



FRONT OFFICE VOEDSEL- EN PRODUCTVEILIGHEID

Beoordeling gezondheidsrisico's lachgas (N₂O)

Risicobeoordeling aangevraagd door:	NVWA
Risicobeoordeling opgesteld door:	RIVM
Datum aanvraag:	18 augustus 2016
Datum risicobeoordeling:	15 september 2016 (definitief)
Projectnummer:	V/090130

Onderwerp

Naar aanleiding van een uitspraak van het Europese Hof wordt lachgas (N₂O) in de toepassing voor recreatief gebruik sinds 1 juli niet meer beschouwd als geneesmiddel en valt het dus niet meer onder de Geneesmiddelenwet. Dat betekent dat lachgas sinds het moment als het aan de consument wordt verhandeld een "waar" is geworden en onder de Warenwet valt. Inmiddels komen er vanuit verschillende hoeken (gemeenten, politie) vragen over de handhaving van lachgas. Onder de Warenwet is er geen specifiek verbod op de verhandeling van lachgas. Om na te gaan of er handhaving o.b.v. de Warenwet nodig en mogelijk is, moet eerst een risicobeoordeling worden uitgevoerd om na te gaan of er sprake is van een (ernstig) gezondheidsgevaar bij het gebruik van lachgas, zo ja onder welke condities en welke maatregelen nodig zijn.

Onder de Geneesmiddelenwet mocht lachgas alleen verhandeld worden als het geregistreerd was als geneesmiddel en er dus een handelsvergunning was. Verhandeling van lachgas uit slagroomsputten of gascilinders, overgebracht in ballonnen, zoals dat veelvuldig gebeurt op evenementen, festivals en in horecagelegenheden is nooit een dergelijke handelsvergunning aanwezig. Dat type verhandeling was dus op grond van de Geneesmiddelenwet verboden.

Nu lachgas in bepaalde verschijningsvormen (o.a. in ballontjes verhandeld op festivals, of in een zgn. "Lachgasbar") onder de Warenwet is komen te vallen, is onduidelijk wat het handhavingsregime moet zijn. Er is geen specifieke wetgeving, dus is eventuele handhaving alleen o.b.v. het algemene vangnetartikel 18 onder a van de Warenwet mogelijk. Om te kunnen handhaven moet dan eerst worden bepaald of er sprake is dat de verhandeling van het lachgas waarbij het gezien haar bestemming te verwachten gebruik bijzondere gevaren voor gezondheid of veiligheid van de gebruiker kunnen opleveren. Hiervoor is een risicobeoordeling nodig. De vraag is ook urgent omdat het gebruik van lachgas volgens een recente uitzending van de NOS sterk stijgt (<http://nos.nl/op3/artikel/2118341-staatssecretaris-wil-gebruik-lachgas-onderzoeken.html>). Volgens dat bericht blijkt uit onderzoek van de Jellinek kliniek dat het gebruik sinds 2012 sterk is gestegen. Volgens het bericht van de NOS vindt de staatssecretaris van VWS dit ook zorgwekkend. Mogelijk komt het op de agenda van de Tweede Kamer.

Vraagstelling

- 1 Hoeveel lachgas gebruikt een doorsnee gebruiker op festivals, evenementen en in de horeca?

- 2 Wat is/zijn het/de gezondheidsrisico(s) van het gebruik van lachgas, bij een gebruik (frequentie en hoeveelheid) zoals gangbaar is op festivals, evenementen en in de horeca?
- 3 Wat is/zijn het/de gezondheidsrisico(s) van het gebruik van lachgas op lange termijn?

Conclusies

- 1 Een lachgasballon bevat 8 gram N₂O, of 4,3 liter lachgas onder atmosferische druk. Een doorsnee gebruiker gebruikt minder dan 5 (64%) of 10 (86%) ballonnen lachgas per gelegenheid, en dit doorgaans maandelijks of minder frequent (91%). Er bestaat echter een zeer kleine groep onder de gebruikers van lachgas die veel, vaak en/of zeer frequent gebruikt. Een gebruik van tien ballonnen met lachgas (43 liter) komt overeen met de hoeveelheid lachgas die wordt toegediend bij een anesthesische behandeling van een kwartier met 50% (v/v) N₂O.
- 2 Bij doorsnee recreatief gebruik van lachgas, met minder dan 10 lachgasballonnen per gebeurtenis, maandelijks of minder, worden geen gezondheidseffecten verwacht. Hierbij zijn mogelijke ongelukken door verkeerd gebruik (bevrozing) of ten gevolge van de anestetische effecten buiten beschouwing gelaten. Over de incidentie van dergelijke gevolgen is echter weinig bekend. Bij gebruik van veel grotere hoeveelheden en/of met een veel grotere regelmaat (bijvoorbeeld wekelijks enkele tientallen ballonnen) kunnen neurologische en hematologische effecten optreden door vitamine B₁₂ deficiëntie veroorzaakt door lachgas. Deze effecten zijn (deels) reversibel, eventueel na vitamine B₁₂ suppletie. Mensen met een verminderde vitamine B₁₂ opname lopen mogelijk eerder een risico op gezondheidseffecten. Er zijn aanwijzingen dat gebruik van N₂O nadelige effecten op de ongeboren vrucht kan hebben, maar de gegevens hierover zijn niet sluitend. Er is weinig bekend over de interactie van recreatief gebruik van N₂O met andere medicatie.
- 3 Voor zover bekend is lachgas niet carcinogeen. Er zijn geen andere specifieke gezondheidseffecten op de lange termijn bekend naast de effecten zoals reeds beschreven ten gevolge van de intensieve korte, langere of regelmatige blootstelling (inclusief de eventuele blijvende neurologische effecten, en de eventuele mogelijke nadelige effecten op de ongeboren vrucht).

