

# ITALIAN SOCIETY FOR SURGICAL ENDOSCOPY



I percorsi diagnostico-terapeutici della Società Italiana di endoscopia (Area Chirurgica) – I.S.S.E.

---

## Guidelines

DEEP SEDATION WITH PROPOFOL FOR GASTROINTESTINAL  
ENDOSCOPY NOT ADMINISTERED BY ANESTHESIOLOGISTS

# Sedazione profonda con Propofol nelle procedure endoscopiche da parte di personale non anestesista

Luca Rodella<sup>1</sup>, Angelo Cerofolini<sup>1</sup>, Attilio Maurano<sup>2</sup>, Giovanni Riccio<sup>2</sup>,  
Francesco Lombardo<sup>1</sup>, Filippo Catalano<sup>1</sup>, Adriano Tagliaferri<sup>3</sup>, Fausto Fiocca<sup>4</sup>,  
Luca Bandettini<sup>5</sup>, Caterina Foppa<sup>5</sup>, Domenico Cattaneo<sup>6</sup>, Rosa M. Bozzi<sup>6</sup>,  
Angelo Pezzullo<sup>7</sup>, Erminio Capezzuto<sup>8</sup>, Carmelo Sciumè<sup>9</sup>, Lorenzo Norberto<sup>10</sup>, Giovanni Ricco<sup>11</sup>  
Pietro Schettino<sup>7</sup>.

<sup>1</sup> Servizio di Chirurgia Endoscopica d'Urgenza –  
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona  
Responsabile Dr. Luca Rodella

<sup>2</sup> UOC di Endoscopia Digestiva - AOUI Salerno -  
Ospedale Amico "Gaetano Fucito",  
Mercato San Severino (Salerno)  
Responsabile: Dr. Attilio Maurano

<sup>3</sup> Endoscopia - Chirurgia Generale -  
Ospedale Bassini - ICP Milano  
Responsabile: Dr. Adriano Tagliaferri

<sup>4</sup> Unità di endoscopia chirurgica  
DEA - Policlinico Umberto I - Roma  
Responsabile Prof. Fausto Fiocca

<sup>5</sup> Endoscopie Universitarie  
Ospedale Careggi - Firenze  
Responsabile Prof Luca Bandettini

<sup>6</sup> UOC Chirurgia ed endoscopia digestiva  
Azienda "Dei Colli" - Napoli  
Responsabile Dr. Domenico Cattaneo

<sup>7</sup> UOC di Chirurgia Endoscopica -  
Seconda Università degli Studi di Napoli - AOU Policlinico  
Responsabile Prof. Angelo Pezzullo

<sup>8</sup> Servizio di Endoscopia Digestiva -  
Ospedale Ostia - Roma  
Responsabile Dr. Erminio Capezzuto

<sup>9</sup> Endoscopia diagnostica ed operativa -  
Chirurgia generale ad indirizzo toracico  
Università di Palermo  
Responsabile Prof. Carmelo Sciumè

<sup>10</sup> UOD di Endoscopia Chirurgica.  
Dipartimento di chirurgia -  
Policlinico Universitario di Padova  
Responsabile Prof. Lorenzo Norberto

<sup>11</sup> Endoscopia Chirurgica  
Istituto Convenzionato "Villa del sole" Salerno  
Responsabile Dr. Gianni Ricco

**DEEP SEDATION WITH PROPOFOL  
FOR GASTROINTESTINAL  
ENDOSCOPY NOT ADMINISTERED  
BY ANESTHESIOLOGISTS**

## **Introduzione**

Propofol è un sedativo ipnotico a breve durata d'azione utilizzato dagli anestesisti da più di vent'anni. E' un farmaco sicuro che consente un rapido recupero post-procedura ma che deve essere usato da personale altamente preparato con competenze di tipo "anestesiologico". Il suo utilizzo in endoscopia è un argomento molto dibattuto ed in evoluzione. Il farmaco consente ridotti tempi di sedazione, un più rapido risveglio, una maggiore soddisfazione post-procedurale per il paziente ed una più rapida dimissione con un conseguente accelerato turnover dei pazienti.

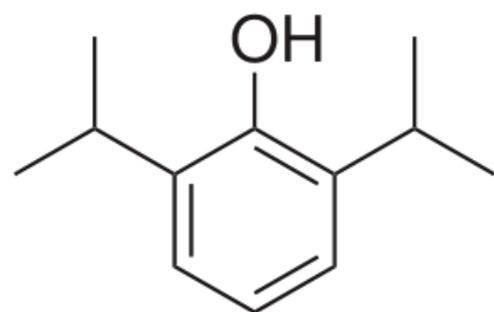
L'endoscopia sotto sedazione è ormai preferita dal 40-60% dei pazienti i quali desiderano sottoporsi ad un esame senza dolore e risvegliarsi il prima possibile (1). Tuttavia, è esperienza comune che la richiesta pressoché quotidiana della presenza di un anestesista, dato l'incremento delle attività di endoscopia interventistica, incontra notevoli difficoltà e resistenze. La sedazione con propofol gestita da personale non anestesista (Non-Anesthesiologist-Administered Propofol: NAAP) permetterebbe dunque di far fronte ai anche ai limiti di organico degli anestesisti.

La sedazione con propofol, come dimostrano i più recenti contributi della letteratura, rappresenta ormai uno standard qualitativo irrinunciabile. Nel 2009, sono stati riportati i dati sulla sedazione con propofol applicata da endoscopisti su 646.080 pazienti, dimostrando che il farmaco presenta un minor tasso

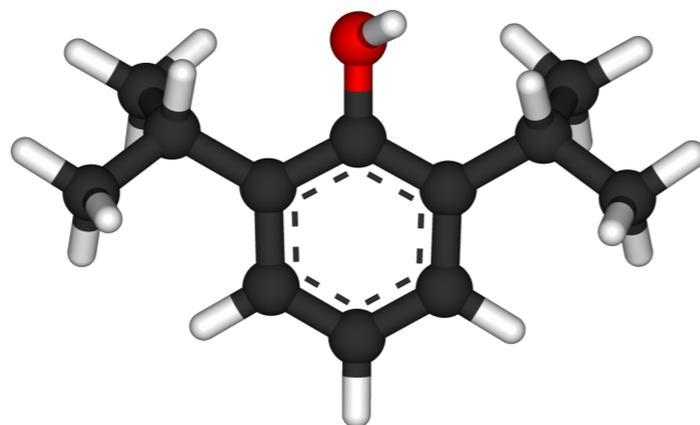
di mortalità rispetto all'uso di benzodiazepine ed oppioidi (1:150.000 vs 1:50/80.000) ed anche che la gestione da parte di anestesisti non ha portato a significativi benefici, comportando, anzi, un aggravio sensibile dei costi (2).

Propofol, nell'1-2% dei casi, causa, però, depressione cardio-respiratoria che può essere risolta solo da chi abbia competenza anestesiologicala od abbia eseguito un completo e accurato training in tecniche di sedazione e sappia realmente applicare correttamente le metodiche di ALS (Advanced Life Support) per trattare rapidamente l'apnea e l'ipotensione, a maggior ragione visto che manca un farmaco antagonista specifico.

Scopo di questa procedura è dunque di illustrare le ragioni che stanno portando all'utilizzo sempre più diffuso della sedazione con propofol da parte di personale non anestesista (NAAP), valutandone vantaggi e rischi e descrivendo le misure di sicurezza da adottare.



