Use of nitrous oxide in contemporary anesthesia—an ongoing tug of war

Chee Sam Chan, BSc · Matthew T. V. Chan, MB BS, MMed, PhD, FANZCA, FHKCA, FHKAM

Received: 2 August 2021 / Revised: 2 August 2021 / Accepted: 2 August 2021 / Published online: 26 August 2021
© Canadian Anesthesiologists' Society 2021

The role of nitrous oxide has been shaped by its use in the past 150 years of anesthetic practice. It is a readily available, inexpensive agent that produces anesthetic and analgesic-sparing effects.¹ The use of nitrous oxide has, however, declined rapidly in the past quarter century after the discovery that irreversible inhibition of methionine synthase following nitrous oxide exposure may produce adverse cardiovascular events^{2,3} and immunosuppression.⁴ The decline was further accelerated by the findings of the Evaluation of Nitrous Oxide in the Gas Mixture for Anesthesia (ENIGMA) trial. In ENIGMA, 2,050 adults having major noncardiac surgery lasting > two hours were randomized to receive nitrous oxide-based (nitrous oxide 70% in 30% oxygen) or nitrous oxide-free (20% nitrogen in 80% oxygen) anesthesia. Although the median length of hospital stay (the primary outcome) was not different between groups, there was an increase in the rate of postoperative nausea and vomiting, fever, pulmonary atelectasis, and infectious complications in the nitrous oxide group.⁵ In addition, the cost for managing these complications has offset any savings from a reduced consumption of other potent and more expensive anesthetic agents.⁶ It should be noted that the ENIGMA trial was underpowered for assessing secondary outcomes, and that the trial was not directly comparing nitrous oxide with nitrogen since the higher fraction of inspired oxygen concentration (F_iO_2) also differed between groups. Given the uncertainty on the safety profile of nitrous oxide, a

subsequent ENIGMA-II trial was performed in 7,112 patients with known or at-risk of coronary artery disease having major noncardiac surgery. In contrast to the original ENIGMA trial, patients receiving nitrous oxide-free anesthesia in the ENIGMA-II trial had air-oxygen mixture with initial inspired oxygen concentration targeting at 30%.⁷ The results of the ENIGMA-II trial confirmed the safety of nitrous oxide. Nitrous oxide did not increase the risk of death or postoperative cardiovascular and infective complications. A similar safety profile was also shown in a long-term follow-up study of the ENIGMA-II cohort, where the incidence of mortality, myocardial infarction and stroke were not different among patients who did or did not receive nitrous oxide during their original index surgery, performed 12 months before.⁸ In addition, the risk of postoperative nausea and vomiting could be adequately managed with common antiemetic prophylaxis.⁹

This series of research highlights the importance of large randomized trials.^{10,11} In particular, reliable and definitive results can only be derived from appropriately designed and adequately powered trials. Nevertheless, the early safety concerns of nitrous oxide have been ingrained in our mind. In a recent survey of Canadian anesthesiologists and residents, only 16.5% of respondents used nitrous oxide on a daily basis, and 46.5% did not use the drug more than a few times a year.¹² This shows another example of apophenia in anesthesia,¹³ whereby individuals are prone to accepting the results of high profile studies, newsworthy results, and positive trials.^{11,14} More importantly, there seems to be reluctance in changing practice despite the availability of definitive results. It remains unclear whether additional positive results on the potential benefits of nitrous oxide may help to overturn our prejudice against the drug in contemporary anesthesia.

C. S. Chan, BSc · M. T. V. Chan, MB BS, MMed, PhD,
FANZCA, FHKCA, FHKAM (✉)
Department of Anaesthesia and Intensive Care, The Chinese
University of Hong Kong, Shatin, New Territories, Hong Kong
SAR, China
e-mail: mtvchan@cuhk.edu.hk

In the current edition of the *Journal*, Obeidat *et al.* report a retrospective database analysis of 148,284 patients receiving noncardiac, non-thoracic surgery performed between 2008 and 2018 (i.e., after the publication of the ENIGMA trials).¹⁵ A total of 54.5% of patients received nitrous oxide during surgery. Using a propensity score-adjusted analysis, the authors reported a shorter stay, by about nine minutes, in the postanesthesia care unit among patients having high-dose nitrous oxide compared with those who did not have nitrous oxide. The effect was exaggerated in patients having had complex surgery and who received prophylactic antiemetics (these patients had about a 39 min shorter PACU duration of stay compared with patients not receiving nitrous oxide). Their results are encouraging and should be eye-catching to administrators in hospitals where the pipelines for nitrous oxide are still in place. There are, however, a number of caveats one needs to consider when interpreting these results. First, the use of nitrous oxide was not randomized in the study. Despite vigorous statistical adjustment, the results are likely to be affected by residual (and mostly unknown) confounders. Second, the primary outcome of the study was the time of actual discharge from the postanesthetic care unit. While the duration of stay has been used a surrogate marker for quality and safety indicators in anesthesia,¹⁶ other factors such as the availability of surgical ward beds may distort the data and may not necessarily reflect quality of care. Third, the dose of nitrous oxide used in the study was lower than expected. The median dose of nitrous oxide in the high-dose group was 39% and this dose may not have offered the optimal anesthetic and analgesic-sparing effects. In addition, the consequent higher $F_{I}O_2$ used may have induced differential effects on postoperative cardiovascular and infective complications.^{17,18}

