

Lachgas

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	2
Synoniemen.....	2
Toxische dosis	3
Kinetiek	3
Klinisch beeld.....	4
Differentiaal diagnose	4
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	5
Overige diagnostiek	5
Therapie.....	7
Auteurs	7
Literatuur.....	8

Algemeen

Lachgas (N₂O) is een kleurloos en geurloos gas met analgetische, sedatieve en euforische effecten.

Lachgas wordt voornamelijk binnen de tandheelkunde en obstetrie toegepast als anestheticum. Het onderliggende mechanisme verantwoordelijk voor de anesthesie is goed bekend: N₂O inhalatie leidt tot opioïde-peptide uitstoot in de hersenstam die zorgt voor activatie van afdalende zenuwbanen die pijnsignalen in het ruggenmerg remmen (1).

Lachgas wordt ook als partydrug gebruikt vanwege de roes en het euforische effect (lachen), waaraan zich de naam zich ontleent. Het gebruik als partydrug concentreert zich vooral onder jongeren en jongvolwassenen. Lachgas is populair, omdat het makkelijk te verkrijgen, goedkoop is en vaak gedacht wordt dat het heeft onschadelijk te zijn. Echter, sinds januari 2023 valt het onder de Opiumwet.

Het werkingsmechanisme van het bedwelmende effect van lachgas is minder goed bekend. De meest gangbare theorie is dat N₂O de hersenactiviteit verlaagt door NMDA glutamaat-receptoren te remmen (2). Bij frequent gebruik en/of overmatige inname van lachgas kunnen neurologische klachten ontstaan. Met name gecombineerde strengziekte en polyneuropathie bij B12 vitaminedeficiëntie worden hierbij gezien, maar ook hoofdpijn, verwardheid, duizeligheid.

Lachgas zorgt, na inhalatie, voor oxidatie van vitamine B12 waarbij het cobalt-ion in vitamine B12 irreversibel wordt geoxideerd en het molecuul zijn co-enzymfunctie permanent verliest, resulterend in een functionele vitamine-B12-deficiëntie.

TOXICOLOGIE.ORG

Deficiënties uiten zich uiteindelijk in demyelinisatie van zenuwen, resulterend in verstoring van zenuwgeleiding en tenslotte resulterend in neurologische klachten en –ziektebeelden zoals strengziekten en polyneuropathie. Bij tijdige en adequate behandeling zijn de polyneuropathie en achterstrengsstoornissen vaak reversibel. Het is echter mogelijk dat klachten, ondanks suppletie met vitamine B12, niet volledig zullen verdwijnen. Met name de neurologische bijwerkingen van lachgas-gebruik zijn in deze gebruikersgroep weinig bekend.

Recent is er steeds meer aandacht voor veneuze en arteriële trombo-embolische complicaties van lachgasgebruik. Bij het ontstaan van cardiovasculaire events speelt hyperhomocysteinemie mogelijk een cruciale rol. Hyperhomocysteïne speelt een rol bij endotheeldysfunctie, wat weer leidt tot arteriosclerose. Dit proces ontstaat onder andere door oxidatie van lipoproteïnen, productie van zuurstofradicalen en de directe invloed op de beschikbaarheid van stikstofoxide(3-5) . Andere factoren, zoals hypertensie, aanwezigheid van factor V Leiden, roken en koffie lijken het proatherogene effect van hyperhomocysteinemie te versterken. Dergelijke factoren kunnen zelfs leiden tot een 12x verhoogd risico (6-9).

Preparaten

Als analgeticum:	volwassenen 50% v/v in zuurstof
Als anestheticum in combinatie met andere anesthetica:	volwassenen tijdens inductie max. 79% v/v in zuurstof, na inductie 50-70% v/v in zuurstof.
Als sedativum bij procedurele sedatie en/of analgesie (PSA):	kinderen tot 50% v/v in zuurstof

Medisch: Per inhalatie in combinatie met zuurstof via een gezichtsmasker. Lachgas heeft in een concentratie van 50% v/v in zuurstof een analgetische werking. Het werkt sederend en kalmerend. De patiënt blijft alert en de luchtwegreflexen blijven intact (10). Alleen in combinatie met andere anesthetica kan bij 50-70% v/v in zuurstof, bewustzijnsverlies bereikt worden. Lachgas verkort de inductietijd van andere anesthetica (4).