2,6,-diisopropilfenolo



## Parole chiave:

- ☒ **ALS (Advanced Life Support):** è l'insieme delle manovre rianimatorie cardiopolmonari avanzate, comprendenti la gestione delle vie aeree, inclusa l'intubazione, il monitoraggio cardiaco avanzato, inclusa la defibrillazione manuale e la somministrazione di farmaci. Si tratta di un'estensione del protocollo BLS.
- ☒ **ASA Classification** (American Society of Anesthesiology Classification): la classificazione ASA, universalmente adottata, definisce lo stato fisico di un paziente e consente di valutare il rischio anestesiologicalo e chirurgico.
- ☒ **BLSD** (Basic Life Support Defibrillation): protocollo di supporto delle funzioni vitali e rianimazione cardiopolmonare.
- ☒ **N.A.A.P.** (Non - Anesthesiologist Administration of Propofol): somministrazione della sedazione profonda con Propofol da parte di personale esperto e qualificato, ma non anestesista.
- ☒ **N.A.P.S.** (Nurse – Administered Propofol Sedation): somministrazione della sedazione profonda con Propofol da parte di personale infermieristico esperto e qualificato.
- ☒ **Sedazione:** identifica una condizione farmacologicamente indotta di ansiolisi, amnesia, analgesia e attenuazione del disagio procurato da una procedura invasiva.
- ☒ **Sedazione “on demand”:** Particolare tipo di sedazione praticata con basse dosi ripetute di farmaco secondo le necessità del paziente in base al tipo di esame da eseguirsi. Permette di usare basse dosi totali di farmaco diminuendo il rischio di complicanze e facilita un rapido recupero del paziente nel post-esame.
- ☒ **Sedazione profonda:** stato di depressione della coscienza tale per cui il paziente non può essere facilmente svegliato, ma risponde in modo congruo a stimoli ripetuti o dolorosi. La capacità di mantenere la funzione ventilatoria spontanea può essere compromessa, la pervietà delle vie aeree può richiedere assistenza e la ventilazione spontanea può essere insufficiente. La funzione cardiovascolare è solitamente mantenuta.

## Aspetti farmacologici del propofol

Il propofol (2,6-diisopropil-fenolo) è un sedativo, ipnotico, non analgesico, antiemetico, che induce amnesia retrograda. Si presenta come una emulsione bianca oleosa contenente propofol in concentrazione dell' 1-2% in olio di soia e fosfatide dell'uovo purificata.

Dal punto di vista farmacocinetico, l' emivita di eliminazione è molto variabile, anche se generalmente breve. Il farmaco è rapidamente metabolizzato a livello epatico ed anche la presenza di patologie epatiche o renali non incide significativamente sul suo metabolismo.

E' dotato di un rapido inizio d'azione e di uno "short recovery profile"; la profondità dell'effetto sedativo/ipnotico aumenta in modo dose-dipendente.

Il farmaco può causare perdita di coscienza entro 30 secondi. Come vantaggio aggiuntivo, indipendentemente dalla durata del periodo di sedazione, il risveglio del paziente avviene rapidamente (solitamente entro 10-20 minuti dall'interruzione della somministrazione, anche se, soprattutto in anestesia generale sono descritti dei risvegli più prolungati).

Non esiste un farmaco antagonista di Propofol.

Onset dell' effetto Sedativo/Ipnotico: entro 40 secondi

Durata di azione: circa 5 -10 minuti

## Tecniche di somministrazione di Propofol

La sedazione con Propofol può essere ottenuta con somministrazione in bolo o con infusione continua.

La tecnica di infusione a boli endovenosi è quella più frequentemente utilizzata ad un dosaggio di 0,5-0,8 mg/kg. In pratica, si inizia con piccoli boli ripetuti di circa 20 mg ciascuno allo scopo di ottenere una sedazione breve seppure profonda.

La dose da utilizzare per infusione continua è estremamente

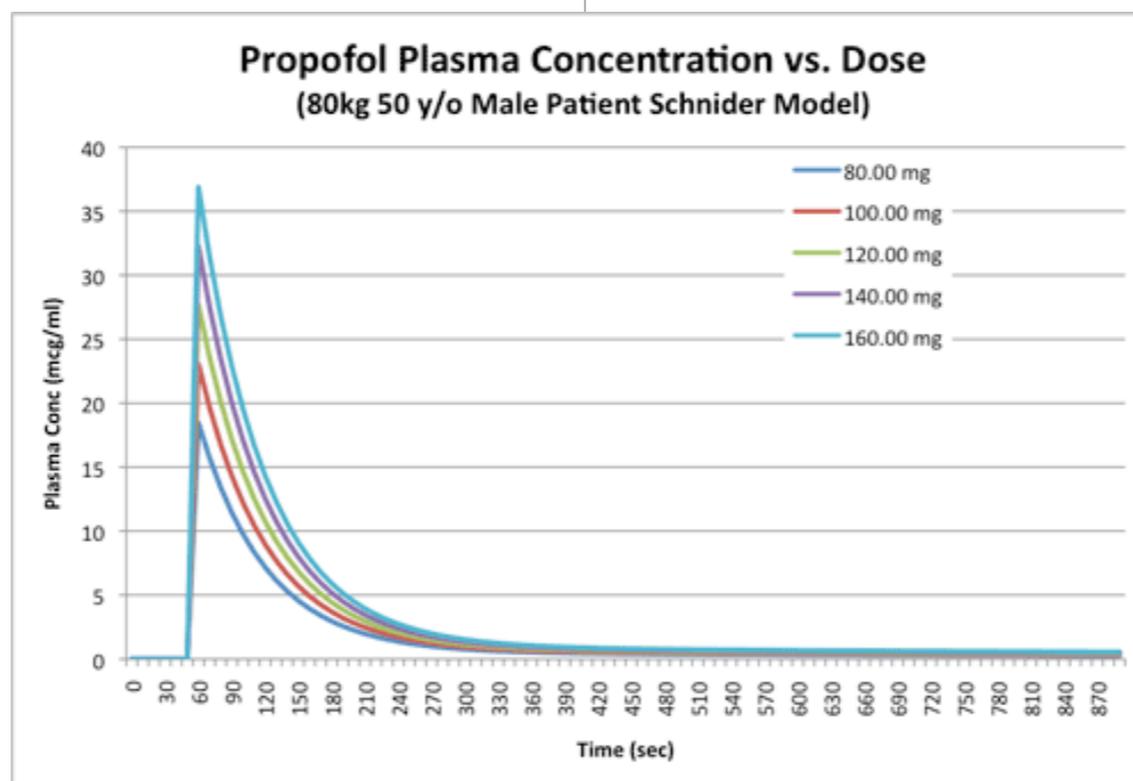
variabile e si aggira tra 1-3 mg/Kg/h. L' utilizzo in infusione continua richiede una maggior esperienza e deve essere effettuato mediante l'impiego di una pompa infusoria. Tra queste, vanno ricordate:

Pompe TCI (Target Controlled Infusion): consentono di raggiungere la dose prestabilita e di mantenerla costante nel tempo, variando la dose di infusione. Utilizza un sistema computerizzato nel quale vengono inseriti i dati del paziente che consentono l'individualizzazione della seda-

zione, limitando i rischi da sovradosaggio.

