

Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Emergency Medicine

ELSEVIER

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ajem

Original Contribution

Ketamine-propofol combination (ketofol) vs propofol for procedural sedation and analgesia: systematic review and meta-analysis ☆☆☆☆☆

Mohammad Jalili, MD^a, Maryam Bahreini, MD^a, Amin Doosti-Irani, MSc, PhD candidate^b, Rasoul Masoomi, PhD^c, Mona Arbab, MD^a, Hadi Mirfazaelian, MD^{a,*}

^a Department of Emergency Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
^b Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
^c Department of Medical Education, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

PRÉSENTATION

FAITE PAR

FÉLIX TRUDEL

21 AVRIL 2016

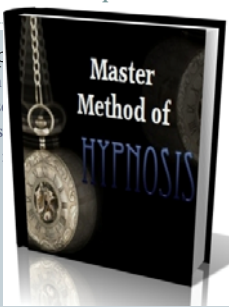
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Plan de la présentation

- Introduction
 - ✦ Sédation procédurale
 - Buts
 - ✦ Kétamine vs Propofol
 - ✦ Ketofol
 - ✦ Études récentes
 - Analyse et critique de la méta-analyse
 - ✦ Objectif
 - ✦ Méthodologie
 - ✦ Issues
 - ✦ Résultats

Sédation procédurale

- Pourquoi en p
- Applications à
- Spécialité en s
- Complications
- Urgentologie



But de la sédation

- Sédation
- Analgésie
- Amnésie
- Anxiolyse
- Relaxant musculaire

Propofol (Diprivan)



Propofol³⁻⁴

- Molécule liposoluble
- Début d'effet 40 secondes
- Durée d'action 5-10 min.
- Action : Sédatif/Amnésique/Anxiolytique/relaxant musculaire/anti-émétique
- Administration:
 - Sédation procédurale:
 - Bolus 0,5 à 1 mg/kg + 0,5 mg IV q 3 min PRN
 - IET
 - 2 mg à 2,5 mg/kg IV


Propofol (suite)

- **Effets secondaires:**
 - Hypotension (enfants 17%; adultes 3 à 26%)
 - Inconfort au site IV (enfants 10%; adultes 18%)
 - Apnée moins de 60 sec (enfants 10%; adultes 24%)
 - Apnée plus que 60 sec (enfants 5%; adultes 12%)
 - Hypertension (enfants 8%)
 - Bradycardie (1 à 3%)
 - Rash (1 à 5%)
 - HyperTg (3 à 10% avec thérapie prolongée)
 - Propofol-related Infusion Syndrome..

Propofol (suite)

- **Indications:**
 - TCC
 - Neuroprotecteur
 - Convulsions
 - Réduction de luxation
 - Grossesse (Classe B)
- **Contre-indications:**
 - Absolues:
 - Allaitement
 - Relative:
 - Allergie aux oeufs
 - Sepsis
 - Hypotension
 - Insuffisance cardiaque
 - Pancréatite

Kétamine⁴



Kétamine (suite)

- Début d'action 45-60 sec.
- Durée d'action 5-10 min
- Action: Dissociatif/Analgésie/Amnésie
- Préservation: Tonus musculaire, réflexe de protection aérienne, respiration spontanée
- Administration:
 - Donner sur 1-2 min.
 - Dose initiale: 0,5-1 mg/kg IV
 - Doses subséquentes 0,25-0,5 mg/kg IV q 5 min.