There are other potential benefits of nitrous oxide that may have been overlooked. Among 423 Asian patients enrolled in the ENIGMA trial, nitrous oxide reduced the incidence of chronic postsurgical pain at a median follow-up period of 4.5 yr.¹⁹ Although the results could not be replicated in the larger ENIGMA-II cohort ($N = 2,924$), the rate of chronic postsurgical pain was lower in a subgroup of Asian patients who received nitrous oxide in the index surgery.²⁰ This may be related to the higher prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase gene variants that may reduce neuroinflammation.

In summary, evidence-based practice requires critical appraisal of the current literature. Instead of universally accepting or abandoning an intervention, anesthesiologists should thoughtfully consider the risks and benefits of using nitrous oxide for any given patient.

Utilisation du protoxyde d'azote en anesthésie contemporaine — un bras de fer continu

Le rôle du protoxyde d'azote a été affiné par son utilisation au cours des 150 dernières années de pratique de l'anesthésie. Il s'agit d'un produit peu coûteux, facilement disponible, qui produit un effet anesthésique et permet de limiter l'utilisation d'analgésiques.¹ L'utilisation du protoxyde d'azote a toutefois rapidement décliné dans le dernier quart de siècle après la découverte de l'inhibition irréversible de la méthionine synthétase après exposition à l'oxyde nitreux qui peut se traduire par des événements cardiovasculaires préjudiciables^{2,3} et une immunosuppression.⁴ Ce déclin a encore été accéléré par les constatations de l'essai ENIGMA (Evaluation of Nitrous Oxide in the Gas Mixture for Anesthesia) évaluant les effets de son utilisation en anesthésie. Dans l'étude ENIGMA, 2050 adultes subissant une intervention chirurgicale majeure mais non cardiaque de plus de 2 heures ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir une anesthésie avec mélange à base de protoxyde d'azote (N_2O 70 % dans 30 % d'oxygène) ou un mélange sans protoxyde d'azote (20 % d'azote dans 80 % d'oxygène). Bien que la durée médiane du séjour hospitalier (le critère d'évaluation principal) n'ait pas été différente entre les groupes, les taux de nausées et vomissements, fièvre, atelectasie pulmonaire et complications infectieuses ont été plus élevés dans le groupe oxyde nitreux.⁵ De plus, le coût de gestion de ces complications a effacé toutes les économies réalisées sur la consommation d'autres agents anesthésiques puissants et plus coûteux.⁶ Il faut noter que la puissance de l'étude ENIGMA était insuffisante pour évaluer les critères d'évaluation secondaires et que l'étude n'avait pas pour but de comparer directement le protoxyde d'azote et l'azote en raison d'une fraction plus élevée de la concentration d'oxygène inspiré (FiO_2) entre les groupes. Compte tenu de l'incertitude sur le profil d'innocuité du protoxyde d'azote, une étude subséquente ENIGMA-II a été menée avec 7 112 patients ayant une maladie coronarienne connue ou à risque de maladie coronarienne et devant subir une intervention chirurgicale majeure non cardiaque. Par opposition à l'étude ENIGMA initiale, les patients recevant une anesthésie sans protoxyde d'azote dans l'étude ENIGMA-II recevaient un mélange air-oxygène avec une cible initiale de concentration d'oxygène inspiré de 30 %.⁷ Les résultats de l'étude ENIGMA-II ont confirmé l'innocuité du protoxyde d'azote. Le protoxyde

d'azote n'a pas augmenté le risque de décès ou de complications cardiovasculaires ou infectieuses postopératoires. Un profil de tolérance comparable a aussi été montré dans le suivi à long terme de la cohorte ENIGMA-II avec des incidences de mortalité, infarctus du myocarde et AVC ne différant pas entre les patients qui avaient reçu ou non le protoxyde d'azote pendant la chirurgie initiale réalisée 12 mois plus tôt.⁸ En outre, le risque de nausées et vomissements postopératoires pouvait être géré de façon adéquate avec la prophylaxie antiémétique usuelle.⁹