Inleiding

Het gebruik van lachgas (N₂O) is in opmars onder jongeren en jongvolwassenen. Het NVIC heeft laten weten tot 2011 slechts incidenteel een melding over het gebruik van lachgas te hebben ontvangen (1 a 2 meldingen per jaar), maar dat vanaf 2011 dit aantal gestaag is toegenomen naar circa 6 meldingen per jaar tot een totaal van 13 meldingen in 2015. In 2016 zijn er tot en met juli tevens 13 meldingen ontvangen en daarmee lijkt het gebruik verder toe te nemen. De meldingen betroffen vooral jongvolwassenen (mediaan: 21 jaar; range: 12-50 jaar). Het absolute aantal meldingen over lachgas is echter laag vergeleken met andere 'main stream' drugs; over bijvoorbeeld GHB of MDMA ontvangt het NVIC honderden vragen per jaar.

Hoeveel lachgas gebruikt een doorsnee gebruiker op festivals, evenementen en in de horeca? (vraag 1)

Lachgas wordt vloeibaar, onder druk bewaard, en wordt daarom doorgaans via een te vullen ballon ingenomen. Ballonnen kunnen worden gevuld vanuit professionele gascylinders, zoals mogelijk zal gebeuren op grote feesten en festivals, of vanuit een slagroom-

gaspatroon via een slagroomsput of een zogenaamde 'cracker' of 'breker'. Dergelijke gaspatronen zijn voor relatief weinig geld te koop bij warenhuizen als de Blokker (~5 euro voor 10 slagroomgaspatronen), en met voordeel in grotere hoeveelheden bij de ho-recagroothandel of via internet webshops (~25 eurocent per patroon). Via specifieke webwinkels als N2Oballon.nl zijn zogenaamde 'starterspakketten' met 10 slagroomgaspatronen inclusief een cracker en ballonnen te koop voor 17,50 euro, inclusief verzendkosten. Volgens de internationale Global Drug Survey (GDS) internet survey van 2015, gebruikten de 6800 gebruikers van lachgas in meer dan 90% van de gevallen slagroomgaspatronen als bron (Winstock et al., 2015).

Een ballon met lachgas lijkt, afgaand op filmpjes op internet (Youtube), doorgaans niet te worden gedeeld, en meestal met 1 slagroomgaspatroon te worden gevuld, maar soms met 2. Het vullen van een ballon met 2 slagroomgaspatronen is gemakkelijker uit te voeren met een slagroomsput dan met een cracker, omdat het gas eerst wordt verzameld in de slagroomsput maar met een cracker direct de ballon in gaat. Bij het gebruik van een slagroomsput blijft wel een deel van het gas in het volume van de slagroomsput achter. Men ziet echter ook dat er direct uit de slagroomsput wordt geïnhaleerd. Een standaard slagroomgaspatroon dat wordt gebruikt om een ballon te vullen bevat 8 gram N₂O (~7 ml onder 7-9 bar) (van Amsterdam et al., 2015; Kayser, 2016). Acht gram vloeibare N₂O levert ongeveer 4,3 liter gas onder atmosferische druk wat resulteert in een kleine ballon van 4,1 liter (uitgaande dat opgeblazen ballon een druk van 1,050 bar heeft), die men ook meestal op filmpjes op internet ziet (Youtube). Met twee slagroomgaspatronen, of N₂O uit een professionele gascylinder kan uiteraard een grotere ballon worden gemaakt.