Kétamine (suite)

- Effets secondaires:
 - Arythmies/tachycardie
 - Hypertension
 - No/Vo (5-15%)⁵
 - À l'émergence
 - Réaction d'émergence (adulte 10-20%⁵; enfants 12%)
 - Diplopie/nystagmus
 - Tonus musculaire augmenté (mvt tonico-cloniques)
 - Respiratoire
 - Apnée? dépression respiratoire
 - Haute dose ou administration rapide
 - Chez les enfants < 2 ans ou > 13 ans⁶
 - Laryngospasme (à éviter si procédure ORL ou IVRS)
 - Hyperalorhée/bronchorrhée

Kétamine

- Indications:
 - Hypotension
 - Polytrauma
 - Attention TCC sévère
 - Airway difficile?
 - Bronchospasme

Kétamine (suite)

• **Contre-indications:**

- Absolue:
 - MCAS actif, anévrisme, thyrotoxicose
 - Troubles psychotiques
 - Grossesse et allaitement
 - Glaucome ou trauma pénétrant de l'oeil
 - HTIC
 - IVRS (augmente bronchorrhée et laryngospasme)
- Relative:
 - Maladies hépatiques
 - ROH chronique ou aigu



Kétofol

- Mélange 1:1 kétamine (10 mg/mL) et propofol (10 mg/mL)
 - Même seringue ou 2 seringues différentes
- Dose moyenne 1 à 1,5 mg/kg total
- Logique:
 - Diminuer les doses de moitié = ↓ ES
 - Utilisation des avantages pour compenser

Revue de littérature

- **Peu d'études à ce jour**
 - Total de patients < 2000
 - Aussi efficace (7, 8, 9, 10, 11)
 - Autant d'effets secondaires (7, 8, 12)
 - Légère tendance à la supériorité du kétofol (9, 12, 13, 14)
 - Moins d'hypotension
 - Moins de désaturation
 - Meilleure analgésie
 - Meilleur taux de satisfaction du MD
 - Moins de Vo

Études récentes^{11,15}

PAIN MANAGEMENT AND SEDATION/ORIGINAL RESEARCH

Randomized, Double-Blinded, Clinical Trial of Propofol, 1:1 Propofol/Ketamine, and 4:1 Propofol/Ketamine for Deep Procedural Sedation in the Emergency Department

James R. Miner, MD¹; Johanna C. Moore, MD; Erin J. Aasland, MD; David Plummer, MD; Laura Hubbard, PharmD; Richard O. Gray, MD

¹Corresponding Author. E-mail: jminer@holmar.com; Twitter: @jminer1

PAIN MANAGEMENT AND SEDATION/ORIGINAL RESEARCH

Ketamine-Propofol Combination (Ketofof) Versus Propofol Alone for Emergency Department Procedural Sedation and Analgesia: A Randomized Double-Blind Trial

Gary Andofatto, MD; Royal B. Abu-Letian, MD, MRSC; Peter J. Zed, BSc(Pharm), PharmD; Sean M. Standford, MD; Sherry Stachowiak, BSN; Suzanne MacIsaac, PharmD, RCPSC; Elaine Wilman, MD

From the Department of Emergency Medicine (Andofatto, Abu-Letian, Standford), and Faculty of Pharmaceutical Sciences (Zed, MacIsaac), and Department of Pathology (Wilman), University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; Emergency Department, Loma Linda Hospital, Loma Linda, California; St. John's Hospital, St. John's, Newfoundland; ICHM Center for Clinical Epidemiology & Evaluation, Emergency Department, Vancouver General Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada (Abu-Letian).

Études récentes¹⁶

Academic Emergency Medicine
Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine

PROGRESSIVE CLINICAL PRACTICE

Ketamine-Propofol Versus Propofol Alone for Procedural Sedation in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis

Justin W. Yan, MD, MSc, FRCPC; Shelley L. McLeod, MSc, and Alla Iansavitchene, MLIS

<ul style="list-style-type: none"> • 6 études randomisés contrôlés • 2 études avec population pédiatrique • 932 patients 	<ul style="list-style-type: none"> • Résultats: <ul style="list-style-type: none"> ○ Diminution du risque de complications respiratoires: 29 vs 35% ○ Risques totaux idem: 38,8 vs 42.5%
---	---

Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Emergency Medicine

ELSEVIER journal homepage: www.elsevier.com/locate/ajem

Original Contribution

Ketamine-propofol combination (ketofol) vs propofol for procedural sedation and analgesia: systematic review and meta-analysis ☆☆☆☆☆

Mohammad Jalili, MD^a, Maryam Bahreini, MD^a, Amin Doosti-Irani, Msc, PhD candidate^b, Rasoul Masoomi, PhD^c, Mona Arbab, MD^a, Hadi Mirfazaelian, MD^{a,*}

^a Department of Emergency Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
^b Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
^c Department of Medical Education, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Décembre 2015

Objectif

- Méta-analyse d'une revue systématique de la littérature afin de comparer les effets analgésiques et les effets secondaires du kétofol à ceux du propofol dans un contexte de sédation procédurale.

