Optimizing depth of sedation for colonoscopy

Matthew T. V. Chan, MBBS, PhD · William K. K. Wu, PhD · Raymond S. Y. Tang, MD

Received: 29 July 2015 / Accepted: 13 August 2015 / Published online: 26 August 2015
© Canadian Anesthesiologists' Society 2015

Colonoscopy is one of the most common investigative procedures performed in contemporary medicine. With the promulgation of national guidelines for the early detection of colorectal cancer,¹ it is estimated that millions of colonoscopies are performed worldwide and the demand is likely to grow further each year. Despite the introduction of smaller and more flexible endoscopes, colonoscopy is still associated with significant pain and discomfort. Sedation is therefore generally required for the procedure. Given the large volume of service required, healthcare providers are constantly looking for ways to improve efficiency. In some countries, nurses are trained to administer sedation,² others have used computer feedback systems to provide sedation during colonoscopy.^{3,4} Typically, these techniques are limited to provide light sedation that may minimize hemodynamic changes, allow faster emergence, and expedite patient turnover. Nevertheless, patients may become agitated and awake during the procedure, resulting in serious complications. There has yet to be a consensus among endoscopists, anesthesiologists, and

patients as to whether deep or light sedation should be provided for colonoscopy.

In the current edition of the *Journal*, Allen *et al.* report a randomized equivalence trial comparing deep vs light sedation using target-controlled propofol infusion in 199 patients having outpatient colonoscopy.⁵ Depth of sedation was measured using the bispectral electroencephalographic (EEG) index (i.e., bispectral index [BIS]) aimed at a BIS value of 70–80 or < 60 for “light” and “deep” sedation, respectively. The primary outcome was unintentional recall of the procedure. In addition, hemodynamic, respiratory, and airway complications were carefully recorded. The patients, anesthesiologists, and endoscopists reported their level of satisfaction with sedation, and there was also a detailed assessment of cognitive function at discharge from the endoscopy unit. Not surprisingly, larger doses of sedatives were given for deep anesthesia. In patients receiving deep sedation, there was a lower rate of procedural recall (1.0% vs 12.9%, deep vs light sedation, respectively; $P = 0.001$) and fewer episodes of patient movements during the procedure (11% vs 22%, respectively; $P = 0.033$). Hypotension was more common with deep sedation than with light sedation (46% vs 24%, respectively; $P = 0.001$), though episodes that required interventions with fluid or vasopressor administration were comparable between groups (14% vs 9%; $P = 0.279$). Interestingly, patients did not seem to be bothered by the procedural recall, and virtually all patients (deep sedation 99% vs light sedation 97%; $P = 0.369$) reported high satisfaction with the sedation they received. Cognitive performance at hospital discharge was also similar between groups.

There are safety concerns with deep sedation.⁶ As patient responses are blunted by large doses of hypnotic and analgesic agents, it is commonly viewed that deep sedation may increase the risk of aspiration and

M. T. V. Chan, MBBS, PhD (✉) · W. K. K. Wu, PhD
Department of Anaesthesia and Intensive Care, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong Special Administrative Region, China
e-mail: mtvchan@cuhk.edu.hk

W. K. K. Wu, PhD · R. S. Y. Tang, MD
State Key Laboratory of Digestive Disease, Department of Medicine & Therapeutics and LKS Institute of Health Sciences, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong Special Administrative Region, China

R. S. Y. Tang, MD
Institute of Digestive Disease, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong Special Administrative Region, China

Table Airway and hemodynamic adverse events during sedation for gastrointestinal endoscopy