Voor de hoeveelheid gebruikt lachgas wordt vaak het aantal slagroomgaspatronen, of ballonnen gerapporteerd (Winstock et al., 2015; Garakani et al., 2016). Omdat het erop lijkt dat meestal een enkele slagroomgaspatroon wordt gebruikt kan men uitgaan van 8 gram N₂O per keer, maar dit zou een onderschatting kunnen zijn voor de ballonnen die met grote gascylinders worden gevuld, en uiteraard voor ballonnen die met 2 slagroomgaspatronen worden gevuld. De hoeveelheid opgenomen N₂O valt echter verder moeilijk te schatten omdat een deel niet wordt ingeademd, of weer wordt uitgedemd, dus niet wordt opgenomen (van Amsterdam et al., 2015). N₂O wordt niet gemetaboliseerd en verlaat het lichaam weer snel en het effect is kortstondig, ongeveer twee minuten, en daarmee ligt herhaling voor de hand (van Amsterdam et al., 2015; Sanders et al., 2008). Volgens wetenschappelijke literatuur worden er gewoonlijk minder dan vijf ballonnen (of slagroomgaspatronen) per gelegenheid gebruikt, en meestal minder dan tien (van Amsterdam et al., 2015; Cheng et al., 2013; Ng et al., 2003). Een korte, niet-uitputtende raadpleging van internet (Google zoekopdracht, leidend naar verscheidene Nederlandse internetfora waar vooral jongeren ervaringen uitwisselen over lachgas gebruik) geeft ook die indruk. Bijvoorbeeld in een 'poll' ("op een lachgasavondje doe ik wel...") op www.drugsforum.nl met 40 reacties geeft 72% van de gebruikers van lachgas aan 10 of minder ballonnen te gebruiken. De GDS internet survey van 2015 (Winstock et al., 2015) onder 6800 gebruikers rapporteert eveneens dat 64% van de gebruikers van lachgas 5 of minder ballonnen (of slagroomgaspatronen) per gelegenheid gebruikt, 86% tien of minder (zie ook Tabel 1). Één procent van de respondenten van de GDS internet survey van 2015 gebruikt meer dan 50 ballonnen (of slagroomgaspatronen) per gelegenheid (Winstock et al., 2015).

Voor de plaats van gebruik, aldus de GDS internet survey van 2015, worden house party's het meest gerapporteerd (70% van de gebruikers), gevolgd door festivals (48%), thuis (43%) en clubs (28%) (Winstock et al., 2015). In hoeverre deze internationale gegevens ook op Nederland van toepassing zijn, valt moeilijk te zeggen. De gegevens vanuit de GDS internet survey zijn gebaseerd op meer dan 100.000 respondenten uit meer dan 50 landen. Van deze landen heeft Nederland overigens het relatief hoogste percenta-

ge deelnemers dat lachgas (heeft) gebruikt (Winstock et al., 2015). Een korte, niet-uitputtende raadpleging van internet (google zoekopdracht, leidend naar Nederlandse internetfora waar met name jongeren ervaringen uitwisselen over lachgas gebruik) wekt de indruk dat het gebruik buiten of thuis, in gezelschap van vrienden of op feestjes in Nederland (ook) een grote rol speelt.

Het aantal gelegenheden waarop gebruikers N₂O hebben gebruikt, aldus de GDS internet survey van 2015, is voor 27% van de gebruikers maar een enkele keer geweest, en voor 78% minder dan tien keer. Een klein aantal (2,25%) van de gebruikers geeft aan op 51-100 gelegenheden te hebben gebruikt, en 0,75% op meer dan honderd (Winstock et al., 2015). De frequentie van de gelegenheden lag voor 91% van de gebruikers op maandelijks of minder.

Tabel 1. Gegevens over het aantal lachgas ballonnen (slagroomgaspatronen*) per gelegenheid, aantal gelegenheden, en frequentie van gebruik afgelopen jaar onder 6800 gebruikers van lachgas. Gegevens uit de internationale GDS internet survey van 2015 (Winstock et al., 2015).

Aantal N ₂ O ballonnen (slagroomgaspatronen*) gebruikt per gelegenheid (% van gebruikers)		Aantal gelegenheden ooit gebruikt (% van gebruikers)		Frequentie van gebruik afgelopen jaar (% van gebruikers)	
≤3	40%	1	27%	1 of 2 keer	58%
≤5	64%	<10	78%	Elke paar maanden	23%
4-10	46%	51-100	2,25%	Maandelijks of minder	91%
11-50	13%	>100	0,75%	Ten minste wekelijks	3,2%
≥50	1%				