Méthodologie

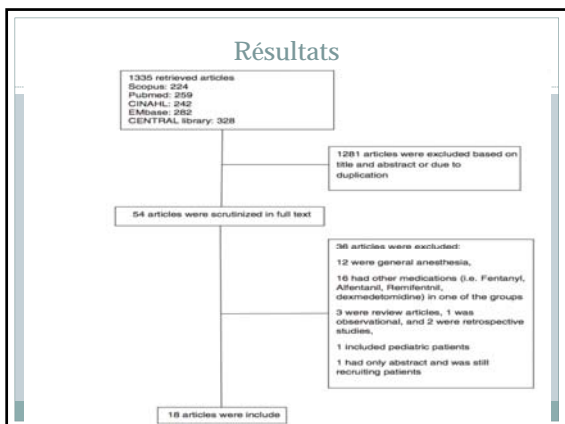
- **Recherche**
 - Medline (1987 à juin 2015)
 - EMBASE (1974 à juillet 2015)
 - Scopus (1990 à juillet 2015)
 - CINHAL (1984 à juillet 2015)
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials (1991 à juillet 2015)
- **Critère d'inclusion:**
 - Étude randomisé-contrôlé
 - Doit répondre à la question initiale

Méthodologie (suite)

- **Évaluation de la qualité**
 - Score de Jadad
- **Évaluation de l'hétérogénéité**
 - Test de Cochran (Q)
 - Statistique I²
- **Évaluation des biais de publication**
 - Test de Begg
 - Test de Egger

Issues

- **Issue primaire:**
 - Complications
 - Complications respiratoires nécessitant une intervention
 - Hypotension
 - Bradycardie
 - Complications psychomimétiques
 - Rigidité musculaire
 - No/Vo
- **Issues secondaires:**
 - Satisfaction des patients
 - Satisfaction des médecins
 - Durée de séjour
 - Capacité mnésique des patients

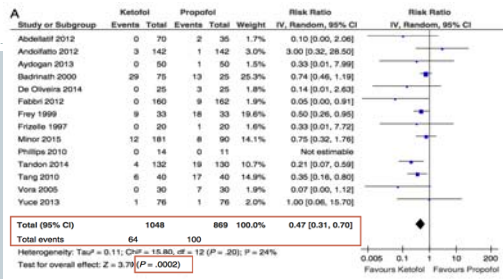


Résultats (suite)

Table 1
Jadad quality score of randomized controlled trials included in meta-analysis

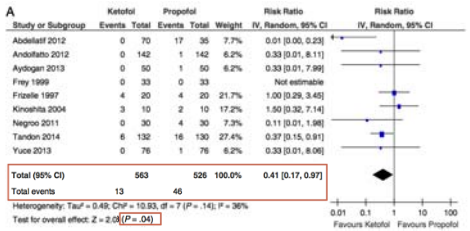
Study	Randomization	Blinding	Describing withdrawal	Total
Miner et al (2010)	2	2	1	5
Tandon et al (2014)	2	1	1	4
Yuce et al (2013)	2	0	1	3
De Oliveira et al (2013)	2	2	1	5
Aydogan et al (2013)	2	0	1	3
Fabberi et al (2012)	2	2	1	5
Abdelatif et al (2012)	2	1	1	4
Cillo et al (2012)	2	1	1	4
Andolfatto et al (2012)	2	2	1	5
Negroo et al (2011)	1	1	1	3
Phillips et al (2010)	2	1	1	4
Tang et al (2010)	2	1	1	4
Vora et al (2005)	1	1	1	3
Kinoshita et al (2004)	1	0	1	2
Mortero et al (2001)	2	1	1	4
Badrinath et al (2000)	1	2	1	4
Frey et al (1999)	1	1	1	3
Fritzele et al (1997)	2	1	1	4