Author, year	Country	Study design	Sedation techniques	Endoscopic procedures	No. of patients	Sedation-related adverse events <i>n</i> (%)	
						Airway*	Hemodynamic†
Clarke <i>et al.</i> , 2002 ¹⁰	Australia	Database review	Non-anesthesiologists using combination of propofol, fentanyl and midazolam	All GI endoscopy	28,472	107 (0.38%)	77 (0.27%)
Rex, <i>et al.</i> , 2002 ¹¹	USA	Prospective data collection	Nurse administered propofol sedation	All GI endoscopy	2,222	5 (0.23%)	1 (0.05%)
Walker <i>et al.</i> , 2003 ¹²	USA	Prospective data collection	Nurse administered propofol sedation	All GI endoscopy	9,152	7 (0.08%)	
Rex <i>et al.</i> , 2005 ¹³	USA	Prospective data collection	Nurse administered propofol sedation	Colonoscopy	17,527	7 (0.04%)	
Tohda <i>et al.</i> , 2006 ¹⁴	Japan	Prospective data collection	Nurse administered propofol sedation	All GI endoscopy	27,500	1,842 (6.70%)	511 (1.86%)
				Colonoscopy alone	7,900	567 (7.18%)	276 (3.49%)
Vargo <i>et al.</i> , 2006 ²⁰	USA	Physician survey	Endoscopist or anesthesiologist administered propofol sedation	Colonoscopy	11,683	77 (0.66%)	81 (0.69%)
Külling <i>et al.</i> , 2007 ¹⁶	Switzerland	Prospective data collection	Nurse administered propofol sedation	All GI endoscopy	27,061	629 (2.32%)	
Sharma <i>et al.</i> , 2007 ¹⁷	USA	Prospective data collection	General anesthesia or “conscious sedation”, unspecified regimen	All GI endoscopy	324,737	1,049 (0.32%)	2,244 (0.69%)
				Colonoscopy alone	179,521	565 (0.31%)	1,805 (1.01%)
Jensen <i>et al.</i> , 2011 ¹⁸	Denmark	Prospective data collection	Nurse administered propofol sedation	All GI endoscopy	1,822	78 (4.28%)	
				Colonoscopy alone	707	16 (2.26%)	
Cooper <i>et al.</i> , 2013 ⁷	USA	Database review	Sedation provided with and without anesthesia assistance (unspecified regimen)	Colonoscopy	165,527	125 (0.10%)	48 (0.14%)
Sieg <i>et al.</i> , 2014 ¹⁹	Germany	Prospective data collection	Endoscopist administered propofol sedation	All GI endoscopy	24,441	97 (0.40%)	12 (0.05%)
Jensen <i>et al.</i> , 2015 ⁹	Denmark	Database review	Nurse administered propofol sedation	All GI endoscopy	6,840	214 (3.13%)	204 (2.98%)
				Colonoscopy alone	4,347	130 (2.99%)	154 (3.54%)

GI = gastrointestinal; *Airway events include partial or complete obstruction of airway, apnea, and hypoxia. †Hemodynamic changes include hypotension, arrhythmia, tachy- or bradycardia

hemodynamic instability. In a database review of 165,527 patients having colonoscopy, deep sedation—as defined by the administration of propofol—increased the risk of aspiration, inadvertent splenic injury, or colonic perforation when compared with light sedation without the use of propofol (odds ratio, 1.46; 95% confidence interval, 1.09 to 1.94; $P < 0.001$).⁷ Nevertheless, the observations could not be reproduced by other investigators.^{8,9} It should be pointed out that none of these studies actually measured depth of sedation, either clinically or based on EEG. The results were also limited by the inherent risk of retrospective analysis with residual confounding, missing data, and potential misclassification of cases having deep vs light sedation. As a randomized

trial, Allen’s study is therefore unique and important because it produced unbiased data with a head-to-head comparison between deep and light sedation.

Nevertheless, interpretation of Allen’s study does require considerable caution. The Table shows the rates of adverse events following sedation for endoscopy in studies with at least a thousand patients.^{7,9-19} In 646,984 patients, the average [interquartile range] rates of airway and hemodynamic events were 1.44% [0.05–2.93] and 0.74% [0.04–1.28], respectively. In contrast, irrespective of depth of sedation, more than 20% of patients in Allen’s study had an airway event requiring one of the basic airway maneuvers. In 2% of patients, an oropharyngeal or nasopharyngeal airway was required to maintain airway

patency. Similarly, 11% of patients received vasopressors or fluid boluses to correct hemodynamic concerns. Although underreporting in previous studies should be considered, variations in endpoint definitions will certainly contribute to the discrepancy in the rates of adverse events. These data argue strongly for standardized endpoint measures to define the magnitude of the problem and the predictors of adverse events and to explore potential interventions for better outcomes. In our view, based on the reported rate of adverse events in Allen's study, a dedicated practitioner skilled in airway and hemodynamic management should administer sedation for colonoscopy.