PCA/S (Patient Controlled Analgesia/Sedation): questo tipo di pompa permette la somministrazione del farmaco in boli, in risposta ad uno stimolo doloroso. Tale tecnica non è attuabile in una significativa minoranza di pazienti (3)

Altri sistemi quali il CAPS (Computer Assisted Propofol Sedation) ed, in special modo, il SEDASYS sono sotto valutazione



in risposta ad uno stimolo doloroso. Tale tecnica non è attuabile in una significativa minoranza di pazienti (3)

Altri sistemi quali il CAPS (Computer Assisted Propofol Sedation) ed, in special modo, il SEDASYS sono sotto valutazione da parte dell'FDA ed attualmente al di fuori di un utilizzo su vasta scala. Risultano però promettenti, in quanto permettono di selezionare le dosi sulla base di una serie di parametri quali la frequenza cardiaca e respiratoria, la saturazione di ossigeno, la capnometria, la pressione arteriosa ed il tracciato ECG.

### **Dosi ipnotiche e.v.**

Somministrare Propofol, iniziando con 1-3 mg in bolo lento e titolando successivamente la dose sull'effetto ottenuto (ptosi palpebrale, rallentamento dell'eloquio, rilassamento dell'espressione del viso fino al sonno apparente).

Sulla base delle caratteristiche del paziente (età, sesso, peso), delle comorbidità (rischio ASA, scheda anamnestica) e della durata presunta della procedura, il medico può anche utilizzare un'induzione sinergica dell'ipnosi con Midazolam prima della somministrazione di Propofol per utilizzare minori dosaggi di quest'ultimo. In questo caso, è opportuno ridurre la dose di Propofol di 1/4.

La combinazione di Propofol e Midazolam ha effetti sinergici e può avere vantaggi rispetto alla somministrazione singola di Propofol. Sono sufficienti dosi inferiori durante le procedure endoscopiche interventistiche. La sedazione combinata gode anche del vantaggio di una parziale antagonizzazione farmacologica con Flumazenil (4, 5, 6)

La sedazione profonda praticata prevede la somministrazione di un bolo iniziale di Midazolam (1-2 mg ev), l'attesa per circa 5-10 minuti e quindi la successiva somministrazione di

di Propofol (1 mg/kg) a boli, in base al fabbisogno del paziente in corso di esame.

Studi randomizzati hanno dimostrato che propofol è preferibile alle benzodiazepine per EGDS, colonscopie ed ERCP(1, 3). In particolare, i vantaggi di propofol rispetto a queste ultime sono:

- più rapido inizio d'azione
- migliore cooperazione da parte del paziente
- più rapido risveglio
- esecuzione di esami di miglior qualità

L'unico svantaggio è legato ad una relativa maggior durata dell'esame.



## Eventi avversi

Propofol può indurre la comparsa dei seguenti effetti collaterali:

- **Sistema respiratorio:** depressione respiratoria fino all' apnea. In caso di associazione con farmaci già di per se in grado di indurre tale effetto collaterale (in particolare Benzodiazepine e Oppioidi), il rischio di depressione respiratoria è amplificato e può verificarsi a dosaggi di propofol inferiori con una gravità maggiore. Sono descritti anche tosse e sensazione di bruciore alla gola
- **Sistema cardiovascolare:** ipotensione arteriosa, bradicardia, sincope, edema polmonare
- **Sistema gastrointestinale:** ipersalivazione
- **Sistema nervoso centrale:** agitazione, cefalea, brivido, tremori, convulsioni
- **Cute:** flushing, rash, prurito.

Dal momento che gli effetti collaterali respiratori e cardiovascolari più gravi si manifestano in modo dose-dipendente e sono correlati al picco della concentrazione plasmatica del farmaco è opportuno non solo utilizzare la dose più bassa possibile per raggiungere lo scopo prefissato, ma anche somministrare il farmaco lentamente.

Da ricordare che propofol è controindicato in pazienti che abbiano presentato reazioni allergiche all'olio di soia, al glicerolo e alla lecitina dell'uovo.

Infine va ricordato che la somministrazione di propofol è sovente associata a dolore nel sito di iniezione con irradiazione lungo la vena interessata. Ciò può essere prevenuto con l'uso di lidocaina.

## Trattamento delle complicanze

Come prima regola, è bene interrompere l'esame qualora il paziente presenti difficoltà a raggiungere un livello di sedazione sufficiente ai dosaggi standard. In questo caso, si potrà proseguire se è immediatamente disponibile un anestesista, altrimenti è consigliabile rinviare l'esame per assicurare la massima sicurezza anestesologica.

Ipossiemia ( $\text{SaO}_2 < 90\%$ ) ed ipotensione ( $\text{TA} < 90 \text{ mmHg}$ ) sono gli eventi avversi più frequenti e si verificano nel 5-11% dei casi (7).

L'equipe medico-infermieristica dell'endoscopia deve essere in grado di mettere in atto le opportune manovre per la rianimazione cardiopolmonare.

Presso la Piastra endoscopica del Polo chirurgico Confortini di Verona, il personale del servizio di Chirurgia Endoscopica d'urgenza, che fornisce una reperibilità 24 ore/24 per le urgenze di tipo digestivo e respiratorio, ha particolare esperienza in manovre quali l'intubazione difficile ed ha acquisito le esperienze rianimatorie necessarie partecipando ai corsi di ALS, ripetuti negli anni, per garantire un aggiornamento continuo.

Devono essere disponibili in sala tutti i farmaci necessari all'urgenza in corso di esame endoscopico (atropina, cortisonici, adrenalina, flumazenil, naloxone) ed un Carrello Urgenze con tutto il materiale necessario per la Rianimazione Cardiopolmonare Avanzata.

In caso di effetti collaterali legati al sovradosaggio:

- ☒ Interrompere la somministrazione del farmaco
  - ☒ Iniziare le procedure di supporto alle funzioni respiratorie e cardiovascolari. Trattare la depressione respiratoria, aumentando la somministrazione di ossigeno e ventilando il paziente. Per l'ipotensione e la bradicardia, somministrare fluidi per via endovenosa (soluzione cristalloide, Bilanciata o Fisiologica, 500 ml in 15-20 min), sollevando le gambe del paziente. Utilizzare, se indicati, vasopressori (Etilefrina 2-3 mg in bolo endovenoso ripetibile dopo 3-5 min) o atropina.
  - ☒ Somministrare l'antagonista Flumazenil in caso di utilizzo di benzodiazepine.
- Se l'ipossiemia non regredisce, il medico anestesista deve essere rapidamente disponibile (nel Polo chirurgico di Verona è possibile contattarlo telefonicamente utilizzando i numeri dedicati 1909 o 1925, messi ben in evidenza in tutte le sale endoscopiche) e raggiungere la sala endoscopica entro 5 minuti. Nel 2013, l'UOC Anestesia e Rianimazione dell'Ospedale Maggiore di Borgo Trento dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona ha anche predisposto un protocollo per la gestione dell'emergenza sanitaria intraospedaliera.

## Personale coinvolto

Per eseguire una corretta procedura endoscopica in sedazione profonda con propofol, è necessaria la presenza in sala di un medico e due infermieri, uno dei quali dedicato al monitoraggio del paziente. La persona incaricata di somministrare la sedazione dovrà essere sollevata da altri compiti, essere a perfetta conoscenza della sala endoscopica in cui opera, delle condizioni del paziente e della complessità dell'intervento (3).

