspricht einer Cocainmenge, die in 12.000 Litern des Erfrischungsgetränks enthalten ist. Bei einem angenommenen hohen täglichen Konsum von 1,7 Litern des Cocain-haltigen Getränks liegt der Sicherheitsabstand zwischen der konsumierten Cocainmenge und der Menge, ab der es zu unerwünschten Wirkungen kommen könnte, bei einem Faktor von etwa 7000. Bei einem mittleren Verzehr von 0,6 Litern liegt der Sicherheitsabstand bei Faktor 20.000.

1 Gegenstand der Bewertung

Das Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit des Landes Nordrhein-Westfalen hat in dem Erzeugnis „Red Bull Simply Cola“ einen Gehalt an Cocain (berechnet als freie Base) von 0,13 µg pro Dose bzw. 0,4 µg/l ermittelt. Weitere Untersuchungsdaten zu diesem Erzeugnis liegen nicht vor.

Gemäß dem Gutachten des o. g. Landesinstitutes vom 15. Mai 2009 befindet sich die Angabe „**natürliche Aromen aus Pflanzenextrakten (0,37%): Cocablatt...**“ unter der Auflistung der Zutaten des Erfrischungsgetränkes auf der Dose.

Das BfR hat eine gesundheitliche Bewertung vorgenommen, in der geklärt wird, ob ausgehend von dem betreffenden Erzeugnis eine Gefährdung der Gesundheit der Verbraucherinnen und Verbraucher zu erwarten ist.

2 Ergebnis

Das BfR kommt in seiner Risikobewertung zu dem Schluss, dass eine Gesundheitsgefährdung durch das Erzeugnis aufgrund seines vergleichsweise geringen Cocain-Gehaltes nicht zu erwarten ist.

3 Begründung

3.1 Risikobewertung

3.1.1 Agens

Kokablätter (*Cocae folium*) sind eine Droge, die aus den getrockneten Blättern von *Erythroxylum coca* LAM. oder *Erythroxylum novogranatense* (Morris) Hieron. (Familie: Erythroxyla-

ceae) besteht. Sie enthalten 0,002-2,5 %, meist 0,5-1,5 %, eines Alkaloidgemisches (Gehalt variiert u.a. abhängig von Herkunft, Erntezeitpunkt und Alter der Droge), das im Wesentlichen drei Alkaloidtypen enthält: Derivate des Ecgonins, des Tropins und des Hygrins (z.B. Hänzel und Sticher, 2007; Hager ROM, 2006; Leung und Foster, 2003). Zu den Ecgoninderivaten, die in der Pflanze in der Regel mit aromatischen Carbonsäuren verestert vorliegen, gehört das Hauptalkaloid der Droge, das (-)-Cocain, das in getrockneten Kokablättern 50-80 % des Gesamtalkaloidgehaltes ausmacht (Leung und Foster, 2003). Damit übereinstimmend wird der (-)-Cocaingehalt von *Cocae folium* in anderen Quellen mit dem Bereich von 0,2-1 % angegeben (z.B. Hoppe, 1975; EMCDDA, 2008).

(-)-Cocain [CAS-Nr. 50-36-2], im Folgenden, wie in der wissenschaftlichen Literatur üblich, „Cocain“ genannt, ist Methyl [(1R,2R,3S,5S)-3-(benzoyloxy)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat], das in Form seines Hydrochlorids im aktuellen Europäischen Arzneibuch aufgeführt wird (EUAB, 2008). Als Synonyme sind z.B. weiterhin L (-) Kokain oder Benzoylecgoninmethylester gebräuchlich (Hager ROM, 2006).

3.1.2 Anwendungen, Dosierungen

Lebensmittelbereich

In der älteren deutschen Literatur (Rimpler, 1999; Wagner, 1988) aber auch in der neueren internationalen Fachpresse (Leung und Foster, 2003) wird auf den Einsatz von Kokablatt-Extrakten, denen Cocain entzogen wurde, zur Aromatisierung von Getränken hingewiesen (bis zu 0,02 % Blätter im Getränk; Rimpler, 1999).

Arzneimittel

Pharmazeutisch darf Cocain nur zur Oberflächenanästhesie bei Eingriffen im Kopfbereich eingesetzt werden, wobei bis zu 20%ige Lösungen oder bis zu 2 %ige Salben verwandt werden können (EUAB-Kommentar, 2009).