Cette série de recherches souligne l'importance des grands essais randomisés.^{10,11} Des résultats fiables et définitifs ne peuvent, notamment, être tirés que d'essais correctement conçus et disposant de la puissance suffisante. Néanmoins, les préoccupations antérieures en matière d'innocuité concernant le protoxyde d'azote restent enracinées dans notre esprit. Dans une enquête récente auprès des anesthésiologistes et résidents canadiens, seulement 16,5 % utilisaient le protoxyde d'azote sur une base quotidienne et 46,5 % ne l'utilisaient pas plus de quelques fois au cours de l'année.¹² Ceci est un autre exemple de l'apophénie en anesthésie,¹³ où des individus sont enclins à accepter les résultats des études à grande notoriété, faisant l'objet de grands titres et positives.^{11,14} Par dessus tout, il semble y avoir des réticences aux changements de pratique malgré la disponibilité de résultats définitifs. On ne peut pas encore dire avec certitude si des résultats positifs supplémentaires sur les avantages potentiels du protoxyde d'azote peuvent contribuer à renverser l'hostilité envers le médicament dans l'anesthésie contemporaine.

Dans ce numéro du *Journal*, Obeidat *et coll.* rapportent l'analyse rétrospective d'une base de données de 148 284 patients ayant bénéficié d'une chirurgie non cardiaque, non thoracique, entre 2008 et 2018 (c'est-à-dire après la publication des études ENIGMA).¹⁵ Un total de 54,5 % des patients avait reçu du protoxyde d'azote au cours de l'intervention chirurgicale. Ayant recours à une analyse ajustée par un score de propension, les auteurs ont décrit une plus petite durée de séjour d'environ neuf minutes dans la salle de réveil parmi les patients ayant reçu une forte concentration de protoxyde d'azote comparativement aux patients n'en ayant pas reçu. L'effet était exagéré chez les patients ayant eu une chirurgie complexe et chez ceux qui avaient reçu une prophylaxie antiémétique (ces patients sont restés en salle de réveil environ 39 minutes de moins que ceux qui n'avaient pas reçu de protoxyde d'azote). Leurs résultats sont encourageants et devraient attirer l'attention des administrateurs des hôpitaux dans lesquels la tuyauterie de protoxyde d'azote est toujours en place. Un certain nombre de mises en garde doivent toutefois être prises en

compte dans l'interprétation de ces résultats. Tout d'abord, il n'y a pas eu de randomisation de l'utilisation du protoxyde d'azote dans cette étude. En dépit d'un ajustement statistique rigoureux, les résultats sont susceptibles d'être affectés par des facteurs confondants résiduels (et pour l'essentiel inconnus). Deuxièmement, le critère d'évaluation principal de l'étude était le délai réel de sortie de la salle de réveil. Alors que la durée de séjour a été utilisée comme marqueur de substitution pour des indicateurs sur la qualité et la sécurité de l'anesthésie,¹⁶ d'autres facteurs tels que la disponibilité de lits dans les étages chirurgicaux peuvent avoir faussé des données et ne pas refléter nécessairement la qualité des soins. Troisièmement, la concentration de protoxyde d'azote utilisée dans l'étude a été inférieure à la celle attendue. La dose médiane de protoxyde d'azote dans le groupe à forte dose était de 39 % et il est possible que cette dose n'ait pas fourni les effets optimaux en matière d'anesthésie et d'économie d'analgésiques. De plus, la plus grande FiO₂ utilisée peut avoir induit des effets différents sur les complications cardiovasculaires et infectieuses postopératoires.^{17,18}

D'autres avantages potentiels du protoxyde d'azote peuvent avoir aussi été négligés. Parmi 423 patients asiatiques recrutés dans l'essai ENIGMA, l'oxyde nitreux a réduit l'incidence de la douleur postchirurgicale chronique d'une durée médiane au suivi de 4,5 ans.¹⁹ Même si ces résultats n'ont pas pu être répliqués dans la plus grande cohorte ENIGMA-II ($n = 2\,924$), l'incidence de la douleur chronique postchirurgicale était inférieure dans le sous-groupe de patients asiatiques ayant reçu du protoxyde d'azote au cours de la chirurgie initiale.²⁰ Cela peut être en rapport avec la plus grande prévalence des variants du gène de la méthylène-tétrahydrofolate réductase qui peuvent réduire la neuro-inflammation.