Il medico endoscopista non può contemporaneamente eseguire l'esame e monitorare i parametri vitali del paziente. E' quindi necessaria la presenza di un infermiere dedicato che si dedichi esclusivamente a questa funzione (Nurse Administered Propofol Sedation o NAPS) (1)

Non è necessaria la presenza di un "life support team" qualora il personale medico od infermieristico coinvolto abbia maturato le necessarie competenze di ALS (3). I dati di letteratura, su più di 28.000 procedure endoscopiche eseguite rispettando i criteri suddetti, riportano percentuali di complicanze severe simili a quelle osservate in presenza di anestesisti (8, 9, 10).

## Training

Il personale non specializzato in anestesia deve dunque sottoporsi ad un adeguato training che soddisfi i seguenti requisiti:

A) Parte teorica:

- addestramento all'uso dei farmaci con conoscenza della farmacologia, farmacocinetica, interazioni dei sedativi e degli analgesici e rispettivi antidoti
- capacità di riconoscimento e trattamento degli effetti col-

lateralali

- principi di sedazione e di monitoraggio dei pazienti, compresa la capacità di interpretare un tracciato ECG

- conoscenza degli aspetti medico-legali (consenso informato, delega, ecc)

B) Parte pratica:

- trattamento delle vie aeree (disostruzione, distensione delle fauci, ventilazione con maschera)

- uso di differenti tubi per ventilazione (Guedel, maschera laringea)

- trattamento dei problemi respiratori acuti

- partecipazione certificata a corsi di Basic Life Support (BLS) ed Advanced Life Support (ALS): esperienza in rianimazione cardiopolmonare, uso dei defibrillatori, mantenimento della pervietà delle vie aeree e ventilazione assistita acquisita mediante, interpretazione ECG.

Tali conoscenze devono essere costantemente rinnovate e rafforzate con periodici momenti di formazione.

## Selezione dei pazienti

Ogni esame endoscopico che preveda una sedazione profonda con propofol richiede una preliminare anamnesi da parte dell'endoscopista con particolare riguardo a comorbidità pregresse o in atto (cardiopatie, patologie neurologiche e neuromuscolari, sindromi psichiatriche, broncopneumopatie, precedenti reazioni allergiche, abuso di alcol o sostanze stupefacenti, gravidanza, obesità) oppure a fattori di rischio quali peso e indice di massa corporea, fumo ed alcool, farmaci in uso, allergie (chiedendo esplicitamente se il paziente presenta allergie alle proteine dell'uovo o della soia, alle arachidi e noccioline, che costituiscono controindicazioni all'uso del Propofol).

L'ispezione delle fauci è fondamentale per prevenire possibili difficoltà di gestione delle vie aeree. In tal caso, viene utilizzata la classificazione di Mallampati:

I	visualizzazione di palato molle, fauci, ugola, pilastri anteriori e posteriori
II	visualizzazione di palato molle, fauci, ugola
III	visualizzazione di palato molle e base dell'ugola
IV	palato molle non visibile

**Il giudizio dell'anestesista è fondamentale per valutare il rischio anestesiologicalo secondo la classificazione ASA (American Society of Anesthesiologists):**

<b>I</b>	Nessuna alterazione organica, biochimica o psichiatrica Esempio: ernia inguinale in paziente senza alcuna malattia
<b>II</b>	Malattia sistemica lieve correlata o no alla ragione dell'intervento chirurgico Esempio: bronchite cronica; obesità moderata; diabete controllato; infarto del miocardio di vecchia data ; ipertensione arteriosa moderata
<b>III</b>	Malattia sistemica severa ma non invalidante correlata o no alla ragione dell'intervento chirurgico Esempio: cardiopatia ischemica con angor; diabete insulino dipendente; obesità patologica; insufficienza respiratoria moderata.
<b>IV</b>	Malattia sistemica grave con prognosi severa che pregiudica la sopravvivenza indipendentemente dall'intervento chirurgico Esempio: insufficienza cardiaca severa; angina instabile; aritmie refrattarie al trattamento; insufficienza respiratoria, renale, epatica ed endocrina avanzata
<b>V</b>	Paziente moribondo che non sopravvivrà nelle 24 ore successive, che viene sottoposto all'intervento chirurgico come ultima possibilità Esempio: rottura aneurisma aorta con grave stato di shock

NAAP può essere attuata solo in pazienti adulti con rischio anestesiologicalo ASA da 1 a 3.

I pazienti classificati ASA > 3 necessitano sempre della presenza di un medico anestesista durante l'esame, soprattutto se questi pazienti ricevono da lungo tempo una multiterapia, se si tratta di bambini e se, infine, si prevedono tempi prolungati per la procedura endoscopica. Vanno inoltre salvaguardati i pazienti con elevato rischio di ostruzione delle vie aeree, apnee notturne, malformazioni cranio-facciali, rigidità della colonna e classe 3 o 4 di Mallampati.

## Consenso informato

Prima di procedere all'endoscopia, il medico, dopo esporre in dettaglio il tipo di intervento cui verrà sottoposto e spiegare al paziente i motivi che richiedono una sedazione, cosciente, profonda o generale, esponendo in dettaglio vantaggi e rischi legati a ciascuna di esse.

*Le diverse procedure endoscopiche possono necessitare di diversi stadi di sedazione (Modificata da American Society of Anesthesiologists):*

	<b>Minima (ansiolisi)</b>	<b>Moderata (cosciente)</b>	<b>Profonda</b>	<b>Anestesia generale</b>
<b>Reattività</b>	Il pz reagisce in modo appropriato agli ordini verbali	Sonnolenza, reazione a ordini verbali con eventuale stimolazione tattile se necessaria	Sonnolenza, difficile da svegliare, risposta dopo stimoli ripetuti o dolorosi	Il pz non è risvegliabile, neppure con stimoli dolorosi
<b>Respiro spontaneo</b>	Non influenzato	Adeguito	Funzione respiratoria leggermente ridotta	Inadeguata, ITN o maschera laringea se necessario

In particolare, dovrà essere specificato che il propofol verrà somministrato da personale non anestesista (NAAP) ma in possesso di adeguato training. Dovrà, altresì, essere specificato che è prontamente a disposizione un Medical Emergency Team (MET), costituito da personale anestesista, per far fronte a qualsiasi tipo di urgenza nel più breve tempo possibile. Il paziente, adeguatamente informato, dovrà apporre la propria firma di

consenso (11).

Purtroppo, si tratta di una pratica poco e mal applicata, ma sulla quale vale la pena di insistere con decisione dati i possibili risvolti di tipo medico-legale. Nel 2006, da una survey svolta dell'ESGE (European Society of GastroEnterology) su 34 nazioni, è risultato che solo nel 61,8% dei casi veniva richiesta al paziente la preferenza sul tipo di sedazione ed il consenso veniva fatto firmare solo nel 58,8% dei casi (12).

## Preparazione del paziente e monitoraggio

L'infermiere predisporre la scheda infermieristica (12) in cui rileva la frequenza cardiaca e la saturazione arteriosa di ossigeno del paziente prima e dopo l'esame.

Prima dell'inizio della sedazione, si prepara un accesso venoso e vengono applicati gli occhialini per la somministrazione di ossigeno che deve essere continuata nel caso propofol sia somministrato da personale non anestesista (NAAP).