*Het gebruik van lachgas wordt gerapporteerd als het aantal ballonnen of slagroomgaspatronen. Omdat in de meeste gevallen slagroomgaspatronen worden gebruikt als bron (>90% van de gevallen in de GDS internet survey van 2015), en een korte niet-uitputtende raadpleging van internet (google zoekopdracht, leidend naar Nederlandse internetfora waar met name jongeren ervaringen uitwisselen over lachgas gebruik, en Youtube) de indruk geeft dat in de meeste gevallen 1 slagroomgaspatroon wordt gebruikt per ballon, en dat een ballon niet wordt gedeeld, kan men aannemen dat het aantal ballonnen overeenkomt met aantal slagroomgaspatronen. De geldigheid van deze aanname wordt ondersteund in een persoonlijke communicatie van Stephen Kaar, verbonden aan het onderzoek van GDS. Aangezien dat ballonnen ook gevuld kunnen worden met een professionele gascylinder of, bijvoorbeeld, met twee slagroomgaspatronen, kan de hoeveelheid ingenomen lachgas hoger liggen dan op basis van deze tabel uit het aantal slagroomgaspatronen valt af te leiden.

Het doorsnee gebruik van tien ballonnen (of slagroomgaspatronen) met lachgas (10 x 4,3 liter = 43 liter) komt qua hoeveelheid overeen met de hoeveelheid N₂O die wordt toegediend bij een anesthesische behandeling van ongeveer een kwartier met medische gebruikelijke concentratie van 50% (v/v) (≈ 920 mg/L)¹ N₂O, uitgaande van een ademvolume van 0,5 liter en een ademfrequentie van 12 keer per minuut. Het gebruik van een groot aantal ballonnen op een gelegenheid (i.e. 50 slagroomgaspatronen), leidt tot een inname van 50 x 4,3 liter = 215

¹ Ter vergelijking: 8 gram gas in een ballon met een inhoud van 4,3 L (bij atmosferische druk) zuiver N₂O heeft een concentratie van ≈ 1830 mg/L.

liter N₂O, wat qua hoeveelheid is dit te vergelijken met een anesthesie van 51 minuten met 50% (v/v) N₂O.

Wat is/zijn het/de gezondheidsrisico('s) van het gebruik van lachgas, bij een gebruik (frequentie en hoeveelheid) zoals gangbaar is op festivals, evenementen en in de horeca? (vraag 2)

N₂O wordt in combinatie met zuurstof of andere gassen, medisch toegepast voor zowel sedatie als anesthesie. Het heeft een slaapwekkende en pijnstillende (analgesie) werking, en werkt anxiolytische (angstverminderend). Het gebruik binnen de operatiekamer neemt af door het gebruik van andere middelen, maar het is nog steeds gangbaar daarbuiten: bij de tandarts, spoedeisende hulp, in de verloskamer en ambulance (Sanders et al., 2008). Het mechanisme van de anesthetische werking is niet precies duidelijk, maar non-competitieve inhibitie van de NMDA subtype glutamaat receptor is de heersende theorie voor deze werking (Sanders et al., 2008). De analgesie komt voort uit stimulatie van endogene opioïde receptoren in de hersenstam (Sanders et al., 2008). N₂O wordt niet gemetaboliseerd en verlaat het lichaam snel, in enkele minuten.

De beoogde recreatieve effecten zoals gerapporteerd door gebruikers zijn onder meer een euforische stemming, auditieve en visuele hallucinaties, een versterkt effect van andere drugs, lachen en giechelen, een rare stem (laag, in tegenstelling tot helium), en minder pijn en minder onrust. Als negatieve bijwerkingen worden door gebruikers onder andere duizeligheid, een verminderd oriëntatie vermogen, en wazig zien gerapporteerd (van Amsterdam et al., 2015).

Er vinden ongelukken plaats tijdens het gebruik van lachgas. Daaronder vallen cryogene bevroeringsverschijnselen van mond of luchtwegen door contact met het koude gas wanneer dit direct uit een gaspatroon of -cilinder wordt gebruikt (i.e. niet via een ballon). Het vullen van een ballon met een gaspatroon met een cracker kan ook tot cryogene bevroering leiden met blaren of brandwonden op de vingers als gevolg. Ook zijn gevallen van verstikking gerapporteerd, na gebruik van N₂O met een zak over het hoofd, of een mondkapje verbonden met een slang aan een gascilinder, wat wordt gedaan met de intentie de duur van het effect te verlengen (van Amsterdam et al., 2015; Garakani et al., 2016). Bij de medische toepassing, wordt bijna altijd een mengsel van zuurstof en lachgas toegediend en hierdoor kan er, ook bij langere duur, geen tekort aan zuurstof ontstaan. Verstikking door het gebruik van N₂O via een ballon ligt niet voor de hand, omdat men de ballon los zou laten en de longen zich weer met lucht zouden vullen. Bij een hoge dosis N₂O maakt de anestetische werking dat pijn en de omgeving verslechterd wordt waargenomen met desoriëntatie en mogelijke ongelukken tot gevolg. Gelijktijdig gebruik van alcohol vergroot de kans hierop (van Amsterdam et al., 2015). In een studie met een rijnsimulator leidt 15 minuten blootstelling aan N₂O (50% (v/v)) tot een half uur na blootstelling tot een verhoogd aantal fouten tijdens het rijden (Moyes et al., 1979). Er zijn echter onvoldoende gegevens beschikbaar om af te leiden hoe lang een gebruiker van lachgas dient te wachten met autorijden.