It should also be pointed out that the majority of the procedures in Allen's study were completed within 20 min, suggesting that the bulk of the procedures were performed for diagnostic purposes where surgical stimuli are likely to be milder and constant throughout the examination. Thus, it remains unclear whether the results could be extrapolated to the more complex and lengthy therapeutic colonoscopy. Specifically, it is uncertain whether light sedation alone would be sufficient for the more complex therapeutic procedures such as endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection for large polyps. One should be mindful that exaggerated responses during these interventional procedures may produce serious harmful effects. For instance, patient movement during resection of a large sessile polyp may obscure surgical exposure and increase the risk of surgical error, bleeding, and inadvertent perforation of the colon.

So, what is the optimal depth of sedation for colonoscopy? Given the high degree of patient satisfaction and faster emergence in the recovery room, it may be tempting to offer light sedation initially, especially when the patient is aware of and prepared to accept the risk of recall during the procedure. Then again, it is equally important to be prepared for situations that urgently require deep sedation and to be able to recognize and act on changes in airway and hemodynamics in a timely fashion.

Optimiser la profondeur de la sédation pour la colonoscopie

La colonoscopie est l'une des procédures diagnostiques le plus souvent pratiquées de la médecine contemporaine. Avec la publication des lignes directrices nationales pour la détection précoce du cancer colorectal,¹ on estime que des millions de colonoscopies sont réalisées dans le monde et la demande est susceptible de croître chaque année. En

dépit de l'introduction d'endoscopes plus petits et plus flexibles, la colonoscopie reste associée à une douleur et à une gêne significatives. C'est pourquoi une sédation est généralement requise pour la procédure. Considérant la grande quantité de services requis, les fournisseurs de soins de santé recherchent continuellement des moyens d'améliorer l'efficacité. Dans certains pays, des infirmières sont formées pour administrer la sédation;² ailleurs, on a utilisé des systèmes de rétroaction informatisés pour assurer la sédation au cours de la colonoscopie.^{3,4} Ces techniques se limitent habituellement à une sédation légère qui peut minimiser les modifications hémodynamiques, permettre une émergence plus rapide et accélérer la rotation des patients. Des patients peuvent néanmoins devenir agités et s'éveiller au cours de la procédure, ce qui peut aboutir à de graves complications. Il reste encore à trouver un consensus entre les endoscopistes, les anesthésiologistes et les patients pour déterminer s'il faut procurer une sédation légère ou profonde pour une colonoscopie.

Dans ce numéro du *Journal*, Allen *et coll.* rapportent un essai randomisé d'équivalence comparant la sédation profonde à la sédation légère en utilisant une perfusion de propofol à concentration cible chez 199 patients ambulatoires subissant une colonoscopie.⁵ La profondeur de la sédation a été mesurée au moyen d'un indice encéphalographique (EEG) bispectral (c'est-à-dire, l'indice bispectral [BIS]) visant une valeur de 70 à 80 ou < 60 pour, respectivement, une sédation « légère » ou une sédation « profonde ». Le critère d'évaluation principal était la mémoire involontaire de la procédure. De plus, les complications hémodynamiques, respiratoires et des voies aériennes ont été soigneusement consignées. Les patients, les anesthésiologistes et les endoscopistes ont communiqué leur niveau de satisfaction relativement à la sédation et le service d'endoscopie a réalisé une évaluation détaillée des fonctions cognitives au moment du congé du patient. Sans surprise, les doses de sédatifs les plus fortes ont été administrées pour une anesthésie profonde. Le taux de mémoire de la procédure a été moins élevé pour les patients recevant une sédation profonde que pour une sédation légère (respectivement, 1,0 % contre 12,9 %; $p = 0,001$) et il y a eu moins d'épisodes de mouvements des patients en cours de procédure en cas de sédation profonde (respectivement, 11 % contre 22 %; $P = 0,033$). L'hypotension a été plus fréquente en cas de sédation profonde qu'en cas de sédation légère (respectivement, 46 % contre 24 %; $P = 0,001$), bien que le pourcentage d'épisodes ayant nécessité une intervention avec l'administration de liquides ou de vasopresseurs ait été comparable entre les deux groupes (14 % contre 9 %; $P = 0,279$). Il est intéressant de noter que les patients n'ont pas semblé gênés par la mémoire de la procédure et quasiment tous les patients (sédation profonde 99 % contre