Deve essere predisposto un completo monitoraggio che segua il paziente per tutta la procedura fino al risveglio e dimissione. Il monitoraggio della sedo-analgesia prevede il controllo dei seguenti parametri:

- misurazione della saturazione di ossigeno
- capnografia (non indispensabile)
- frequenza cardiaca
- pressione arteriosa.

Una eventuale desaturazione di O<sub>2</sub> non è un indicatore affidabile di ridotta ventilazione o di apnea per cui è consigliabile tenere

sotto controllo visivo l'attività respiratoria.

La pressione arteriosa viene rilevata prima e dopo l'esame ed è fondamentale per valutare l'ipotensione che è uno degli eventi avversi più frequenti dopo propofol. Il monitoraggio della pressione arteriosa durante l'esame, di norma è riservato ai pazienti classificati come ASA 3. I pazienti candidati a sedazione profonda per i quali si prevede una procedura prolungata, sono monitorati anche con l'elettrocardiogramma a singola traccia (1, 3).

### **Risveglio. Sorveglianza.**

Al termine dell'esame il paziente viene portato in sala risveglio dove viene attentamente monitorato da un infermiere dedicato. La Sala risveglio (Recovery Unit) deve avere prese di parete per somministrazione di ossigeno e per aspirazione ed essere dotata di pulsiossimetro e di un apparecchio per la rilevazione della pressione arteriosa e dell'ECG. Deve inoltre essere disponibile il carrello emergenze con la dotazione completa dei farmaci e del materiale ancillare per la rianimazione.

La fase di monitoraggio post-procedurale varia a seconda del rischio connesso all'intervento. Possono verificarsi eventi avversi fino a 30 minuti dopo la somministrazione di sedativi anche se con minori probabilità (<10%); in questo senso, propofol ha dimostrato una maggior sicurezza rispetto alla combinazione midazolam/meperidina (13)

Quando il paziente è sveglio, orientato nello spazio e nel tempo e se non lamenta dolore, viene invitato a rivestirsi, riprendere gli effetti personali e infine dimesso. L'infermiere si accerta che sia presente un accompagnatore, come raccomandato al momento della prenotazione dell'esame.

### **Dimissione**

Prima di dimettere il paziente, è necessario testare alcune semplici funzioni psico-motorie, quali la capacità di risposta verbale coerente a semplici domande, di rimanere in piedi su una gamba e di camminare in linea retta per 5 metri senza perdere l'equilibrio.

Alcune recenti linee guida consigliano di adottare criteri di dimissibilità più specifici ed articolati quali quelli suggeriti dall'Aldrete score (14):

- Parametri vitali stabili per almeno 1 ora
- Paziente vigile ed orientato nel tempo e nello spazio. Per bambini o pazienti con stato mentale alterato, valutare il ritorno alle condizioni di base
- Assenza di dolore eccessivo, emorragie o nausea
- Capacità di rivestirsi e camminare senza assistenza
- Il paziente deve ritornare a casa accompagnato da un adulto che rimanga vicino per tutta la notte per rilevare qualsiasi complicanza post-procedurale. Non deve assolutamente guidare, né prendere decisioni che abbiano implicazioni medico-legali per almeno 12 ore dal termine della sedazione con propofol
- Consegnare un modulo scritto contenente istruzioni sulla dieta, le attività, i farmaci da assumere, gli appuntamenti successivi ed un numero telefonico dedicato in caso di emergenza

## Riferimenti normativi ed Aspetti medico-legali

Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219

Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE. (GU n.142 del 21-6-2006 - Suppl. Ordinario n. 153 ).

Il D.L. 219/2006, all'articolo 87 (che riguarda le Classi di medicinali ai fini della fornitura), precisa che i medicinali sono classificati, previa valutazione da parte dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), in una o più delle seguenti categorie:

- a) medicinali soggetti a prescrizione medica;
- b) medicinali soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta;
- c) medicinali soggetti a prescrizione medica speciale;
- d) medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa;
- e) medicinali non soggetti a prescrizione medica

I medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa (d) comprendono, a loro volta:

- 1) medicinali vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti
- 2) medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in ambiente ad esso assimilabile;
- 3) medicinali utilizzabili esclusivamente dallo specialista

L'AIFA pubblica periodicamente sulla Gazzetta Ufficiale i Comunicati relativi all'Autorizzazione all'immissione in commercio delle specialità medicinali, indicando, nel contempo, a quale classe appartenga il farmaco di cui si autorizza l'immissione in commercio. Ora, sulla G.U., a partire dal 2004, sono stati pubblicati diversi Comunicati AIFA relativi a svariate forme farmaceutiche di Propofol \* il quale viene costantemente indicato come farmaco appartenente alla classe d2 come "Medicinale soggetto a prescrizione

medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile". Quindi, per Propofol, AIFA non fa mai cenno alla limitazione prevista in d3 la quale prevede un utilizzo circoscritto allo specialista.

Il fatto che, in talune preparazioni commerciali di Propofol, il foglio illustrativo indichi che il farmaco deve essere somministrato da specialisti in materia, va inteso come annotazione di carattere precauzionale, adottata dal titolare dell'autorizzazione in commercio del farmaco, ma non ha valenza restrittiva, non potendo rappresentare un limite rispetto a quanto stabilito dall'AIFA e pubblicato sulla G.U.

In conclusione, parlando in termini legali, l'utilizzo di Propofol da parte di medici non specialisti in anestesia è lecito. La responsabilità per eventuali avventi avversi andrà valutata di volta in volta, considerando in concreto il singolo caso, sia che la procedura sia stata effettuata da medici specialisti in anestesia come da non specialisti. Ma ciò avviene per qualsiasi farmaco. Nel 2010, Axon (15) ha affrontato i problemi medico-legali che potrebbero presentarsi in caso di complicanza, sottolineando come in sede giudiziaria verranno certamente analizzati i seguenti aspetti:

- chi ha somministrato il propofol (anestesista, endoscopista od infermiere)?
- la selezione del paziente era stata corretta?
- il trattamento della complicanza si è rivelato adeguato?
- quale lo standard di cura richiesto al personale e quale il suo livello di esperienza?
- era disponibile un'unità di emergenza anestesiologicala?
- quali informazioni aveva ricevuto il paziente sui rischi collegati alla procedura? (Consenso informato)
- il training previsto per il personale era sufficiente
- i protocolli o le linee guida erano stati rispettati?

Con l'intento di ottemperare ai requisiti medici e legali suddetti, in Italia sono stati prodotti alcuni protocolli condivisi tra endoscopisti ed anestesisti (12).

La somministrazione di propofol da parte di personale non-anestesista deve essere fatta, garantendo la massima sicurezza ed efficacia al paziente, nel rispetto della regolamentazione vigente in ogni paese. In alcuni paesi, quali Francia e Russia, la legislazione vigente richiede sempre la presenza di un anestesista. Negli USA, l'FDA ha stabilito che questa pratica può essere espletata "...solo da persone addestrate a praticare l'anestesia generale e l'uso da parte del personale non anestesista va pertanto considerato "off label". Ciò non significa una chiusura rigida, tant'è che propofol è ampiamente utilizzato negli USA anche dagli endoscopisti, ma piuttosto, che deve rispondere a determinati prerequisiti di sicurezza.