En résumé, la pratique basée sur des données probantes requiert une évaluation critique des publications actuelles. Plutôt que d'accepter sans réserve ou d'abandonner totalement une intervention, les anesthésiologistes devraient analyser en profondeur les risques et avantages de l'utilisation du protoxyde d'azote pour chaque patient pris individuellement.

Disclosures None.

Funding statement None.

Editorial responsibility This submission was handled by Dr. Philip M. Jones, Deputy Editor-in-Chief, *Canadian Journal of Anesthesia*.

Divulgations Aucune.

Déclaration de financement Aucune.

Responsabilité éditoriale Cet article a été traité par Dr Philip M. Jones, rédacteur en chef adjoint, *Journal canadien d'anesthésie*.

References

1. Buhre W, Disma N, Hendrickx J, et al. European Society of Anaesthesiology Task Force on Nitrous Oxide: a narrative review of its role in clinical practice. *Br J Anaesth* 2019; 122: 587-604.
2. Myles PS, Chan MT, Kaye DM, et al. Effect of nitrous oxide anesthesia on plasma homocysteine and endothelial function. *Anesthesiology* 2008; 109: 657-63.
3. Myles PS, Chan MT, Leslie K, Peyton P, Paech M, Forbes A. Effect of nitrous oxide on plasma homocysteine and folate in patients undergoing major surgery. *Br J Anaesth* 2008; 100: 780-6.
4. Chen Y, Liu X, Cheng CH, et al. Leukocyte DNA damage and wound infection after nitrous oxide administration: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2013; 118: 1322-31.
5. Myles PS, Leslie K, Chan MT, et al. Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2007; 107: 221-31.
6. Graham AM, Myles PS, Leslie K, et al. A cost-benefit analysis of the ENIGMA trial. *Anesthesiology* 2011; 115: 265-72.
7. Myles PS, Leslie K, Chan MT, et al. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): a randomised, single-blind trial. *Lancet* 2014; 384: 1446-54.
8. Leslie K, Myles PS, Kasza J, et al. Nitrous oxide and serious long-term morbidity and mortality in the evaluation of nitrous oxide in the gas mixture for anaesthesia (ENIGMA)-II trial. *Anesthesiology* 2015; 123: 1267-80.
9. Myles PS, Chan MT, Kasza J, et al. Severe nausea and vomiting in the evaluation of nitrous oxide in the gas mixture for anaesthesia II trial. *Anesthesiology* 2016; 124: 1032-40.
10. Devereaux PJ, Chan MT, Eisenach J, Schricker T, Sessler DI. The need for large clinical studies in perioperative medicine. *Anesthesiology* 2012; 116: 1169-75.
11. Jones PM, Martin J. Increasing the reproducibility of research will reduce the problem of apophenia (and more). *Can J Anesth* 2021; 68: 1120-34.
12. Jain D, Ma HK, Buckley N. Impact of ENIGMA trials on nitrous oxide: a survey of Canadian anesthesiologists and residents. *Can J Anesth* 2018; 65: 730-1.
13. Hanson NA, Lavallee MB, Thiele RH. Apophenia and anesthesia: how we sometimes change our practice prematurely. *Can J Anesth* 2021; 68: 1185-96.
14. Chong SW, Collins NF, Wu CY, Liskaser GM, Peyton PJ. The relationship between study findings and publication outcome in anesthesia research: a retrospective observational study examining publication bias. *Can J Anesth* 2016; 63: 682-90.
15. Obeidat SS, Wongtangman K, Blank M, et al. The association of nitrous oxide on length of stay in the postanesthesia care unit: a retrospective observational study. *Can J Anesth* 2021; <https://doi.org/10.1007/s12630-021-02067-2>.
16. Haller G, Stoelwinder J, Myles PS, McNeil J. Quality and safety indicators in anesthesia: a systematic review. *Anesthesiology* 2009; 110: 1158-75.
17. Meyhoff CS, Jorgensen LN, Wetterslev J, Christensen KB, Rasmussen LS; PROXI Trial Group. Increased long-term mortality after a high perioperative inspiratory oxygen fraction during abdominal surgery: follow-up of a randomized clinical trial. *Anesth Analg* 2012; 115: 849-54.
18. Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, et al. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: e288-303.
19. Chan MT, Wan AC, Gin T, Leslie K, Myles PS. Chronic postsurgical pain after nitrous oxide anesthesia. *Pain* 2011; 152: 2514-20.
20. Chan MT, Peyton PJ, Myles PS, et al. Chronic postsurgical pain in the evaluation of nitrous oxide in the gas mixture for anaesthesia (ENIGMA)-II trial. *Br J Anaesth* 2016; 117: 801-11.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.