Tableau Évènements indésirables des voies aériennes et hémodynamiques au cours de la sédation pour endoscopie digestive

Auteur, année	Pays	Schéma de l'étude	Techniques de sédation	Procédures endoscopiques	Nombre de patients	Évènements indésirables liés à la sédation <i>n</i> (%)	
						Voies aériennes*	Hémodynamique†
Clarke <i>et coll.</i> , 2002 ¹⁰	Australie	Analyse d'une base de données	Non-anesthésiologistes utilisant une combinaison de propofol, fentanyl et midazolam	Toutes endoscopies digestives	28 472	107 (0,38 %)	77 (0,27 %)
Rex, <i>et coll.</i> , 2002 ¹¹	États-Unis	Collecte prospective de données	Sédation par propofol administré par infirmier/ère	Toutes endoscopies digestives	2 222	5 (0,23 %)	1 (0,05 %)
Walker <i>et coll.</i> , 2003 ¹²	États-Unis	Collecte prospective de données	Sédation par propofol administré par infirmier/ère	Toutes endoscopies digestives	9 152	7 (0,08 %)	
Rex <i>et coll.</i> , 2005 ¹³	États-Unis	Collecte prospective de données	Sédation par propofol administré par infirmier/ère	Colonoscopie	17 527	7 (0,04 %)	
Tohda <i>et coll.</i> , 2006 ¹⁴	Japon	Collecte prospective de données	Sédation par propofol administré par infirmier/ère	Toutes endoscopies digestives	27 500	1 842 (6,70 %)	511 (1,86 %)
				Colonoscopie uniquement	7 900	567 (7,18 %)	276 (3,49 %)
Vargo <i>et coll.</i> , 2006 ²⁰	États-Unis	Enquête auprès des médecins	Un endoscopiste ou un anesthésiologiste a administré une sédation par propofol	Colonoscopie	11 683	77 (0,66 %)	81 (0,69 %)
Külling <i>et coll.</i> , 2007 ¹⁶	Suisse	Collecte prospective de données	Sédation par propofol administré par infirmier/ère	Toutes endoscopies digestives	27 061	629 (2,32 %)	
Sharma <i>et coll.</i> , 2007 ¹⁷	États-Unis	Collecte prospective de données	Anesthésie générale ou « sédation consciente », protocole non précisé	Toutes endoscopies digestives	324 737	1 049 (0,32 %)	2 244 (0,69 %)
				Colonoscopie uniquement	179 521	565 (0,31 %)	1 805 (1,01 %)
Jensen <i>et coll.</i> , 2011 ¹⁸	Danemark	Collecte prospective de données	Sédation par propofol administré par infirmier/ère	Toutes endoscopies digestives	1 822	78 (4,28 %)	
				Colonoscopie uniquement	707	16 (2,26 %)	
Cooper <i>et coll.</i> , 2013 ⁷	États-Unis	Analyse d'une base de données	Sédation fournie avec ou sans assistance anesthésique (protocole non précisé)	Colonoscopie	165 527	125 (0,10 %)	48 (0,14 %)
Sieg <i>et coll.</i> , 2014 ¹⁹	Allemagne	Collecte prospective de données	Sédation par propofol administré par endoscopiste	Toutes endoscopies digestives	24 441	97 (0,40 %)	12 (0,05 %)
Jensen <i>et coll.</i> , 2015 ⁹	Danemark	Analyse d'une base de données	Sédation par propofol administré par infirmier/ère	Toutes endoscopies digestives	6 840	214 (3,13 %)	204 (2,98 %)
				Colonoscopie uniquement	4 347	130 (2,99 %)	154 (3,54 %)

* Les évènements des voies aériennes incluent: obstruction partielle ou complète de la voie aérienne, apnée et hypoxie. † Les modifications hémodynamiques incluent: hypotension, arythmie, tachy- ou bradycardie

sédation légère 97 %; $P = 0,369$) ont fait part de leur grande satisfaction avec la sédation reçue. Les performances cognitives au congé de l'hôpital étaient également comparables entre les groupes.