Recreatief: Inademing uit verschillende bronnen, zoals slagroomsputbussen, slagroompatronen of ballonnen gevuld met lachgas. Om zuurstoftekort te voorkomen wordt tussendoor gewone lucht ingeademd.

Inademing vanuit een gasfles (cilinder) of slagroomsput gebeurt doorgaans niet rechtstreeks. Het gas is, door adiabatische expansie, ijskoud. Bevriezing van lippen, neus, stembanden en longen zijn gemeld. Daarnaast zijn gasflescilinders ook ijskoud aan de buitenkant. Er zijn casus beschreven van gebruikers die tweede- en derdegraads brandwonden oplopen aan de benen, die zijn ontstaan door het klemmen van de lachgastank tijdens het bijvullen van de ballonnen(3) .

Synoniemen

N₂O; Distikstof(mono)oxide; Stikstofoxidule.

Toxische dosis

Er is weinig bekend over toxische doseringen van lachgas. Toxiciteit van lachgas hangt veelal af van de duur en hoeveelheid van het lachgas gebruik alsmede bijkomende factoren als (overmatige) alcoholconsumptie, gestoorde of verminderde inname van vitamine B12 met de voeding (zoals bij vegetariërs en veganisten), genetische aandoeningen en/of comedicaatie zoals (langdurig) gebruik van metformine(11) en protonpompremmers (3).

Bekend is dat concentraties lachgas >79% leiden tot hypoxie(10).

Om de mate van gebruik of ernst van een intoxicatie in te schatten kan het aantal geïnhaleerde patronen of ballonnen worden gebruikt (tabel 1).

Tabel 1: Bepalen ernst intoxicatie of gebruik van lachgas(5, 12)

Aantal ballonnen:	Aantal (slagroom)patronen:	Gewicht N ₂ O:	Volume N ₂ O:	Overeenkomstig met:
1	1	8 gram (=4,3 L lachgas onder atmosferische druk)	7 mL onder 7-9 bar	-
10	10	80 gram (=43 L lachgas onder atmosferische druk)	70 mL onder 7-9 bar	Een anesthesie behandeling van 15 min met 50% lachgas

Recreatief gebruik wordt door het RIVM gedefinieerd als minder dan tien lachgasballonnen per keer en/of <1 keer per maand(3) . Bij dit gebruik en deze dosering worden geen gezondheidseffecten gevonden, ook niet op de lange termijn.

Er zijn echter casus bekend waarbij het gebruik van >1 keer per maand of >10 patronen per keer de kans op neurologische symptomen verhoogt (4). In case reports is een vitamine B12-deficiëntie gerapporteerd bij herhaaldelijk gebruik van 50-100 ballonnen binnen 3 uren tijd en ook bij minder intensief gebruik over een langere periode (>10-20 ballonnen gedurende 10 dagen of >180 ballonnen in 3 dagen tijd). Er zijn tevens aanwijzingen dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd gevoeliger zijn voor vitamine B12 deficiëntie bij lachgas gebruik en een hoger risico lopen op klachten(3)].

Neurologische toxiciteit en megaloblastaire veranderingen in het beenmerg kunnen optreden na langdurige inhalatie (meer dan 6 uur achter elkaar) en na chronisch intensief gebruik. Neurotoxiciteit treedt vooral op bij chronisch excessief gebruik van >50 ballonnen maar incidenteel ook acuut na eenmalig excessief gebruik (3, 5).

Kinetiek

Absorptie

Lachgas wordt na inhalatie snel opgenomen in het bloed via de longen. Het analgetisch effect treedt na 4-5 ademteugen, binnen 2-5 minuten op. Door de snelle preferentiële opname van N₂O ten opzichte van zuurstof kan hypoxie ontstaan.

TOXICOLOGIE.ORG

De bloed-gasverdelingscoëfficiënt (maat voor de oplosbaarheid in bloed en lichaamsweefsel) van lachgas is relatief laag (ongeveer 0.47). Dit verklaart het snelle (korte inductietijd) en kortdurend effect van lachgas. Na staken van de toediening van lachgas is de tijd tot herstel vergelijkbaar met de inductietijd.

Eiwitbinding

Niet bekend, waarschijnlijk geen eiwitbinding.

Eliminatie

Lachgas wordt vrijwel volledig en in onveranderde vorm uitgescheiden via uitademing via de longen en slechts voor een klein gedeelte via de darmen en de huid (3)..

Halfwaardetijd

Zeer kort; lachgas is uitgewerkt binnen 4 minuten na stopzetting van de toediening(3) .