Nel 2009, 32 esperti mondiali di gastroenterologia, anestesia e medicina legale si sono riuniti, producendo un documento (the Athens International position statement) con il quale hanno affermato che non è tanto importante la somministrazione "off label" quanto piuttosto che vi sia un opportuno addestramento, un'adeguata selezione dei pazienti ed un consenso informato sul tipo di sedazione praticato (16)

Nonostante questo, non si è ancora raggiunta una posizione univoca e concorde tra le società scientifiche anestesiolgiche e quelle endoscopiche. Esempio è quanto successo nel 2012, quando l'ESA (European Society of Anaesthesiology) ha ritrattato l'approvazione (17) al documento congiunto che, nel 2010, aveva prodotto con ESGE ed ESGENA, approvando la somministrazione di propofol da parte di non anestesisti a determinate condizioni (3). Posizione fortemente voluta da un nuovo Consensus Statement di 21 Società europee di anestesia (18). Recentemente, la FDA (Food and Drugs Administration) ha anche respinto una petizione da parte dei gastroenterologi per rimuovere questa restrizione, in ciò

supportata dall'American Society of Anesthesiologists (ASA) e dall'ESA (European Society of Anesthesiologists). Tali prese di posizione sono state però criticate dalle Società endoscopiche e gastroenterologiche ed anche da esponenti dello stesso mondo anestesiolgico (19). Queste società, nel confermare in toto le linee guida del 2010, hanno criticato il fatto che ESA abbia ritirato la sua approvazione, non basandosi su nuove prove scientifiche, ma per mere ragioni politiche (20). Hanno infatti ricordato come le linee guida fossero state approvate da ESA basandosi sull'evidenza, su una peer review effettuata da esperti e sull'approvazione del Guidelines Committee.

La stessa posizione dell'FDA non va interpretata come una proibizione assoluta all'utilizzo di propofol da parte di non anestesisti, quanto alla necessità di implementare la qualità delle strutture e gli standard di sicurezza. Come, altrimenti, si potrà far fronte alla richiesta sempre maggiore di procedure interventistiche, prolungate, con una disponibilità manifestamente insufficiente di personale anestesista? I pazienti dovranno accettare standard di sedazione meno soddisfacenti? Quale sarà l'impatto di eventi avversi legati allo stress dei pazienti? Ed, infine, vedremo ridursi il numero e la qualità degli esami, ad esempio quelli di screening, visto che, in paesi come gli USA si prevede che nel 2015 più del 50% delle colonscopie richiederanno la presenza di un anestesista? (19, 20).

- Gazzetta n. 284 del 5 dicembre 2012 AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Propofol B. Braun»: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP). "

## Discussione

L'impiego della sedazione in endoscopia è sempre più frequente, perché i pazienti e gli operatori avvertono sempre di più la necessità di effettuare esami "pain-free". In altre parole, l'obiettivo è quello di togliere ansietà e percezione del dolore al paziente, ridurre od annullare la memoria dell'esame (amnesia retrograda) e migliorarne la qualità (ASGE Standards of Practice Committee. *Gastrointest Endosc* 2008;68:815-262:580-6)

Tuttavia, la decisione di limitarsi ad una sedazione cosciente o di utilizzare propofol per una sedazione profonda deve tener conto di diversi fattori che sono essere legati a:

### **a) paziente**

- preferenza individuale per l'esame in sedazione o meno
- comorbidità
- problemi respiratori o difficoltà di gestione delle vie aeree (classificazione di Mallampati)
- presenza di un accompagnatore

### **b) operatore:**

- sicurezza dell'esame
- efficacia
- possibilità di eseguire esami di alto standard qualitativo
- rapido inizio della sedazione e rapido risveglio del paziente, tenendo conto della necessità di un efficace e rapido turnover dei pazienti

### **c) procedura:**

- tipo di esame (EGDS o colonscopia; esame diagnostico od operativo), ecc.
- durata prevista dell'esame
- alta probabilità di percezione del dolore (ad esempio, pazienti con precedenti episodi di diverticolite, colite)

### **d) struttura ospedaliera / piastra endoscopica**

- accessibilità
- standard ottimale dei requisiti ambientali, strumentali e di sicurezza

### **e) società / comunità**

- costo-efficacia
- promozione di specifiche procedure, come ad esempio il numero sempre maggiore di colonscopie richieste per il programma di screening del cancro colo-rettale
- costi indiretti (perdita di ore di lavoro, compreso il tempo necessario per rimettersi alla guida)

Prima di procedere ad un esame, dobbiamo chiederci se la sedazione rappresenti un reale vantaggio per quel paziente ed il quel determinato esame.

Bannert, ad esempio, su 52.506 colonscopie di screening in sedazione effettuate in Austria, ha registrato una aumentata capacità di completare l'esame, raggiungendo il cieco, valutabile in un + 3% nei maschi (95.5% vs. 96.8%  $p < 0.0001$ ) ed un + 1,3% nelle femmine (92.0% vs. 95.0%,  $p < 0.0001$ ) (21). Dati simili sono stati riferiti da altri autori (22, 23, 24, 25)

Dati contrastanti riguardano, invece, un eventuale vantaggio della sedazione nella percentuale di polipi rilevati. Su 104.868 colonoscopie, Wang ha rilevato un'aumentata rilevazione di polipi avanzati, utilizzando la sedazione profonda (7.2% vs. 6.0%; OR 1.26), mentre la sedazione cosciente è risultata superiore se si prendevano in considerazione i polipi di tutte le dimensioni (26). Al contrario, Dominitz e Metwally, rispettivamente, su 328.177 e 3292 colonoscopie effettuate, non hanno rilevato significative differenze (27, 28). Tra gli argomenti contrari alla sedazione, la perdita della posizione dinamica del paziente, l'incapacità di ritenere l'aria insufflata e la maggiore facilità di formare loop (29).

Per quanto riguarda il dolore, Takahashi nel 2005, su 675 colonoscopie di routine senza sedazione, ne ha rilevato l'assenza nel 70% dei casi; dolore lieve-moderato era presente nel 28% e severo nello 0,1%. Lo stesso autore, tuttavia, effettuando una metanalisi, ha riscontrato una frequenza di dolore moderato che variava dall'11 al 57% dei casi. Il 73-93% dei pazienti avrebbe ripetuto la colonoscopia senza sedazione (30). La variabilità internazionale impedisce, tuttavia, di fare raffronti tra studi di diversa provenienza, come dimostra uno studio recente di Baudet dove, su 2016 pazienti sottoposti a colonoscopia in sedazione, oltre alla riduzione dell'ansia ha riscontrato un effetto positivo sulla volontà dei pazienti di ripetere l'esame (31)

E tra i vari tipi di sedazione-analgesia, con farmaci utilizzati da soli o in combinazione, esistono dati che permettano oggi di individuare un gold standard? Alcune metanalisi hanno evidenziato come Propofol fornisca un più rapido inizio d'azione,

una sedazione più profonda ed una migliore qualità dell'endoscopia rispetto a benzodiazepine e narcotici a dosi standard. Propofol, come agente singolo, induce anche un più rapido recupero funzionale e cognitivo.

