

# Vitamine B12-tekort geïnduceerd door lachgasgebruik

**Auteurs:** A. Heshmatollah, S.G. Heil, M.J. Titulaer

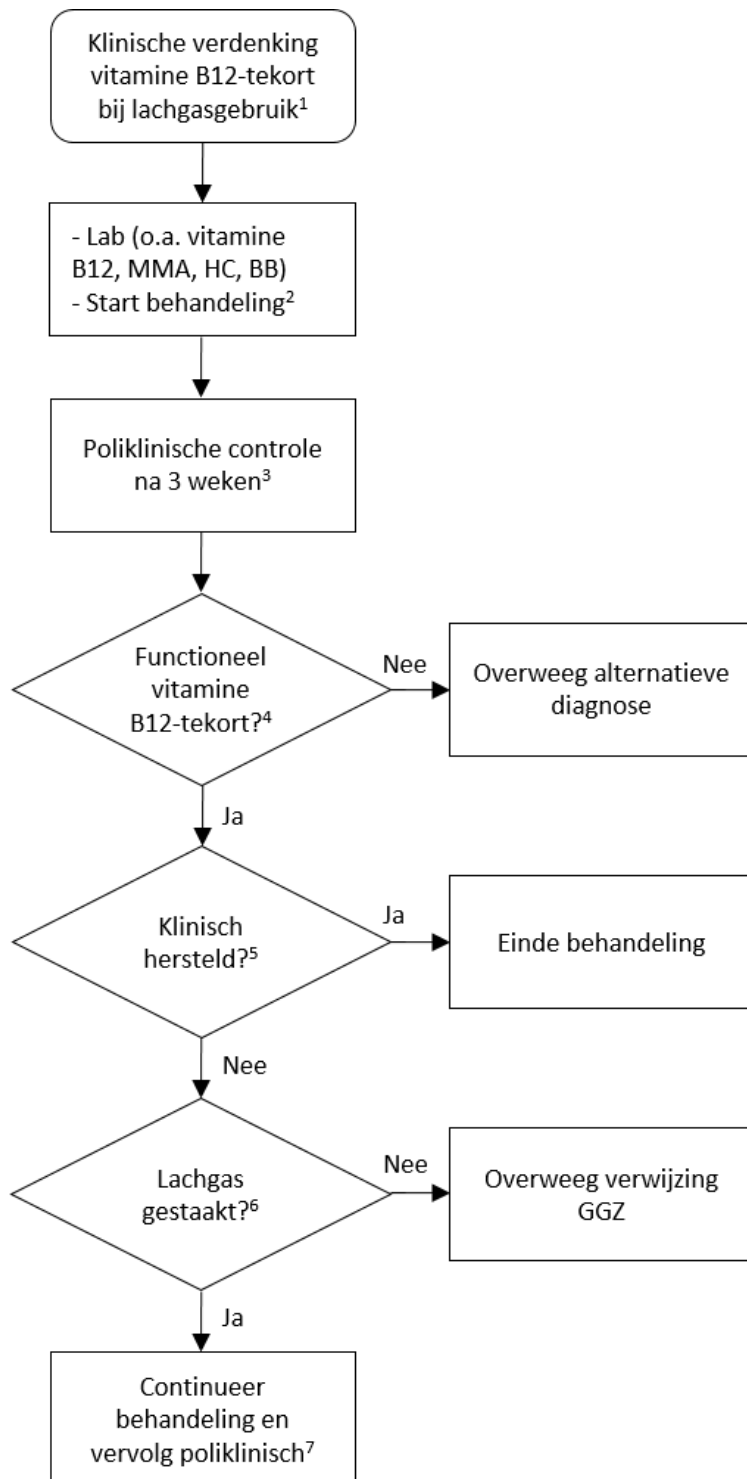
**Datum:** 21 juni 2021

**Revisie:** ongewijzigd verlengd in 2024

Disclaimer/1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attendering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen.