Door het gebruik van lachgas kan perifere neuropathie optreden. Lachgas oxideert vitamine B₁₂ (cobalamine) in een onwerkzame analoog. Daardoor wordt het enzym methionine synthase geremd en treedt inhibitie op van de folaat cyclus met hyperhomocysteïnemie, megaloblastaire anemie, en de neurologische gevolgen van een vitamine B₁₂ deficiëntie als mogelijke gevolgen. De eerste verschijnselen van de neurologische gevolgen zijn gevoelloosheid in handen en voeten; verdere progressie kan leiden tot verlammingen, en waanvoorstellingen (van Amsterdam et al., 2015; Sanders et al., 2008). Wanneer N₂O chronisch wordt gebruikt, maar in een lage dosis, treden er geen negatieve bijwer-

kingen op omdat het effect op methionine synthase te klein of te kort is. Echter, het gebruik van één zeer hoge dosis, of herhaaldelijk gebruik van hogere doses binnen een korte tijdsspanne, kan ongewenste neurologische effecten doen optreden ten gevolge van vitamine B₁₂ deficiëntie (van Amsterdam et al., 2015; Sanders et al., 2008).

Garakani et al. hebben in 2016 een systematische literatuur review uitgevoerd naar neurologische, psychiatrische en medische effecten van N₂O misbruik beschreven in case studies (Garakani et al., 2016). Dit resulteerde in 91 individuele gevallen (leeftijd mediaan 26 jaar; range 16-63) beschreven in 77 publicaties, waarin echter de gebruikte hoeveelheid N₂O en de duur van het gebruik over het algemeen slecht is gerapporteerd, maar deze zijn gezien de effecten vermoedelijk hoog en/of frequent. Neurologische effecten betroffen meestal verdoving, paresthesie (verstoorde gevoelswaarneming), en krachtverlies als gemelde klachten. Met name depressies en hallucinaties werden gemeld als psychiatrische klachten in 11 publicaties. Ook beschrijven Garakani et al. (2016) 11 publicaties met daarin 29 sterfgevallen als gevolg van N₂O misbruik; de meeste de slachtoffers werden aangetroffen met een zak of mondkapje naast een (professionele) N₂O gascilinder (Garakani et al., 2016). Het NVIC beschrijft in haar jaarrapportage van 2011 ter illustratie een melding van een patiënt die gedurende 6 weken ieder weekend 30 ballonnetjes met lachgas had geïnhaald en vervolgens klachten kreeg die duiden op polyneuropathie, met een doof gevoel en krachtverlies in handen en voeten en een verstoorte motoriek (NVIC, 2011). Doorgaans zijn deze klachten behandelbaar met het toedienen van bijvoorbeeld vitamine B₁₂ of methionine, en (deels) reversibel (van Amsterdam et al., 2015; Stacy et al., 1992).

Het effect van N₂O op de zwangerschap is omstrepen. Er bestaan pre-klinische studies met ratten waaruit blijkt dat er toxische effecten op de reproductie op kunnen treden bij ratten die 24 uur gedoseerd zijn met N₂O (>50% (v/v) ≈ 900 mg/L) op dag 1 van de zwangerschap (Lane et al., 1980; Fujinaga et al., 1987). Maar de relevantie van deze bevindingen voor de bepaling van de veilige medische toepassing van N₂O is moeilijk te duiden gezien onder meer de lange duur van de blootstelling. Op basis van klinische studies zijn er geen data die overtuigend aantonen dat N₂O een teratogeen effect heeft, of dat er een direct verband bestaat tussen N₂O en effecten op de foetus (Sanders et al., 2008). Desalniettemin, omdat er ook geen overtuigende data bestaan die het tegendeel aantonen, kan een vroege zwangerschap (i.e. eerste trimester) als een contra-indicatie voor het gebruik van N₂O als anesthesiegas worden aanbevolen (Sanders et al., 2008). Omdat een eventueel mechanisme niet goed bekend is valt niet goed te extrapoleren wat een korte piekblootstelling, zoals bij het recreatief gebruik van lachgas, voor gevolgen kan hebben op de ongeboren vrucht. Er zijn reprotoxische effecten aangetoond bij langdurige blootstelling van ratten (i.e. gedurende de gehele zwangerschap) aan 1000 ppm N₂O (1,8 mg/L), maar deze treden niet op bij 500 ppm (0,9 mg/L) of lagere concentraties (Vieira et al., 1980; Vieira et al., 1983). Deze effecten moeten waarschijnlijk worden toegeschreven aan de eerder besproken inhibitie van methionine synthase, omdat het gelijktijdig toedienen van methionine deze effecten lijkt weg te nemen (Sanders et al., 2008; Fujinaga & Baden, 1994). Hoewel het precieze mechanisme niet geheel duidelijk is, zijn mogelijk ook bij intensief recreatief gebruik van lachgas (dusdanig dat vitamine B₁₂ deficiëntie en/of een methionine tekort optreedt optreedt) nadelige gezondheidseffecten op de foetus te verwachten.