Genussgift/Drogenkonsum

Kokablätter und Cocain werden aufgrund ihrer psychotropen Wirkungen, die als Kombination der Wirkungen von Stimulantien und Halluzinogenen beschrieben werden, als Drogen konsumiert. Meist wird Cocain als Hydrochlorid geschnupft, oder intravenös (i.v.) injiziert bzw. als freie Base („crack“) geraucht. Eingeborene in Bolivien kauen Kokablätter vermischt mit Pottasche und erzielen so eine gute buccale Resorption (über die Mundschleimhaut). (Forth et al. 2009; Goodman und Gilman, 2006).

Auch die perorale Aufnahme (nach Schlucken) von Cocain als Hydrochlorid durch Drogenkonsumenten wird beschrieben. Jedoch wird Cocain im Magen-Darm-Trakt hydrolysiert und inaktiviert (Rimpler, 1999; Forth et al., 2009). Als Cocaindosen zur Erzeugung der bei Drogenkonsumenten erwünschten psychischen Effekte werden bei peroraler Verabreichung 50 mg, bei nasaler Applikation 10-35 mg und bei i.v.-Injektion 16 mg genannt. Der Tageskonsum südamerikanischer Kokablätter-Kauer kann täglich bis zu 50 g rohe Blätter, entsprechend 1-2 g Cocain, betragen (Wagner, 1988; Seidel, 2006).

3.1.3 Gefährdungspotenzial

3.1.3.1 Pharmakokinetik

Cocain wird bei Applikation auf Schleimhäuten gut resorbiert, durch lokale Vasokonstriktion (Gefäßverengung) am Applikationsort kann die Resorptionsgeschwindigkeit jedoch verringert sein. Cocain wird durch Esterasen in Plasma und hepatische Esterasen zu Ecgoninmethy-

lester metabolisiert. Benzoyllecgonin kann als weiterer Metabolit durch spontane Hydrolyse von Cocain entstehen. Durch Demethylierung entsteht der aktive Metabolit Norcocain, der weiter abgebaut wird. Cocain und seine Metaboliten werden mit dem Urin, Cocain auch mit den Faeces ausgeschieden. Cocain überwindet die Blut-Hirn-Schranke, und die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über (Martindale, 2009; EUAB-Kommentar, 2009).

Ausmaß und Zeitverlauf von Resorption und Wirkung von Cocain hängen von der Applikationsart ab. Während die intravenöse und insbesondere inhalative Verabreichung schnell zum Eintritt starker aber kurzer Wirkung führt, wird bei nasaler Verabreichung erst nach 3 Minuten von einem Eintritt schwächerer aber längerer Wirkung (30 bis 60 Minuten) berichtet. Nach peroraler Verabreichung ist Cocain nach 30 Minuten im Blut messbar, wobei nach 50 bis 90 Minuten maximale Plasmakonzentrationen erreicht werden. Es wird davon ausgegangen, dass die Bioverfügbarkeit nach peroraler Gabe aufgrund der Hydrolyse von Cocain im Gastrointestinaltrakt und des First-Pass-Effektes vermindert ist. Auch nach nasaler Applikation zur Lokalanästhesie wird von unvollständiger Resorption berichtet (5 % Resorption der Dosis von 500 mg Cocainhydrochlorid als 25 % Paste). Andere Autoren geben an, dass peroral oder intranasal verabreichtes Cocain zu 60-80 % resorbiert werden (Forth et al., 2009; Schaefer und Spielmann, 2001; EUAB-Kommentar, 2009; Rimpler, 1999; Seidel, 2006; Hager ROM, 2006; Martindale, 2009; Poison Information Monograph, 1999).

3.1.3.2 Pharmakodynamik/Humandaten

Cocain hemmt u. a. die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin im synaptischen Spalt. Dies führt zu sympathikomimetischen und zentral stimulierenden Effekten. Erst in höheren Konzentrationen blockiert Cocain auch spannungsabhängige Na⁺-Kanäle und wirkt dadurch lokalanästhetisch. Bei den aus diesen Primärwirkungen insgesamt auf den Organismus resultierenden Wirkungen dominieren die Effekte auf das zentrale Nervensystem und das Herz-Kreislaufsystem (z. B. Forth et al., 2009; Schaefer und Spielmann, 2001).

Die zentralnervöse Wirkung ist gekennzeichnet durch Hungerunterdrückung, Euphorie, gesteigerte Vigilanz (Aufmerksamkeit, Wachheit), bis hin zur Selbstüberschätzung und verminderten Impulskontrolle. Die Wirkung kann in Angst münden. Bei hohen Dosen können visuelle oder taktile Halluzinationen, schließlich Krämpfe auftreten. Bei Dauergebrauch kann es zu Delirien, tiefen Depressionen und paranoiden Zuständen kommen. (z. B. Forth et al. 2009; Goodman und Gilman, 2006; Martindale, 2009).