## Stroomschema behandeling



### Vitamine B12-tekort geïnduceerd door lachgasgebruik

**Auteurs:** A. Heshmatollah, S.G. Heil, M.J. Titulaer

**Datum:** 21 juni 2021

**Revisie:** uiterlijk juni 2023

## Toelichting

1. Lachgasgebruik in combinatie met, meestal subacuut ontstane, gnostische stoornissen en eventueel bijkomende piramidebaanverschijnselen en polyneuropathie. Vraag ook naar mictie- of defecatiestoornissen.
2. Bepaal voor de start van de behandeling vitamine B12 (referentie 145-637 pmol/L), homocysteïne (referentie 6-19  $\mu\text{mol/L}$ ), methylmalonzuur (referentie  $<0.45 \mu\text{mol/L}$ ), GFR, bloedbeeld en foliumzuur. Start daarna direct met een eerste vitamine B12 injectie 1000 microgram subcutaan of intramusculair op de Spoedeisende hulp of polikliniek en laat de huisarts dit tweemaal per week herhalen.
3. Wegens de vaak ernstige uitvalsverschijnselen en ervaring van matige therapietrouw is het belangrijk om de patiënt op korte termijn terug te zien op de polikliniek. Dan kunnen ook de laboratoriumuitslagen vervolgd worden, deze zijn binnen 2-3 weken bekend.
4. Er is sprake van een functioneel vitamine B12 tekort als de homocysteïne en methylmalonzuur afwijkend is.
5. Indien er volledig klinisch herstel is tijdens poliklinische controle kan de behandeling gestaakt worden.
6. Indien er nog sprake is van lachgasgebruik moet het belang van het staken opnieuw besproken worden en, in overleg met de patiënt, kan verwezen worden naar de GGZ voor verdere begeleiding hierbij. Behandeling van vitamine B12-tekort is niet effectief indien wordt gecontinueerd met lachgas.
7. Indien lachgasgebruik is gestaakt maar de uitvalsverschijnselen nog niet volledig hersteld zijn moeten de injecties tweemaal per week worden gecontinueerd. Bepaal tevens homocysteïne en methylmalonzuur opnieuw met een poliklinische controle na 4 weken. Staak de behandeling bij volledig klinisch herstel of indien er het homocysteïne en methylmalonzuur genormaliseerd zijn.

## Achtergrond

Lachgas (distikstofmonoxide) is met name in de 18<sup>e</sup> en 19<sup>e</sup> eeuw gebruikt als anestheticum voor tandheelkundige ingrepen en bevallingen. In Nederland valt het sinds 2016 onder de Warenwet waardoor verkoop, handel en bezit landelijk niet strafbaar is. Sindsdien is het recreatief gebruik van lachgas sterk toegenomen, met name onder jongeren.<sup>1</sup> Lachgas wordt meestal door middel van een slagroomsput of tank in een ballon gespoten waaruit het wordt geïnhaleerd. Gebruikers ervaren een korte roes (bewustzijnsdaling, analgesie, relaxatie van spieren,) die maximaal 5 minuten na gebruik is verdwenen.

## Pathofysiologie

Na inhalatie veroorzaakt lachgas een irreversibele oxidatie van het kobalt ion van het vitamine B12 molecuul waardoor het zijn essentiële co-enzymfunctie in de synthese van DNA, RNA en myeline verliest. Een tekort aan vitamine B12 kan om die reden leiden tot een megaloblastaire anemie en degeneratie van het ruggenmerg en de centrale en perifere zenuwen, zich uitend als een gecombineerde strengziekte en/of polyneuropathie. Het RIVM onderzocht dat na enkele ballonnen al ongewenste effecten zoals tintelingen kunnen optreden. Vanwege interindividuele verschillen in beschikbaarheid van functioneel vitamine B12 kan een eenduidige, veilige grens van lachgasgebruik niet gegeven worden.<sup>2</sup>

## Symptomen

Lachgasgebruikers kunnen zich presenteren met subacuut ontstane klachten van doofheid, tintelingen en krachtsverlies van armen en benen, loopstoornissen, vallen, autonome disfunctie, maar ook cognitieve stoornissen en psychiatrische symptomen zijn beschreven.<sup>3-5</sup> Bij neurologisch onderzoek staan gnostische stoornissen op de voorgrond met een relatief gespaarde vitale sensibiliteit. Bijkomend kan er sprake zijn van piramidebaanverschijnselen (gecombineerde strengziekte) en polyneuropathie.