Negli ultimi anni sono sempre più frequenti le esperienze riportate sull'utilizzo del Propofol in endoscopia da parte di non anestesisti (32, 33, 34). Nel 2009, è stata pubblicata una survey internazionale su 646.080 casi sedate con propofol da endoscopisti. Sono state necessarie intubazioni endotracheali in 11 pazienti e non si sono verificati eventi avversi di tipo neurologico. I decessi sono stati 4, con una % di mortalità inferiore alla sedazione tradizionale con benzodiazepine ed oppioidi. La stessa somministrazione ad opera di anestesisti non ha dimostrato benefici aggiuntivi, mentre è stato rilevato un aggravio dei costi di 286 \$ per procedura (2)

Uno studio prospettico ha valutato la sicurezza e l'efficacia della sedazione con propofol a basso dosaggio da parte di personale infermieristico (NAPS) su 8431 adulti sottoposti ad endoscopia del tratto digestivo superiore. Propofol è stato somministrato con boli e.v. 40 mg per pazienti < 70 anni, di 30 mg per pazienti di 70-89 anni e di 20 mg per quelli di 90 anni ed oltre. Solo lo 0,26% di questi ha richiesto una supplementazione di ossigeno ed il risveglio è avvenuto nel 99,9% dei pazienti 60 minuti dopo la procedura. Il 99% dei pazienti si è dichiarato disponibile a ripetere la stessa procedura. I maschi ed I pazienti giovani hanno richiesto dosi maggiori rispetto alle femmine ed ai pazienti più anziani (35)

Un altro studio prospettico, randomizzato, di 222 pazienti ha paragonato la sicurezza e l'efficacia della sedazione con propofol rispetto a quella convenzionale con midazolam e meperidina in pazienti sottoposti ad esami endoscopici di tipo interventistico.

Non è stata rilevata alcuna differenza con riferimento alle complicanze cardio-polmonari ed all'interruzione delle procedure. La sedazione con Propofol ha prodotto un più alto livello di soddisfazione tra gli endoscopisti ed una migliore cooperazione dei pazienti (36)

Un altro studio ha confrontato il grado di soddisfazione, la qualità del risveglio ed i profili di sicurezza dell'infusione continua di Propofol applicata da un gastroenterologo rispetto alla sedazione convenzionale durante esami di ERCP ed ha evidenziato che non ci sono state differenze nella qualità della procedura endoscopica e negli effetti avversi rispetto a meperidina o midazolam intermittente. Propofol ha consentito anche un miglior risveglio ed una maggiore soddisfazione da parte degli endoscopisti (37)

E' interessante notare come gli stessi endoscopisti (n. 451) e gli infermieri (n. 460), interrogati in merito al tipo di sedazione che vorrebbero fosse applicata su sé stessi, hanno privilegiato il propofol vs altri tipi di sedazione e vs l'assenza di sedazione, con differenze significative (rispettivamente: 53 vs 34 vs 13 e 70 vs 26 vs 14) (38)

Il farmaco sembra essere più vantaggioso quando viene utilizzato per procedure endoscopiche interventistiche e prolungate, come ERCP ed EUS. Sebbene possa essere maneggiato con sicurezza ed efficacia da personale infermieristico con supervisione medica, il paziente deve essere continuamente monitorato ed il personale sanitario deve essere in grado di far fronte ad eventuali eventi avversi come la depressione respiratoria (7, 39, 40). Uno studio recente giapponese ha, infine, dimostrato che anche i più recenti interventi di resezione endoscopica (Endoscopic Submucosal Dissection o ESD) per tumori gastrici in fase precoce sono risultati più sicuri quando eseguiti in sedazione con propofol ad infusione continua rispetto all'iniezione intermittente di midazolam.

In più, in questi pazienti trattati con propofol è stata possibile una dimissione più rapida (41, 42)

I costi di utilizzo di propofol sono accettabili per la comunità e per i singoli pazienti? Se per le procedure ad alto rischio vi sono pochi dubbi, per quelle a basso rischio non sono ancora evidenti i benefici in termini di costo-efficacia, come affermato dalle linee guida ASGE:

- "The routine use of propofol in average-risk patients cannot be endorsed (grade 1B).
- "An anesthesia specialist is not cost-effective for average risk patients undergoing routine upper and lower endoscopic procedures (grade 3)" (43)
- "The use of anesthesiologist-administered sedation for healthy, low-risk patients undergoing routine GI endoscopy results in higher costs with no proven benefit with respect to patient safety or procedural efficacy (grade 2C)" (44)

Nel 2007, tre importanti compagnie di assicurazione statunitensi (WellPoint Inc. (Blue Cross), Humana ed Aetna) hanno ritirato la loro copertura per l'uso di propofol in colonscopie a basso rischio. Questi statement partono dal presupposto che la sedazione profonda con propofol venga fatta da un anestesista e sono supportati dai dati di Medicare + Commercial Insurance, i quali hanno rilevato un incremento dei rimborsi assicurativi, dal 2003 al 2009, da 3,4 a 9,7 milioni di dollari (45, 46)

Il costo aggiuntivo di un coinvolgimento indiscriminato degli anestesisti costituisce dunque un serio problema, ad esempio in Germania dove non è previsto un rimborso per la sedazione endoscopica (1) In questo paese, ma anche Danimarca e Svezia, sembra già arrivando una risposta, con più di 5000 infermieri preparati con corsi specifici condotti da anestesisti (47). E' stato calcolato che la somministrazione di propofol da parte di infermieri con

preparazione specifica, in corso di colonscopie effettuate per screening, consentirà un risparmio di 3,2 bilioni di dollari in un periodo di 10 anni (48)

Le prospettive del paziente, dell'operatore e della società presentano dunque delle aree di conflitto. Allo stato attuale, Dominitz ha così riassunto vantaggi e svantaggi in relazione ai diversi tipi di sedazione (49):

	<b>Assenza di sedazione</b>	<b>Sedazione moderata</b>	<b>Sedazione profonda</b>
Soddisfazione del pz	-	+	++
Sicurezza	++	+	-
Qualità dell'esame	-	+	+
Efficacia	+	-	+
Disponibilità alla ripetizione	-	+	+
Costo	++++	+++	-

## Bibliografia

- 1) Riphaus A, Wehrmann T, Weber B et al – *S3 Guideline: sedation for gastrointestinal endoscopy 2008*. Endoscopy 2009; 41: 787-815
- 2) Rex DK, Deenadayalu V, Eid E et al., *Endoscopist-directed administration of propofol: a worldwide safety experience*. Gastroenterology 2009; 137: 1229-37
- 3) Dumonceau JM, Riphaus A, Aparicio JR et al. NAAP Task Force Members - *European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates, and the European Society of Anaesthesiology Guideline: Non-anaesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy*. Endoscopy 2010; 42: 960–974
- 4) Paspatis GA, Manolaraki M, Xirouchakis G et al - *Synergistic sedation with midazolam and propofol versus midazolam and pethidine in colonoscopies: a prospective, randomized study*. Am J Gastroenterol. 2002;97:1963–1967
- 5) VanNatta ME, Rex DK - *Propofol alone titrated to deep sedation versus propofol in combination with opioids and/or benzodiazepines and titrated to moderate sedation for colonoscopy*. Am J Gastroenterol. 2006;101:2209–2217
- 6) Paspatis GA, Manolaraki MM, Vardas E et al - *Deep sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: intravenous propofol alone versus intravenous propofol with oral midazolam premedication*. Endoscopy. 2008;40:308–313
- 7) McQuaid KR, Laine L – *A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures*. Gastrointest Endosc 2008; 67: 910-923
- 8) Cohen LB e al - *Propofol for endoscopic sedation: a protocol for safe and effective administration by the gastroenterologist*. Gastrointest endosc 2003; 50: 725-732
- 9) Kulling D et al – *Propofol sedation during endoscopic procedures: how much staff and monitoring are necessary?* Gastrointest Endosc 2007; 66: 443-449
- 10) Yusoff JF et al – *Endoscopist administered propofol for upper-GI EUS is safe and effective: a prospective study in 500 patients*. Gastrointest Endosc 2004; 60 356-360
- 11) Tomba F, Baldassarre G – *Sedazione profonda con propofol in endoscopia digestiva*. Protocollo USO Endoscopia ULSS 4 Alto Vicentino 3/10/2013
- 12) Ladas SD, Aabakken L, Ray JF et al - *Use of sedation for routine diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy Survey of National Endoscopy Society Members*. Digestion. 2006;74(2):69-77.
- 13) Riphaus A et al – *Sedation with propofol for routine ERCP in high-risk octogenarians: a randomized, controlled study*. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1957-1963
- 14) Ead H – *From Aldrete to PADSS: reviewing discharge criteria after ambulatory surgery*. J Perianesth Nurs 2006; 21: 259-267
- 15) Axon AE - *The use of Propofol by gastroenterologists: medico-legal issues*. Digestion 2010; 82: 1100-1112
- 16) Cohen LB, Ladas SG, Vargo JJ et al – *Sedation in digestive endoscopy: the Athens international position statements*. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32: 425-442