Typische dosisabhängige Wirkungen von Cocain auf das Herz-Kreislaufsystem sind Blutdruckanstieg und Tachykardie (beschleunigter Herzschlag). Nach hohen Dosen kann eine starke Blutdrucksteigerung zu Gefäßrupturen und starke Vasokonstriktion zu Herz- und Mesenterialinfarkt führen. Es kann zu Herzversagen und Atemdepression kommen (z. B. Forth et al., 2009; Martindale, 2009; Goodman und Gilman, 2006). Aufgrund von missbräuchlichem Cocain-Konsum während der Schwangerschaft ist bekannt, dass Cocain u. a. zu einer erhöhten Abortrate, Totgeburten, intrauterinen Wachstumsverzögerungen, kardiovaskulären Anomalien und Mikrozephalie führt. Eine Dosis, ab der diese Wirkungen einsetzen, ist nicht bekannt (Hager ROM, 2006; Schaefer und Spielmann, 2001; Seidel, 2006; EUAB-Kommentar, 2009; Lipshultz et al., 1991).

Bei Aufnahme von Cocain und Zubereitungen von Kokablättern besteht die Möglichkeit der Sensibilisierung und Auslösung allergischer Reaktionen (HagerROM, 2006; EUAB-Kommentar, 2009).

Zur Kanzerogenität und Genotoxizität sind keine Daten bekannt (Poison Information Monograph, 1999)

Cocainmissbrauch kann zu einer Toleranzentwicklung und einer psychischen aber nicht körperlichen Abhängigkeit führen. Bei einer Entwöhnung können starke Entzugssymptome auftreten (z. B. Forth et al., 2009; Goodman und Gilman, 2006)

3.1.3.3 Dosis-bezogene Toxizitätsdaten

Cocain wird pharmazeutisch nur mit der eingeschränkten Indikation des Lokalanästhetikums, das eine perorale Applikation ausschließt, eingesetzt. Zu Dosis-Wirkungsbeziehungen nach peroraler Verabreichung liegen daher aus der pharmazeutischen Anwendung keine Daten vor. Es ist auch keine entsprechende Dosis bekannt, ab der eine toxikologisch relevante Wirkung einsetzt. Abschätzungen hierzu können sich daher nur an vereinzelt publizierten Angaben über toxikologisch relevante Wirkungen und Intoxikationen nach Aufnahme von Cocain im Zuge von illegalem Drogenkonsum orientieren.

Nach Teuscher et al. (2004) kann Cocain beim Ungewöhnten bei peroraler Gabe bereits im Dosisbereich von 0,5 bis 1,0 g und bei parenteraler (unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes) Zufuhr bei etwa 30 mg tödlich wirken. Vergiftungssymptome sind u. a. Übelkeit, Tremor, Mydriasis, Blutdruckerhöhung, Krämpfe, Psychosen und Lähmungserscheinungen bis hin zu Atemlähmungen. Andere Autoren nennen als tödliche Dosis bei peroraler Gabe 0,5 bis 1,3 g/Tag, 0,05 bis 5 g/Tag bei nasaler Verabreichung und 20 mg bei parenteraler Verabreichung (Poison Information Monograph, 1999).

Der Kommentar zum Europäischen Arzneibuch (2009) nennt als tödliche Dosis nach peroraler Gabe 1 bis 2 g und weist, wie auch andere Autoren (Hager ROM, 2006), darauf hin, dass bei empfindlichen Personen bereits 20 mg Cocain (Verabreichungsweg wird nicht genannt) zu Herz-Kreislauf-Versagen und zum Tod führen können. Auch die Möglichkeit anaphylaktischer Reaktionen, die aber auf Rauschgiftverschnitt zurückgeführt werden, wird in Betracht gezogen (Hager ROM, 2006).

50 mg werden als Cocain-Dosis, die, peroral genommen, beim Menschen zu gesteigertem Rededrang und Halluzinationen führt, angegeben (Wagner, 1988).

Neun erwachsenen Cocainkonsumenten, bei denen eine Gewöhnung in Betracht gezogen werden muss, wurden 0, 50, 100, 200 oder 300 mg Cocainhydrochlorid peroral verabreicht. In den oberen drei Dosisgruppen wurden zentralnervös stimulierende Effekte, mit ansteigender Dosis zunehmend, festgestellt. Einnahmen von 100, 200 oder 300 mg Cocainhydrochlorid führten zu einer signifikanten Erhöhung der Herzfrequenz. Eine dosisabhängige signifikante Erhöhung des systolischen Blutdrucks und des mittleren arteriellen Blutdrucks wurde nur in den beiden höchsten Dosisgruppen gesehen. Das Ausmaß der Herz-Kreislauf-Effekte wurde von den Autoren aber als nicht klinisch bedeutsam eingestuft (Rush et al., 1999).