Klinisch beeld

Zuurstofverdringing kan leiden tot hypoxie. Symptomen van hypoxie zijn onder andere hoofdpijn, duizeligheid, verwardheid, desoriëntatie, opwinding, verminderd bewustzijn, benauwdheid, pijn op de borst, hartkloppingen, paresthesie/tintelingen, verminderde motoriek, verlies van evenwicht, transpireren, bleke huid, wazig zicht, pijn in de mond of keel, misselijkheid, braken en diarree. Cardiovasculaire effecten van (overmatig) lachgastoediening zijn een toename in hartslag, slagvolume, hartminuutvolume en bloeddruk. Bij hypoxie kan aritmie en hypotensie optreden(5)

Tekort aan vitamine B12 ontstaat meestal, maar niet exclusief bij langdurig gebruik. Bloedziekten (megaloblastaire anemie) alsook neurologische klachten kunnen voorkomen. Door de anemie kunnen patiënten zich vermoeid en kortademig bij inspanning voelen. Andere typische klachten zijn naast tintelingen in handen en voeten ook zwakte in de voeten (en benen). Meestal zijn de tintelingen en zwakte in de benen reversibel; bij zeer intensief gebruik kan een irreversibele myelopathie ontstaan indien het niet tijdig wordt herkend en behandeld. Meer informatie hierover is te vinden onder het kopje “overige diagnostiek”.

Lachgas beïnvloedt de waarneming (visuele en auditieve hallucinaties) en geeft een kortdurende maar sterke bewustzijnsdaling, duizelingen (46%), verwardheid (27%), hoofdpijn (25%) en evenwichtsstoornissen, lijkend op dronkenschap. Er wordt geen pijn gevoeld en spieren relaxeren. Zowel euforie (uitende in lachbuien) als onrust of angst zijn hierbij bekend. De werking van lachgas is niet geheel duidelijk, maar berust mogelijk deels op inhibitie van de binding van glutamaat aan de NMDA glutamaatreceptor.

Tenslotte is gebruik van lachgas in de zorg geassocieerd geweest met effecten op de zwangerschap bij zorgpersoneel (13) Blootstelling tijdens werk in de gezondheidszorg zou kunnen leiden tot lager geboortegewicht(14) en spontane abortus(15), Andere studies lieten geen effect zien op de zwangerschap(16, 17) . Het officiële standpunt van de *European Society of Anesthesiology Taskforce* in 2015 was daarom dat er geen teratogene of andere effecten op de reproductiviteit zijn van lachgas(18)]. Wat de invloed van lachgas is op de ongeboren vrucht bij recreationeel druggebruik is onbekend

Differentiaal diagnose

Differentiaaldiagnose van acute intoxicatie met bewustzijnsverlies(12) :

1. Coma met respiratoire depressie

Overige toxische oorzaken op een spoedeisende hulp van coma zijn niet waarschijnlijk gezien de zeer korte duur van het coma bij lachgas intoxicatie. Er zou eventueel nog kunnen worden gedacht aan een intoxicatie met GHB/GBL of ethanol, of een andere minder vaak voorkomende intoxicatie, een metabole, vasculaire of epileptogene oorzaak

- a.
2. Ventriculaire tachy-aritmieën
 - a. Cardiogeen (bijvoorbeeld congenitale ritmestoornis, ischemisch, elektrolytstoornis)
 - b. Intoxicatie met sympathicomimetica (cocaïne, amfetamine), anticholinergica (antihistaminica, antipsychotica, tricyclische antidepressiva)

Differentiaaldiagnose van (poly)neuro-/myelopathie(19) :

Metabool:

1. Vitamine B12-deficiëntie

Gecombineerde strengziekten andere oorzaken vitamine B12 en foliumzuur deficiëntie, demyelinisatie i.h.k.v. multiple sclerosis of een neuromyelitis optica, Guillain–Barré syndroom.