- 17) Pelosi P – Retraction of endorsement: European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates and the European Society of Anaesthesiology Guideline: Non-anaesthesiologist administration of propofol for GI Endoscopy. *Endoscopy* 2012; 44: 2-14
- 18) Perel A – Non-anaesthesiologists should not be allowed to administer propofol for procedural sedation: a consensus Statement of 21 European National Societies of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 580-585
- 19) Werner C, Smith A, Van Haken H – Guidelines of non-anaesthesiologist administration of propofol for gastrointestinal endoscopy: a double-edged sword. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 553-555
- 20) Dumonceau JM – Nonanaesthesiologist administration of propofol : it's all about money. *Endoscopy* 2012; 44: 453-455
- 21) Bannert C, Reinhart K, Dinkler D et al. Sedation in screening colonoscopy - impact on quality indicators and complications. *Am J Gastroenterol* 2012
- 22) Radaelli F, Meucci G, Sgroi G, Minoli G - The Italian Association of Hospital Gastroenterologists (AIGO) Technical Performance of Colonoscopy: The Key Role of Sedation/Analgesia and Other Quality Indicators. *Am J Gastr* 2008;103:1122-30;
- 23) Chelazzi C., Consales G., Boninsegni P. et al - Propofol sedation in a colorectal cancer screening outpatient cohort . *Minerva Anesthesiol* 2009;75:677-83
- 24) Crispin A, B. Birkner B, Munte A et al - Process quality and incidence of acute complications in a series of more than 230.000 outpatient colonoscopies. *Endoscopy* 2009;41:1018-24;
- 25) Conigliaro R, Rossi A - Implementation of sedation guidelines in clinical practice in Italy: results of a prospective longitudinal multicenter study. *Endoscopy* 2006;38:1137-43
- 26) Wang A, Hoda KM, Holub JL et al. Does level of sedation impact detection of advanced neoplasia? *Dig Dis Sci* 2010;55:2337–2343
- 27) Dominitz JA, Baldwin LM, Green P et al - Regional Variation in Anesthesia Assistance During Outpatient Colonoscopy Is Not Associated With Differences in Polyp Detection or Complication Rates. *Gastroenterology* 2013;144:298-306
- 28) Metwally M, Agresti N, William Hale B et al. - Conscious or unconscious: The impact of sedation choice on colon adenoma detection . *World J Gastroenterol* 2011;14::3912-15
- 29) Korman LY, Haddad NG, Metz DC et al - Effect of propofol anesthesia on force application during colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2014
- 30) Takahashi Y, Tanaka H, Kinjo M et al. Prospective Evaluation of Factors Predicting Difficulty and Pain During Sedation-Free Colonoscopy. *Dis Col Rectum* 2005;48:855
- 31) Baudet JS, Aguirre-Jayme A - The sedation increases the acceptance of repeat colonoscopies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:775-80
- 32) Thomson A, Andrew G, Jones DB - Optimal sedation for gastrointestinal endoscopy. Review and recommendations. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 469-478.
- 33) Vargo JJ, Zuccaro G, Dumot JA et al. - Gastroenterologist-administered propofol versus meperidine and midazolam for advanced upper endoscopy: a prospective, randomized trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 8-16 .
- 34) Walker JA, McIntyre RD, Schleinitz PF et al - Nurse administered propofol sedation without anesthesia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1744-1750
- 35) Horiuchi A, Nakayama Y, Hidaka N et al - Low-Dose Propofol Sedation for Diagnostic Esophagogastroduodenoscopy: Results in 10,662 Adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1650-1655
- 36) Lee CK, Lee SH, Chung IK, et al - Balanced propofol sedation for therapeutic GI endoscopic procedures: a prospective, randomized study. *Gastrointest Endoscopy* 2011; 73: 206-214
- 37) Kongkam P, Rerknimitr R, Punyathavorn S et al - Propofol Infusion versus Intermittent Meperidine and Midazolam Injection for Conscious Sedation in ERCP. *J Gastrointestinal Liver Dis* 2008; 17: 291-29
- 38) Agrawal D, Rockey DC - Propofol for Screening Colonoscopy in Low-Risk Patients: Are We Paying Too Much? *JAMA Internal Medicine* 2013; 173(19): 1836-1838
- 39) Qadeer MA, Vargo JJ, Khandwala F et al - Propofol versus traditional sedative agents for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis - *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:1049–1056.
- 40) Singh H, Poluha W, Cheung M et al - Propofol for sedation during colonoscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD006268
- 41) Kiriya S, Gotoda T et al - Safe and effective sedation in endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a randomized comparison between propofol continuous infusion and intermittent midazolam injection . *J Gastroenterol* 2010; 45: 831-837
- 42) Yamagata T, Hirasawa D, Fujita N et al - Efficacy of propofol sedation for endoscopic submucosal dissection (ESD): assessment with prospective data collection. *Internal Med* 2011; 50: 1455-1460
- 43) ASGE Standards of Practice Committee - Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008;68(5): 815-26
- 44) Vargo JJ, Cohen LB, Rex DK, et al. - ASGE Position statement: nonanaesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2009;70:1053-9.
- 45) Khiani VS, Soulos P, Gancayco J et al - Anesthesiologist Involvement in Screening Colonoscopy: Temporal Trends and Cost Implications in the Medicare Population . *Clinical Gastro and Hep* 2012;10:58-64
- 46) Alharbi O, Rabeneck L, Paszat L et al - A Population-based Analysis of Outpatient Colonoscopy in Adults Assisted by an Anesthesiologist. *Anesthesiology* 2009;111:734-40
- 47) Dumonceau JM et al – Preparation, sedation and monitoring. *Endoscopy* 2012 ; 44 : 403-407
- 48) Hassan C, Benamouzig R, Spada C et al – Cost-effectiveness and projected national impact of colorectal cancer screening in France. *Endoscopy* 2011; 43: 780-993
- 49) Dominitz JA - Sedation in endoscopy: what are the important outcomes? Oral presentation DDW Chicago 2014