Inhibitie van methionine synthase door N₂O is dosis en tijdsduur afhankelijk, maar ook afhankelijk van de vitamine B₁₂ status van de gebruiker. Mensen met een verminderde vitamine B₁₂ opname, zoals veganisten en vegetariërs met een verminderde vitamine B₁₂ opname, of alcoholisten, lopen dus eerder een risico op gezondheidseffecten. Er is zeer weinig bekend over de interactie van recreatief gebruik van N₂O met andere medicatie (uiteraard wel over de eventuele interactie met andere anesthesiegassen omdat N₂O in

de operatiekamer met andere anesthesiegassen wordt toegepast). Bij doorsnee recreatief gebruik van N₂O, met minder dan 5 of 10 lachgasballonnen per gebeurtenis, maandelijks of minder (zie antwoord op vraag 1), worden geen gezondheidseffecten verwacht. Hierbij zijn mogelijke ongelukken door verkeerd gebruik (bevriezing) of ten gevolge van de anestetische effecten buiten beschouwing gelaten. Over de incidentie van dergelijke gevolgen is echter weinig bekend. Bij gebruik van veel grotere hoeveelheden en/of met een veel grotere regelmaat (bijvoorbeeld wekelijks enkele tientallen slagroomgaspatronen) kunnen neurologische en hematologische effecten optreden door vitamine B₁₂ deficiëntie veroorzaakt door N₂O. Dit intensieve gebruik kan, indien de gebruikster zwanger is, mogelijk ook nadelige effecten hebben op de ongeboren vrucht.

Wat is/zijn het/de gezondheidsrisico('s) van het gebruik van lachgas op lange termijn? (vraag 3)

Als hierboven beschreven, kan het intensieve en/of herhaaldelijk gebruik van N₂O op een lange termijn ongewenste neurologische effecten veroorzaken als gevolg van vitamine B₁₂ deficiëntie. Het achterliggende mechanisme (de inhibitie van methionine synthase) is reversibel, en zal zich herstellen na het stoppen met het gebruik van N₂O. In sommige in vitro studies is genotoxiciteit van N₂O aangetoond, maar lachgas is niet carcinogeen (O'Donovan & Hammond, 2015; Sanders et al., 2008). Er zijn geen andere specifieke gezondheidseffecten op lange termijn bekend naast de effecten ten gevolge van de intensieve korte, langere of regelmatige blootstelling zoals al beschreven in antwoord op vraag 2 hierboven, inclusief de eventuele nadelige effecten op de ongeboren vrucht. Zoals in het antwoord op vraag 2 vermeld, zijn in dierstudies reprotoxische effecten, waaronder teratogene effecten, aangetoond. Langdurige blootstelling van ratten (i.e. gedurende de gehele zwangerschap) aan 1000 ppm N₂O (1,8 mg/L) leidde onder meer tot een verhoogd foetaal verlies, en een verstoorde postnatale ontwikkeling. Deze effecten traden achter niet op bij 500 ppm (0,9 mg/L) of lagere concentraties (Vieira et al., 1980; Vieira et al., 1983). Deze effecten moeten waarschijnlijk worden toegeschreven aan de eerder besproken inhibitie van methionine synthase. Op basis van klinische studies zijn er geen data die overtuigend aantonen dat N₂O een teratogeen effect heeft, of dat er een direct verband bestaat tussen N₂O en effecten op de foetus (Sanders et al., 2008). Hoewel het precieze mechanisme niet geheel duidelijk is, zijn mogelijk ook bij intensief recreatief gebruik van lachgas (dusdanig dat vitamine B₁₂ deficiëntie en/of een methionine tekort optreedt) nadelige gezondheidseffecten op de foetus te verwachten.