## Diagnostiek

Omdat vitamine B12 in het lichaam geïnactiverd wordt door het lachgasgebruik, maar vaak nog wel aantoonbaar is het bloed, sluit een normaal vitamine B12 een functioneel tekort niet uit. Homocysteïne en methylmalonzuur zijn functionele markers om een vitamine B12-tekort aan te tonen.<sup>6</sup> Het vitamine B12 is bij 30% van de patiënten met een lachgasintoxicatie niet verlaagd en kan dus niet altijd gebruikt worden om de diagnose te stellen.<sup>7</sup> Bij klachten van een polyneuropathie en/of gecombineerde strengziekte en lachgasgebruik moet daarom vitamine B12, homocysteïne en methylmalonzuur worden ingezet alvorens er wordt gestart met behandeling. Het homocysteïne kan vals verhoogd zijn door een foliumzuur-tekort of een ernstige nierinsufficiëntie en ook methylmalonzuur kan vals-verhoogd zijn door een sterk verlaagde nierfunctie en moeten derhalve worden uitgesloten.<sup>8,9</sup>

De 'actief B12' (holoTC) bepaling maakt, in tegenstelling tot wat de naam 'actief' suggereert, geen onderscheid in gereduceerd en geoxideerd cobalamine maar meet het vitamine B12 dat door de cel opgenomen wordt maar dus niet per definitie gebruikt kan worden door de cel. In geval van lachgasintoxicatie heeft actief B12 voornamelijk geen meerwaarde boven totaal B12 omdat beide testen ook het geoxideerde vitamine B12 meten en dus niet het functionele tekort aantonen.

Een verlaagd totaal B12 of een verhoging van de functionele markers (methylmalonzuur of homocysteïne) in combinatie met klachten van een polyneuropathie en/of gecombineerde strengziekte zijn voldoende voor de diagnose functioneel vitamine B12 tekort. Bij een typisch klinisch beeld en laboratoriumonderzoek hoeven een EMG of een MRI-myelum niet verricht te worden. De prognostische waarde van deze onderzoeken zijn niet onderzocht. Case series beschrijven een wisselend percentage patiënten (49-100%) met een afwijkend EMG of MRI.<sup>3, 10, 11</sup>

### **Behandeling**

Het is van het grootste belang dat het gebruik van lachgas (permanent) wordt gestaakt. Overweeg een verwijzing naar de GGZ verslavingszorg indien het de patiënt niet lukt om het lachgasgebruik te staken.

Vitamine B12 kan zowel oraal als intramusculair gesuppleerd worden. Een verschil tussen deze twee toedieningsvormen in het verhogen van vitamine B12 werd niet aangetoond in een review van drie RCTs met in totaal 153 participanten.<sup>12</sup> Er was echter grote heterogeniteit tussen de studies waarbij lachgas in geen van de geïncludeerde patiënten de oorzaak van het vitamine B12-tekort was. Hoewel orale suppletie (1000ug/dag) een reële optie is als er geen malabsorptie van vitamine B12 of malnutritie bestaat,<sup>13</sup> lijkt het raadzaam te behandelen met intramusculaire of subcutane injecties. Redenen hiervoor zijn de wens tot snelle correctie en de ervaring met zeer matige therapietrouw van deze patiëntengroep. Het advies is daarom om direct na bloedafname een eerste injectie van 1000 microgram toe te dienen. Daarna kunnen de injecties via de huisarts tweemaal per week worden voortgezet.