La sédation profonde soulève des questions quant à son innocuité.⁶ Dans la mesure où les réponses des patients sont diminuées par les fortes doses d'hypnotiques et d'analgésiques, on estime habituellement que la sédation

profonde peut augmenter le risque d'aspiration et d'instabilité hémodynamique. L'analyse d'une base de données sur 165 527 patients ayant eu une colonoscopie, la sédation profonde (définie par l'administration de propofol) a augmenté le risque d'aspiration, de lésion accidentelle de la rate ou de perforation du côlon par rapport à la sédation légère sans propofol (rapport de cotes, 1,46; IC à 95 %: 1,09 à 1,94; $P < 0,001$).⁷ Néanmoins, ces observations n'ont pas pu être reproduites par d'autres investigateurs.^{8,9} Il faut préciser qu'aucune de ces études n'a véritablement mesuré la profondeur de la sédation, soit cliniquement, soit en se basant sur un EEG. Les résultats ont été également limités par les risques inhérents à une analyse rétrospective avec des données confondantes résiduelles ou manquantes, et une erreur de classification toujours possible des cas entre sédation profonde et légère. L'étude d'Allen, randomisée, est donc unique et importante parce qu'elle a fourni des données non biaisées sur une comparaison bilatérale entre sédation profonde et sédation légère.

L'interprétation de l'étude d'Allen exige néanmoins une prudence considérable. Le tableau montre les taux d'événements indésirables après sédation pour endoscopie dans des études ayant inclus au moins un millier de patients.^{7,9-19} Sur 646 984 patients, les taux moyens [intervalles interquartiles] d'événements concernant les voies aériennes et d'événements hémodynamiques ont été, respectivement de 1,44 % [0,05 - 2,93] et 0,74 % [0,04 - 1,28]. En revanche, et indépendamment de la profondeur de la sédation, plus de 20 % des patients dans l'étude d'Allen ont présenté un événement des voies aériennes nécessitant une manœuvre de base sur les voies aériennes. Chez 2 % des patients, il a été nécessaire d'insérer une canule de Guedel ou une trompette nasale pour maintenir la perméabilité de la voie aérienne. De même, 11 % des patients ont reçu des bolus de vasopresseurs ou de liquides pour corriger des problèmes hémodynamiques. Même si l'on envisage une sous-déclaration dans les études précédentes, des variations dans les définitions des critères d'évaluation contribuent certainement aux divergences constatées dans les taux d'événements indésirables. Ces données militent fortement pour des mesures standardisées de critères d'évaluation définissent l'amplitude du problème et des éléments prédictifs des événements indésirables, et pour explorer des interventions potentielles en vue de meilleurs aboutissements. D'après le taux d'événements indésirables publiés dans l'étude d'Allen, il faut—selon nous—que la sédation pour colonoscopie soit administrée par un praticien dédié et compétent dans la gestion des voies aériennes et des problèmes hémodynamiques.

Il faut également souligner que la majorité des procédures de l'étude d'Allen étaient complétées en moins de 20 minutes, ce qui suggère que l'essentiel de ces

procédures était réalisé dans un but diagnostique rendant les stimulations chirurgicales probablement moindres et constantes tout au long de l'examen. Ainsi, nous ne pouvons pas dire avec certitude si ces résultats peuvent être extrapolés aux colonoscopies à but thérapeutique, plus complexes et plus longues. Il n'est, notamment, pas certain qu'une sédation légère seule puisse suffire pour des procédures thérapeutiques plus complexes telles que des résections endoscopiques de muqueuse ou la dissection endoscopique sous-muqueuse pour l'ablation de gros polypes. On doit garder à l'esprit que des réponses exagérées au cours de ces procédures opératoires peuvent entraîner des conséquences dommageables graves. Ainsi, le mouvement d'un patient pendant la résection d'un grand polype sessile peut obscurcir l'exposition chirurgicale et augmenter le risque d'erreur chirurgicale, de saignement et de perforation accidentelle du côlon.

Dans ces conditions, quelle est la profondeur optimale de la sédation pour la colonoscopie? Compte tenu du haut degré de satisfaction du patient et de l'émergence plus rapide en salle de réveil, il peut être tentant de proposer initialement une sédation légère, en particulier quand le patient est informé et prêt à accepter le risque de mémoires en cours de procédure. De nouveau, il est également important d'être préparé à affronter des situations qui requièrent d'urgence une sédation profonde et d'être capable de reconnaître et d'agir sur les voies aériennes et l'hémodynamique en temps opportun.