Auch in einer Studie von Smith et al. (2001), in der 9 männlichen und einem weiblichen erwachsenen Cocainkonsumenten (Möglichkeit bestehender Toleranz) peroral 0, 62,5, 125 oder 250 mg Cocain/70 kg Körpergewicht (keine Angabe, ob Applikation als Hydrochlorid erfolgte) verabreicht wurde, waren in der mittleren Dosisgruppe die Herzfrequenz und der diastolische Blutdruck und in der oberen Dosisgruppe die Herzfrequenz und der systolische Blutdruck signifikant erhöht. In den beiden oberen Dosisgruppen berichteten die Probanden über das dosisabhängige Auftreten psychotroper Cocainwirkungen.

Im Rahmen von Veröffentlichungen, die sich mit der Behandlung Cocainabhängiger befassen, werden 4,8 mg/Person/Tag als niedrigste zu diesem Zweck peroral verabreichte Cocaindosis genannt (Llosa, 1994; Gomez, 2006). Angaben zur Wirkung dieser Dosis liegen nicht vor. Für die hier durchzuführende Risikobetrachtung wird angenommen, dass diese Dosis möglicherweise einen schwach psychotropen Effekt zeigen könnte.

Von Interesse ist schließlich noch, dass bei der pharmazeutischen Anwendung von Cocain als Lokalanästhetikum auf der Nasalmukosa empfohlen wird, die Dosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht (entsprechend 90 mg/Person bei einem Körpergewicht von 60 kg) nicht zu überschreiten, um das Risiko systematischer unerwünschter Wirkungen, wie das Auftreten von Arrhythmien, zu minimieren (Martindale, 2009). Zu welchen Anteilen derartige Dosen resorbiert und bioverfügbar werden, hängt von verschiedenen Faktoren, wie auch der galenischen Zubereitung, ab (vgl. 3.1.4.1). Das (1993) berichtet, dass nach einer nasalen Einzeldosis von 100 mg Cocain eine Steigerung der mittleren Herzfrequenz um 20 Schläge/Minute und ein mittlerer Blutdruckanstieg um 20 mm Hg erfolgte.

3.1.3.4 Exposition

Für die Expositionsabschätzung wird auf die Daten der nationalen Verzehrsstudie (Vera, 1995) für den Konsum alkoholfreier Getränke Bezug genommen. Wählt man die Verbrauchergruppe mit dem höchsten Konsum aus (männliche Personen im Alter von 15-18 Jahren), ergeben sich für den mittleren Verzehr (Median) eine Aufnahme von ca. 600 g und für Hochverzehrer (97,5 Perzentile) eine Aufnahme von ca. 1700 g des in Rede stehenden Getränkes. Bei einem Cocaingehalt von 0,4 µg/l entspricht dies für den Hochverzehrer einer täglichen Cocain-Aufnahme von 0,69 µg und für den mittleren Konsum einer Aufnahme von 0,24 µg Cocain/Tag.

3.1.4 Risikobeurteilung und Diskussion

Cocain ist eine psychotrop wirksame Substanz, die vor allem im Zentralnervensystem und Herz-Kreislaufsystem unerwünschte Wirkungen hervorrufen kann und das Potenzial besitzt, eine psychische Abhängigkeit zu erzeugen. Dem BfR sind keine Untersuchungen bekannt, die eine Aussage erlauben, ab welchen peroral applizierten Cocain-Mengen toxikologisch relevante Wirkungen einsetzen. Auch die Datenlage zu Dosis-Wirkungsbeziehungen nach peroraler Gabe von Cocain ist lückenhaft. Als niedrigste Dosis, von der möglicherweise eine psychotrope Wirkung ausgehen kann, wird die geringste zur peroralen Behandlung Abhängiger genannte Cocainmenge von 4,8 mg/Person und Tag angenommen (Gomez, 2006; Llosa, 1994). Diese Dosis weist zu der geschätzten täglichen Cocain-Aufnahme eines Hochverzehrers des in Rede stehenden Erfrischungsgetränktes (0,69 µg Cocain/Tag) einen Abstand von Faktor gerundet 7.000 und zu der geschätzten Cocain-Aufnahme bei mittlerem Verzehr des in Rede stehenden Erfrischungsgetränktes (0,24 µg Cocain/Tag) einen Abstand von Faktor 20.000 auf. Diese Sicherheitsfaktoren sieht das BfR als ausreichend an, um den bestehenden Ungewissheiten Rechnung zu tragen. Die bestehenden Ungewissheiten sind:

- dass bei der Risikobewertung auf eine mögliche Wirkdosis bei Cocain-Abhängigen, bei denen eine Toleranzentwicklung in Betracht zu ziehen ist, Bezug genommen wird, Cocain-naive Verbraucher aber empfindlicher als an Cocain gewöhnte Personen reagieren,
- ab welchen Dosen bei Personen, die nicht an Cocain gewöhnt sind (Cocain-Naive), von dem Einsetzen von toxikologisch relevanten Wirkungen (z. B. auf das zentrale Nervensystem, das Herz-Kreislaufsystem und bezüglich der Embryotoxizität) auszu-

gehen ist, bzw. unterhalb welcher Dosen in Lebensmitteln unerwünschte Effekte auszuschließen sind,

- welche individuellen Unterschiede der Empfindlichkeit gegenüber Cocain bestehen, und in welchem Ausmaß insbesondere Kinder, Schwangere, Stillende und ältere Menschen eine erhöhte Empfindlichkeit zeigen,
- mit welchen Interaktionen, z. B. mit anderen Kokablattinhaltsstoffen, mit zentralnervös wirksamen Inhaltsstoffen von Genussmitteln oder Arzneistoffen, zu rechnen ist,
- dass zur Frage einer möglichen karzinogenen oder gentoxischen Wirkung keine ausreichenden Daten vorliegen.

In Anbetracht der genannten hohen Sicherheitsabstände kommt das BfR zu dem Schluss, dass eine Gesundheitsgefährdung durch das Erzeugnis aufgrund seines vergleichsweise geringfügigen Cocain-Gehaltes nicht zu erwarten ist.

Für eine Annahme, dass die Zufuhr von Cocain in dem genannten Dosisbereich als Bestandteil eines Kokablattauszuges zur Auslösung von allergischen Reaktionen führen kann, liegen keine Anhaltspunkte vor.

Zu möglichen Wirkungen von Begleitstoffen des Cocains in dem Kokablatt-Auszug können bei der bestehenden Datenlage keine wissenschaftlich belastbaren Aussagen getroffen werden.

4 Referenzen

Cocaine (1999). Poison Information Monograph.
<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim139e>.

Das G (1993). Cocaine Abuse in North America: A Milestone in History J Clin Pharmacol. 33: 296-310.

EMCDDA (October 2008). European Monitoring Centre and Drugs and Drug Addiction. Kokain and Crack <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cocaine/de>.

Europäisches Arzneibuch (2008). Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 6. Ausgabe Grundwerk 2008.

Forth W, Henschler D, Rummel W (2009). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban & Fischer.

Gómez R (2006). Programm zur Behandlung von Kokainabhängigen. Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München.

Goodman LS, Gilman A (2006). The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS.

Hänsel R, Sticher O (2007). Pharmakognosie-Phytopharmazie. Springer Medizin Verlag, Heidelberg.

Hoppe HA (1975). Drogenkunde. Band 1. Walter de Gruyter, Berlin.

Kommentar zum Europäischen Arzneibuch (2009) Govi-Verlag, Eschborn.

Kübler W, Andres HJ, Heeschen W (1995). Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie (1985-1988). VERA-Schriftenreihe. Band XI. Wissenschaftlicher Fachverlag.

Leung AY, Foster S (2003). Encyclopedia of common natural ingredients, Uses in food and cosmetics, Wiley-Interscience.

Lipshultz SE, Frassica JJ, Orav EJ (1991). Cardiovascular abnormalities in infants prenatally exposed to cocaine 44. J Pediatr. 118: 44-51.

Llosa T (1994). The Standard Low Dose of Oral Cocaine: Used for Treatment of Cocaine Dependence. Substance Abuse. 15: 215-220.

Martindale (2009). The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press, London. Electronic Version.

McGRAW-HALL HagerROM 2006. Springer Medizin Verlag, Heidelberg.

Rimpler H (1999). Biogene Arzneistoffe. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.

Rush CR, Baker RW, Wright K (1999). Acute physiological and behavioural effects of oral cocaine in humans: a dose response analysis. Drug and Alcohol Dependence 55: 1-12.

Schaefer C, Spielmann H (2001). Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit. Urban & Fischer, München.

Seidel C (2006). Kokainintoxikation Informationszentrale gegen Vergiftungen der Universität Bonn. <http://www.meb.uni-bonn.de/giftzentrale/kokain.htm>.

Teuscher E, Melzig MF, Lindesquist U (2004). Biogene Arzneimittel. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.

Wagner H (1988). Pharmazeutische Biologie. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.