De gegevens over de aanwijzingen dat gebruik van N₂O nadelige effecten op de ongeboren vrucht kan hebben, zijn niet sluitend. Ondanks de onzekerheden over de interpretatie van de reprotoxische effecten van N₂O in dierstudies bij hoge doseringen gedurende langere tijd kent N₂O al zeer lang een medische toepassing met blootstelling van patiënten en medisch personeel tot gevolg. Soms worden uit voorzorg maatregelen genomen, bijvoorbeeld voor het eerste trimester van de zwangerschap als contra-indicatie voor de toediening van N₂O als anesthesiegas. Het N₂O dat als anesthesiegas wordt gebruikt is weliswaar gemengd met zuurstof om verstikking te voorkomen, maar dit doet niet af aan de inhibitie van methionine synthase, het mechanisme dat achter de nadelige gezondheidseffecten van de intensieve korte, langere of regelmatige blootstelling door recreatief lachgasgebruik zit.

Er bestaat voor N₂O geen geharmoniseerde CLP classificatie en labeling (ECHA, 2016). De zelfclassificatie door 322 zgn. notifiers betreft, op 5 gevallen na, enkel gevarenaanduidingen voor materiële gevaren, met name voor de oxiderende effecten, ontploffingsgevaar bij verwarming (gas onder druk), en kans op cryogene brandwonden of letsel

(sterk gekoeld gas). Vier notifiers vermelden 'dodelijk bij inademing' (H330) en 1 maakt de melding 'kan slaperigheid of duizeligheid veroorzaken' (H336). Verder worden er geen gevarenaanduidingen voor gezondheidsgevaaren gedaan (ook niet voor mutageniteit, allergische reacties, of schadelijkheid voor vruchtbaarheid of ongeboren kind).

Bij doorsnee recreatief gebruik van lachgas, met minder dan 10 lachgasballonnen per gebeurtenis, maandelijks of minder, worden geen gezondheidseffecten verwacht, ook niet op de lange termijn. Omdat de blootstelling van een doorsnee recreatief gebruiker van lachgas met minder dan 10 ballonnen per keer, doorgaans maandelijks of minder frequent, zich verhoudt tot een gebruikelijke medische toepassing (i.e. de hoeveelheid lachgas die wordt toegediend bij een anesthesische behandeling van een kwartier met 50% (v/v) N₂O), lijken de gezondheidsrisico's voor dergelijk recreatief gebruik slechts zeer beperkt tot afwezig. Hierbij zijn mogelijke ongelukken door verkeerd gebruik (bevriezing) of ten gevolge van de anestetische effecten buiten beschouwing gelaten. Bij een zeer hoge dosis, of herhaaldelijk gebruik van hogere doses binnen een korte tijdsspanne, kunnen ongewenste neurologische effecten optreden ten gevolge van vitamine B₁₂ deficiëntie. Dit heeft mogelijk ook effecten op de zwangerschap of de ongeboren vrucht. Deze gezondheidsrisico's (met name de reprotoxische effecten) zijn niet goed in beeld. Concluderend, vallen voor de doorsnee, recreatieve gebruiker van lachgas geen gezondheidsrisico's te verwachten. Aan het intensieve gebruik, zoals hierboven beschreven, kleven wel gezondheidsrisico's op korte termijn, en op lange termijn vallen deze niet uit te sluiten.

Conclusies

- 1 Meestal wordt een slagroomgaspatroon gebruikt om een lachgasballon te vullen. Een slagroomgaspatroon bevat 8 gram N₂O, of 4,3 liter lachgas onder atmosferische druk. Aldus de internationale gegevens van de Global Drug Survey (GDS) internet survey van 2015 blijkt een doorsnee gebruiker minder dan 5 (64%) of 10 (86%) ballonnen lachgas per gelegenheid te gebruiken, en dit doorgaans maandelijks of minder te doen (91%). Er bestaat echter een zeer kleine groep onder de gebruikers van lachgas die veel, vaak en/of zeer frequent gebruikt. Een doorsnee gebruik van tien ballonnen met lachgas (43 liter) komt overeen met de hoeveelheid lachgas die wordt toegediend bij een anesthesische behandeling van een kwartier met 50% (v/v) N₂O.
- 2 N₂O kan neurologische en hematologische effecten tot gevolg hebben als gevolg van inhibitie van het enzym methionine synthase. Echter, bij doorsnee recreatief gebruik van lachgas, met minder dan 5 of 10 lachgasballonnen per gebeurtenis, maandelijks of minder, worden geen gezondheidseffecten verwacht, afgezien van mogelijke ongelukken door verkeerd gebruik (bevriezing) of ten gevolge van de anestetische werking. Over de incidentie van dergelijke gevolgen is echter weinig bekend. Bij gebruik van veel grotere hoeveelheden en/of met een veel grotere regelmaat (bijvoorbeeld wekelijks enkele tientallen slagroomgaspatronen) kunnen neurologische en hematologische effecten optreden door vitamine B₁₂ deficiëntie veroorzaakt door lachgas. Deze effecten zijn (deels) reversibel. Dit intensieve gebruik kan, indien de gebruikster zwanger is, mogelijk ook nadelige effecten op de ongeboren vrucht hebben. Inhibitie van methionine synthase door N₂O is dosis en tijdsduur afhankelijk, maar ook afhankelijk van de vitamine B₁₂ status van de gebruiker. Mensen met een verminderde vitamine B₁₂ opname, zoals vegetariërs of veganisten met een verminderde vitamine B₁₂ opname, of alcoholisten, lopen dus eerder een risico op gezondheidseffecten. Er is niets bekend over de interactie van recreatief gebruik van N₂O met andere medicatie.