Conflicts of interest None declared.

Conflits d'intérêts Aucun déclaré.

References

1. Telford JJ. Canadian guidelines for colorectal cancer screening. *Can J Gastroenterol* 2011; 25: 479-81.
2. Vargo JJ, Cohen LB, Rex DK, et al. Position statement: Nonanesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Gastroenterology* 2009; 137: 2161-7.
3. Goudra BG, Singh PM, Chandrasekhara V. SEDASYS®, airway, oxygenation, and ventilation: anticipating and managing the challenges. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 920-7.
4. Pambianco DJ, Vargo JJ, Pruitt RE, Hardi R, Martin JF. Computer-assisted personalized sedation for upper endoscopy and colonoscopy: a comparative, multicenter randomized study. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 765-72.
5. Allen M, Leslie K, Hebbard G, Jones I, Mettho T, Maruff P. A randomized controlled trial of light versus deep propofol sedation for elective outpatient colonoscopy: recall, procedural conditions, and recovery. *Can J Anesth* 2015; 62: this issue. DOI:10.1007/s12630-015-0463-3
6. Rex DK. Effect of the Centers for Medicare & Medicaid Services policy about deep sedation on use of propofol. *Ann Intern Med* 2011; 154: 622-6.

7. Cooper GS, Kou TD, Rex DK. Complications following colonoscopy with anesthesia assistance: a population-based analysis. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 551-6.
8. Lubarsky DA, Guercio JR, Hanna JW, et al. The impact of anesthesia providers on major morbidity following screening colonoscopies. *J Multidiscip Healthc* 2015; 8: 255-70.
9. Jensen JT, Moller A, Hornslet P, Konge L, Vilmann P. Moderate and deep nurse-administered propofol sedation is safe. *Dan Med J* 2015; 62: A5049.
10. Clarke AC, Chiragakis L, Hillman LC, Kaye GL. Sedation for endoscopy: the safe use of propofol by general practitioner sedationists. *Med J Aust* 2002; 176: 158-61.
11. Rex DK, Overley C, Kinser K, et al. Safety of propofol administered by registered nurses with gastroenterologist supervision in 2000 endoscopic cases. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1159-63.
12. Walker JA, McIntyre RD, Schleinitz PF, et al. Nurse-administered propofol sedation without anesthesia specialists in 9152 endoscopic cases in an ambulatory surgery center. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1744-50.
13. Rex DK, Heuss LT, Walker JA, Qi R. Trained registered nurses/endoscopy teams can administer propofol safely for endoscopy. *Gastroenterology* 2005; 129: 1384-91.
14. Tohda G, Higashi S, Wakahara S, Morikawa M, Sakumoto H, Kane T. Propofol sedation during endoscopic procedures: safe and effective administration by registered nurses supervised by endoscopists. *Endoscopy* 2006; 38: 360-7.
15. Vargo JJ, Holub JL, Faigel DO, Lieberman DA, Eisen GM. Risk factors for cardiopulmonary events during propofol-mediated upper endoscopy and colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 955-63.
16. Kulling D, Orlandi M, Inauen W. Propofol sedation during endoscopic procedures: how much staff and monitoring are necessary? *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 443-9.
17. Sharma VK, Nguyen CC, Crowell MD, Lieberman DA, de Garmo P, Fleischer DE. A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 27-34.
18. Jensen JT, Vilmann P, Horsted T, et al. Nurse-administered propofol sedation for endoscopy: a risk analysis during an implementation phase. *Endoscopy* 2011; 43: 716-22.
19. Sieg A, bng Study G, Beck S, et al. Safety analysis of endoscopist-directed propofol sedation: a prospective, national multicenter study of 24 441 patients in German outpatient practices. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 517-23.
20. Vargo JJ, Holub JL, Faigel DO, Lieberman DA, Eisen GM. Risk factors for cardiopulmonary events during propofol-mediated upper endoscopy and colonoscopy. *Aliment Pharm Therap* 2006; 24: 955-63.