### **Controle**

Een poliklinische controle kan worden gepland na 3 weken ter vervolging van de klinische verschijnselen, het lachgasgebruik en de uitslagen van het aanvullend onderzoek. De homocysteïne en methylmalonzuur bepalingen zijn ook binnen 2-3 weken bekend. Overweeg een alternatieve diagnose indien deze bepalingen niet afwijkend zijn. Indien het een functioneel vitamine B 12-tekort betreft en het klinisch beeld bij poliklinische controle volledig is hersteld, kan de behandeling worden gestaakt. Indien er geen (volledig) herstel heeft plaatsgevonden moet de behandeling worden gecontinueerd en kunnen methylmalonzuur en homocysteïne opnieuw bepaald worden. Evalueer elke vier weken poliklinisch het klinisch beeld en of de behandeling gestaakt kan worden. Uiteraard is hierbij essentieel dat het lachgasgebruik niet opnieuw is geïnitieerd.

### **Prognose**

De prognose na behandeling is niet goed onderzocht maar lijkt relatief gunstig.<sup>14, 15</sup> De ernst van de neurologische uitvalsverschijnselen, de mate van functioneel vitamine B12-tekort en of lachgasgebruik permanent wordt gestaakt zullen hier een belangrijke rol in spelen.

## Referenties

1. Instituut T. Factsheet Lachgas - Update december 2020.
2. Risicobeoordeling lachgas. Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs. 2019.
3. 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.
4. Keddie S, Adams A, Kelso ARC, Turner B, Schmierer K, Gnanapavan S, Malaspina A, Giovannoni G, Basnett I, Noyce AJ. No laughing matter: subacute degeneration of the spinal cord due to nitrous oxide inhalation. *J Neurol* 2018;**265**(5):1089-1095.
5. Li HT, Chu CC, Chang KH, Liao MF, Chang HS, Kuo HC, Lyu RK. Clinical and electrodiagnostic characteristics of nitrous oxide-induced neuropathy in Taiwan. *Clin Neurophysiol* 2016;**127**(10):3288-93.
6. Hathout L, El-Saden S. Nitrous oxide-induced B(1)(2) deficiency myelopathy: Perspectives on the clinical biochemistry of vitamin B(1)(2). *J Neurol Sci* 2011;**301**(1-2):1-8.
7. Oussalah A, Julien M, Levy J, Hajjar O, Franczak C, Stephan C, Laugel E, Wandzel M, Filhine-Tresarrieu P, Green R, Gueant JL. Global Burden Related to Nitrous Oxide Exposure in Medical and Recreational Settings: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Clin Med* 2019;**8**(4).
8. Herrmann W, Schorr H, Geisel J, Riegel W. Homocysteine, cystathionine, methylmalonic acid and B-vitamins in patients with renal disease. *Clin Chem Lab Med* 2001;**39**(8):739-46.
9. Lewerin C, Ljungman S, Nilsson-Ehle H. Glomerular filtration rate as measured by serum cystatin C is an important determinant of plasma homocysteine and serum methylmalonic acid in the elderly. *J Intern Med* 2007;**261**(1):65-73.
10. Bao L, Li Q, Li Q, Chen H, Zhang R, Shi H, Cui G. Clinical, Electrophysiological and Radiological Features of Nitrous Oxide-Induced Neurological Disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;**16**:977-984.
11. Lan SY, Kuo CY, Chou CC, Kong SS, Hung PC, Tsai HY, Chen YC, Lin JJ, Chou IJ, Lin KL, Group PS. Recreational nitrous oxide abuse related subacute combined degeneration of the spinal cord in adolescents - A case series and literature review. *Brain Dev* 2019;**41**(5):428-435.
12. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;**3**:CD004655.
13. Andres E, Fothergill H, Mecili M. Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2010;**11**(2):249-56.
14. Zheng R, Wang Q, Li M, Liu F, Zhang Y, Zhao B, Sun Y, Zhang D, Yan C, Zhao Y, Li W. Reversible Neuropsychiatric Disturbances Caused by Nitrous Oxide Toxicity: Clinical, Imaging and Electrophysiological Profiles of 21 Patients with 6-12 Months Follow-up. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;**16**:2817-2825.
15. Noh T, Osman G, Chedid M, Hefzy H. Nitrous oxide-induced demyelination: Clinical presentation, diagnosis and treatment recommendations. *J Neurol Sci* 2020;**414**:116817.