Complications respiratoires

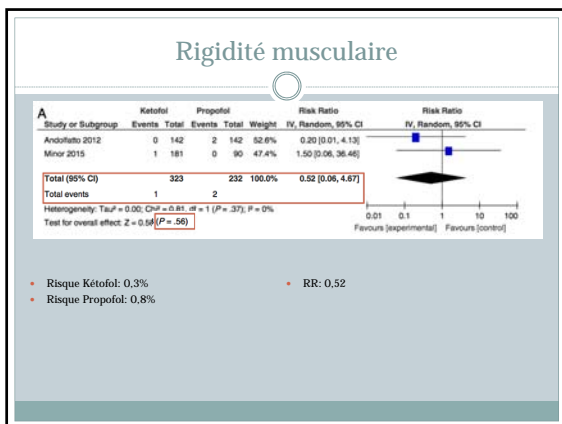
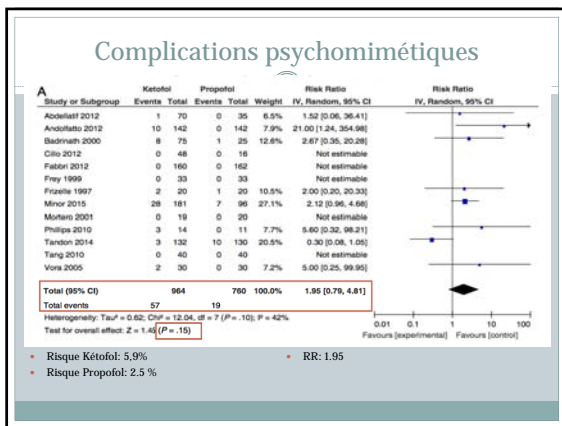
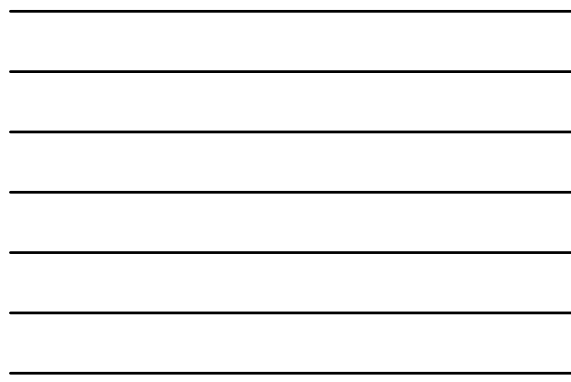
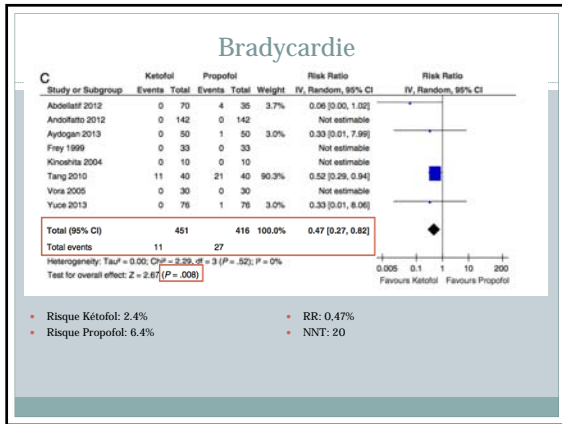