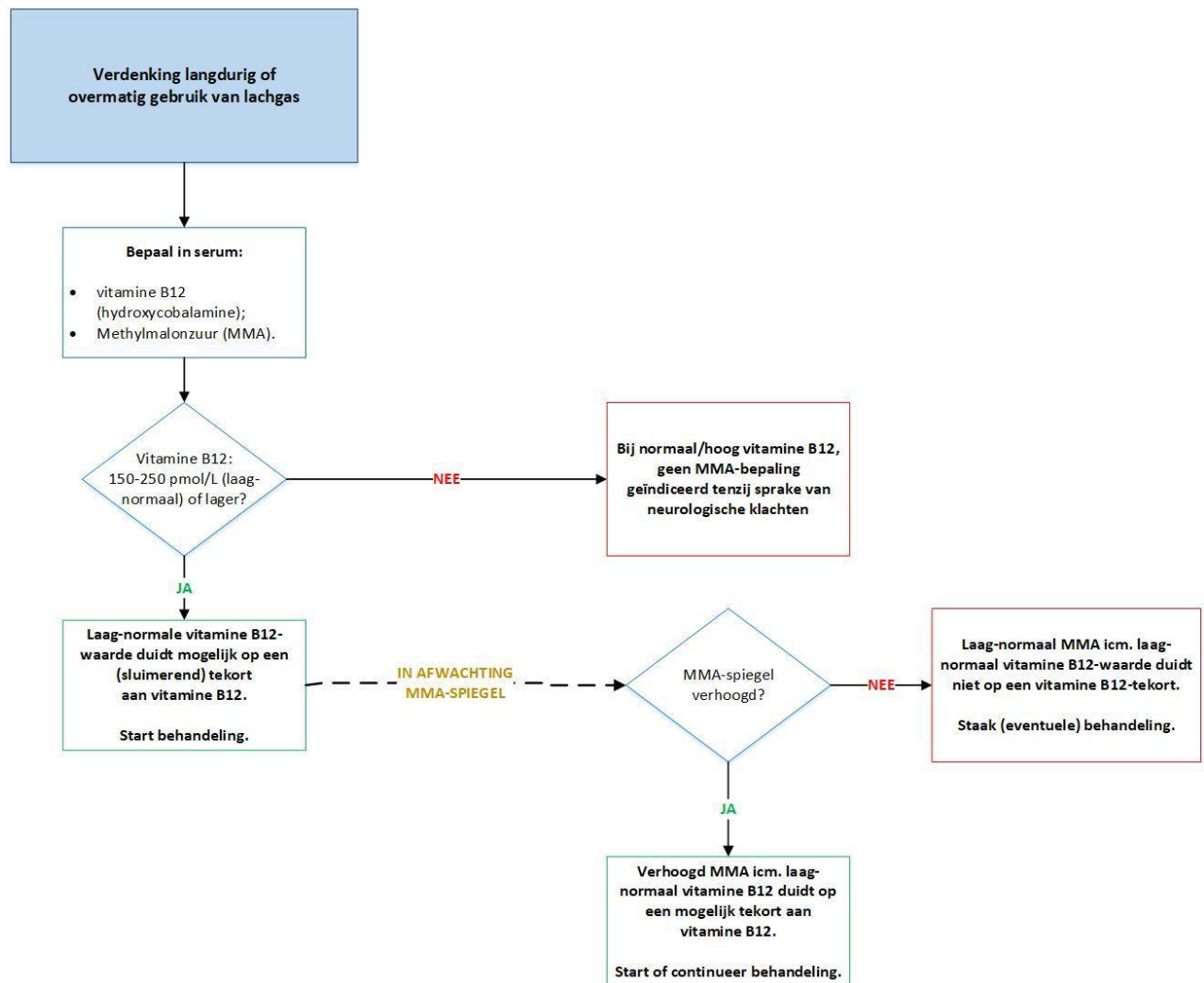
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Bloedspiegel bepaling is niet mogelijk en daarnaast niet zinvol gezien de korte werking van lachgas in combinatie met een passend klinisch beeld. Behandeling vindt derhalve plaats op geleide van het klinisch beeld.

Overige diagnostiek

In de literatuur zijn slechts enkele gevallen beschreven van het ontstaan van methemoglobinemie. Om methemoglobinemie te bevestigen of uit te sluiten zou methemoglobine in een veneus of arterieel bloedgas kunnen worden bepaald.

Bij het vermoeden op (langdurig) gebruik van lachgas en neurologische klachten, zoals polyneuropathie, is bepaling van vitamine B12 in combinatie met methylmalonzuur (MMA) geïndiceerd (figuur 1). Hierbij is het relevant dat de bepaling van MMA niet routinematig wordt bepaald en de uitslag daarom langer op zich laat wachten in vergelijking met de bepaling van vitamine B12. Start van behandeling moet daarom overwogen worden alvorens deze uitslag bekend is.



Figuur 1: Flowchart labdiagnostiek bij acute lachgasintoxicatie of verdenking van langdurig of overmatig gebruik. NB. MMA wordt minder frequent bepaald in vergelijking met vitamine B12.