- 3 Lachgas is niet carcinogeen. Er zijn geen andere specifieke gezondheidseffecten op de lange termijn bekend naast de (mogelijk blijvende) effecten zoals reeds beschreven ten gevolge van de intensieve korte, langere of regelmatige blootstelling hierboven (inclusief de eventuele blijvende neurologische effecten, en de eventuele mogelijke nadelige effecten op de ongeboren vrucht).

Referenties

- van Amsterdam J, Nabben T, van den Brink W. Recreational nitrous oxide use: prevalence and risks. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 73(3): 790-796, 2015.
- Cheng HM, Park JH, Hernstadt D. Subacute combined degeneration of the spinal cord following recreational nitrous oxide use. *BMJ Case report*, 2015.
- drugsforum.nl. <http://www.drugsforum.nl/viewtopic.php?f=25&t=10625> (geraadpleegd op 13-9-2016).
- ECHA. <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.030.017> (geraadpleegd op 15-9-2016).
- Fujinaga M, Baden JM. Methionine prevents nitrous oxide-induced teratogenicity in rat embryos grown in culture. *Anesthesiology* 81(1): 184-189, 1994.
- Fujinaga M, Baden JM, Yhap EO, Mazze RI. Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, isoflurane, and their combination in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 67(6): 960-964, 1987.
- Garakani A, Welch AK, Jaffe RJ, Protin CA, McDowell DM. Psychosis and low cyanocobalamin in a patient abusing nitrous oxide and cannabis. *Psychosomatics* 55(6): 715-719, 2015.
- 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. *The American journal on Addiction* 25(5): 358-369, 2016
- Kayser. Kayser slagroompatronen. Productbeschrijving. www.slagroompatronen.nl, 2016.
- Lane GA, Nahrwold ML, Tait AR, Tayler-Busch M, Cohen PJ. Anesthetics as teratogens: Nitrous oxide is fetotoxic, xenon is not. *Science* 210(4472): 899-901, 1980.
- Moyes D, Cleaton-Jones P, Lelliot J. Evaluation of driving skills after brief exposure to nitrous oxide. *South-African Medical Journal* 56: 1000-1002, 1979.
- N2Oballon.nl. <http://www.n2oballon.nl/> (geraadpleegd op 31-8-2016)
- Ng J, O'Grady G, Pettit T, Frith R. Nitrous oxide use in first-year students at Auckland university. *Lancet* 361(9366): 1349-1350, 2003.
- NVIC. Jaaroverzicht 2011. Acute vergiftigingen bij mens en dier. 2011.
- O'Donovan MR, Hammond TG. Is nitrous oxide a genotoxic carcinogen? *Mutagenesis* 30(4): 459-462, 2015.
- Sanders RD, Weismann J, Maze M. Biologic effects of nitrous oxide. *Anesthesiology* 109(4): 707-722, 2008.
- Stacy CB, Di Rocco A, Gould RJ. Methionine in the treatment of nitrous-oxide-induced neuropathy and myeloneuropathy. *Journal of Neurology* 239(7): 401, 403, 1992.
- Vieira E, Cleaton-Jones P, Austin JC, Moyes DG, Shaw R. Effects of low concentrations of nitrous oxide on rat fetuses. *Anesthesia and Analgesia* 59(3): 175-177, 1980.
- Vieira E, Cleaton-Jones P, Moyes D: Effects of low intermittent concentrations of nitrous oxide on the developing rat fetus. *British Journal of Anaesthesia* 55(1): 67-69, 1983.
- Winstock A, Ferris J, Kaar S. GDS 2015 findings. Data about nitrous oxide presented by A.R. Winstock on YouTube (<https://www.youtube.com/watch?v=T1i0a1onUhY>), 2015. Zie ook: Winstock AR. The Global Drug Survey 2015 findings. What did we learn from GDS2015? An overview of our key findings (<http://www.globaldrugsurvey.com/the-global-drug-survey-2015-findings/>), 2015.