Een laag-normale vitamine B12-serumconcentratie geeft geen uitsluitsel over het actieve vitamine B12-gehalte. Bij een laag-normale actieve vitamine B12-concentratie óf verdenking van lachgasgebruik moet ook de methylmalonzuur (MMA)-concentratie worden bepaald. MMA is een product uit de methioninesynthetase route en is een representatieve maat voor actief vitamine B12. Bij een niet-afwijkende waarde van MMA is het risico op een vitamine B12-tekort te verwaarlozen.

Bepaling van homocysteïne heeft de lage specificiteit ten opzicht van MMA bij patiënten met een gelijktijdig tekort aan vitamine B6 – en foliumzuur- deficiëntie (bijvoorbeeld door alcoholabusus) en wordt daarom niet aangeraden.

In het geval van normale en hoge actieve vitamine B12-concentraties is een MMA-bepaling niet geïndiceerd. In afwachting op de lab uitslag van de vitamine B12 zou al gestart kunnen worden op de spoedeisende hulp met vitamine B12 suppletie. Deze kan dan weer gestopt worden als het vitamine B12 niet laag-normaal of laag is.

Therapie

Een antidotum voor lachgas is niet beschikbaar. Symptomatische behandeling en evt. aanvulling van het vitamine B12 tekort is wel aangewezen.

Bij overdosering bij medisch gebruik: Stop de toediening van lachgas. Laat het masker op het gezicht van de patiënt en laat deze gedurende 5 minuten 15L O₂ inademen. Het uitgeademde lachgas wordt dan via het afzuigsysteem afgevoerd.

Bij overdosering bij recreatief gebruik: De behandeling van verdenking of aanwijzingen van langdurig gebruik van lachgas, al dan niet in combinatie met klinische aanwijzingen van lachgas-geïnduceerde polyneuropathie, bestaat uit vitamine B12 – suppletie. Dit kan zowel oraal als intramusculair of als combinatie.

1. Behandeling verdenking of aanwijzingen van langdurig gebruik van lachgas zonder klinische aanwijzingen van lachgas-geïnduceerde polyneuropathie:

Pragmatisch en bij geen indicatie voor klinische opname, kan eenmalig 1000 microgram hydroxocobolamine intramusculair of diep subcutaan worden toegediend en zo nodig worden doorgegaan met orale suppletie van cyanocobolamine 1000-2000 microgram/dag gedurende 1-2 weken tot de MMA-uitslag bekend is (figuur 1).

Bij praktische bezwaren tegen intramusculaire behandeling, kan worden gestart met orale suppletie van cyanocobolamine 1000-2000 microgram/dag gedurende 1-2 weken tot MMA-uitslag bekend is (figuur 1). Herhaal de bepaling van vitamine B12 en MMA na 1-2 weken (figuur 1).

2. Bij verdenking of aanwijzingen van langdurig gebruik van lachgas met klinische aanwijzingen van lachgas-geïnduceerde neurologische klachten, zoals polyneuropathie:

Een vastgesteld doseringsschema van vitamine B12 lachgas-geïnduceerde polyneuropathie bestaat niet. Op basis van case reports kunnen giften van 1000 microgram/dag hydroxocobolamine gedurende 5 dagen intramusculair of diep subcutaan worden toegediend en vervolgens zo nodig doorgaan met dit beleid totdat de klachten volledig verdwenen zijn en de vitamine B12- en MMA-status weer hersteld is. In de praktijk is er bij suppletie snel sprake van hoge vitamine B12 spiegels in het serum en loopt het herstel van zenuwfunctie achter op het herstel van de vitamine B12 spiegels. Vitamine B12 controles zijn daarom vooral van belang bij (vermoeden op) persisterend gebruik van lachgas en non-adherentie aan vitamine B12 therapie. Bij praktische bezwaren tegen intramusculaire behandeling, start met orale suppletie van cyanocobolamine 1000µg/dag gedurende 2 maanden, mits er gestopt is met het gebruik van lachgas (20-22)

Auteurs

R.F. Mahomedradja, MSc, AIOS ziekenhuisfarmacie en klinisch farmacoloog in opleiding, Amsterdam UMC - locatie VUmc

dr. R.S. Nannan Panday, klinisch farmacoloog, Amsterdam UMC - locatie VUmc

dr. Edgar J.G. Peters, internist-acute geneeskunde en infectioloog, Amsterdam UMC

dr. M.C.M. Kouwenhoven, neuroloog en klinisch farmacoloog in opleiding, Amsterdam UMC - locatie VUmc

TOXICOLOGIE.ORG

dr. Rosalinde Slot, AIOS Neurologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc

dr. Emma E.F. Kleipool, AIOS Interne Geneeskunde, klinisch farmacoloog, Amsterdam UMC - locatie VUmc

A.J. Wilhelm, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog, Amsterdam UMC - locatie VUmc

dr. Koos Dijkstra, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog, Amsterdam UMC - locatie VUmc

W.S. Aalders, MD, klinisch farmacoloog in opleiding

C.E. Romeijn, MD, klinisch farmacoloog in opleiding

T. van Es, MSc, AIOS ziekenhuisfarmacie

dr. A.M. Harmsze, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog

prof. dr. D.J. Touw, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog/toxicoloog ERT

Literatuur

1. Fujinaga M, Maze M. Neurobiology of nitrous oxide-induced antinociceptive effects. *Mol Neurobiol.* 2002;25(2):167-89.
2. Sanders RD, Weimann J, Maze M. Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology.* 2008;109(4):707-22.
3. Oomens T FT, van den Bogaard B, de Metz J, van Nieuwenhuizen RC, Riezebos RK, Kuipers RS. Trombo-embolieën door recreatief lachgasgebruik [Thromboembolisms due to recreational use of nitrous oxide]. In: 33914433 NTGADDP, editor. 2008.
4. KNMP Kennisbank: Lachgas.
5. Stone MJ, Roberts NM, Anwar MU. Burn injury from filling balloons with nitrous oxide. *BMJ Case Rep.* 2021;14(12).
6. <https://www.rivm.nl/sites/default/files/2019-12/risicobeoordelingsrapport%20lachgas%2020191209%20beveiligd.pdf>.
7. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes.* 2021;12(7):916-31.
8. van Amsterdam J, van den Brink W. Nitrous oxide-induced reproductive risks: Should recreational nitrous oxide users worry? *J Psychopharmacol.* 2022;36(8):951-5.
9. <https://www.nvwa.nl/documenten/consument/consumentenartikelen/non-food/overige-non-food/rapport-rivm-%E2%80%93-beoordeling-gezondheidsrisico%E2%80%99s-lachgas-n2o>.
10. Garakani A, Jaffe RJ, Savla D, Welch AK, Protin CA, Bryson EO, McDowell DM. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: A systematic review of the case literature. *Am J Addict.* 2016;25(5):358-69.
11. Cacciapuoti F. Hyper-homocysteinemia: a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutical uncertainties. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;32(1):82-8.
12. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R. Homocystinemia. Vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med.* 1974;291(11):537-43.
13. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med.* 1996;2(4):386-9.
14. Teschke K, Abanto Z, Arbour L, Beking K, Chow Y, Gallagher RP, et al. Exposure to anesthetic gases and congenital anomalies in offspring of female registered nurses. *Am J Ind Med.* 2011;54(2):118-27.
15. Ahlborg G, Jr., Axelsson G, Bodin L. Shift work, nitrous oxide exposure and subfertility among Swedish midwives. *Int J Epidemiol.* 1996;25(4):783-90.

16. Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, Shore DL, Shy CM, Wilcox AJ. Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. *N Engl J Med.* 1992;327(14):993-7.
17. Axelsson G, Rylander R. Exposure to anaesthetic gases and spontaneous abortion: response bias in a postal questionnaire study. *Int J Epidemiol.* 1982;11(3):250-6.
18. Heidam LZ. Spontaneous abortions among laboratory workers; a follow up study. *J Epidemiol Community Health.* 1984;38(1):36-41.
19. European Society of Anaesthesiology task force on use of nitrous oxide in clinical anaesthetic p. The current place of nitrous oxide in clinical practice: An expert opinion-based task force consensus statement of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(8):517-20.
20. Kinetiek: Messer. Samenvatting van de productkenmerken. Lachgas Messer 100% v/v medicinaal gas vgZ.
21. <https://www.ntvg.nl/artikelen/gecombineerde-strengziekte-door-vitamine-b12-defici%C3%ABntie-eenvoudige-diagnose-effectieve/volledig>.
22. hydroxocobalamine (vitamine B12) (farmacotherapeutischkompas.nl)
23. <https://www.ntvg.nl/artikelen/lachgasgeïnduceerde-polyneuropathie/volledig>.