- Risque Ketofol: 6.1%
- Risque Propofol: 11.5%
- Risque relatif: 0.47
- NNT 18

Hypotension



- Risque Ketofol : 2.3%
- Risque Propofol: 8.7%
- RR: 0.41
- NNT 17



Critiques

- **Très bonne méthodologie**
 - Echelle d'AMSTAR¹⁸
 - Objectifs clairs
 - Revue de littérature rigoureuse
 - × 5 database
 - × MeSH adéquat
 - Données démographiques accessibles
 - Bonne qualité scientifique des études randomisées
 - Peu d'hétérogénéité
 - × I2 (0 à 66%)
 - Pas de conflit d'intérêts

Critiques (suite)

- **Sédation procédurale non applicable à l'urgence**
 - Endoscopie GI/ERCP
 - Dilatation et curetage
 - Biopsie prostate/sein
 - Chirurgie dentoalvéolaire
 - Procédures urologiques
 - Laparoscopie gynécologique
 - Anesthésie spinale
 - Chirurgie ambulatoire élective
 - Bloc nerveux rétrobulbaire
 - Seulement 3 études en lien avec technique à l'urgence...

Critiques (suite)

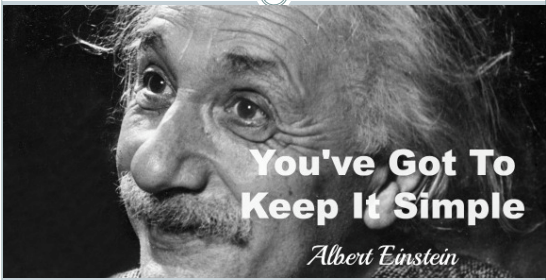
- **Utilisation concomitante de médicaments analgésiants**
 - Morphine/hydromorphone
 - Remifentanyl
 - Lignocaïne
 - Midazolam/alprazolam
 - Lidocaïne
 - Hydroxyzine
- **Plusieurs données manquantes**
 - Pré-oxygénation
 - Volémie
 - Jeûne

Critiques (suite)

- **Manque de standardisation des doses**
 - Concentrations variables
 - 1:1 ad 1:10
- **Complications respiratoires nécessitant une intervention: Quelle intervention?**
- **Définition de l'hypotension et bradycardie**
- **Aucune indication sur le succès de la sédation!**

Conclusion

- **Ketofol non supérieur**
- **Moins d'effets secondaires probables**
 - Manque de données et validité externe douteuse des études
 - + compliqué à préparer
 - + C.I.
 - Dilution optimale inconnue
- **Au cas par cas**



You've Got To Keep It Simple
Albert Einstein

Bibliographie

1. American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2002;96(4):1004.
2. <https://sedationcertification.com/>.
3. Miner JR et al. Clinical practice advisory: Emergency department procedural sedation with propofol. *Ann Emerg Med*. 2007 Aug;50(2):182-7. 187.e1. Epub 2007 Feb 23.
4. Cours Sedation procedurale Dr. Nicolas Elazhary, Université de Sherbrooke
5. Strayer RJ, Nelson LS. Adverse events associated with ketamine for procedural sedation in adults. *Am J Emerg Med* 2008;26(9):985-1028
6. Green SM et al. Predictors of airway and respiratory adverse events with ketamine sedation in the emergency department: an individual-patient data meta-analysis of 8,282 children. *Ann Emerg Med*. 2009;54(2):158.
7. Williams EV et al. A prospective evaluation of "ketofol" (ketamine/propofol combination) for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2007;49(1):23.
8. Loh G et al. Low-dose ketamine in addition to propofol for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Pharmacother*. 2007;41(3):485.
9. David H et al. A Randomized Controlled Trial of Ketamine/Propofol Versus Propofol Alone for Emergency Department Procedural Sedation. *Ann Emerg Med*. 2011.
10. Phillips W et al. Propofol versus propofol/ketamine for brief painful procedures in the emergency department: clinical and bispectral index scale comparison. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010;24(4):349
11. Andolfato G et al. A prospective case series of pediatric procedural sedation and analgesia in the emergency department using single-syringe ketamine-propofol combination (ketofol). *Acad Emerg Med*. 2010;17(2):194.

Bibliographie

12. Green SM. Research advances in procedural sedation and analgesia. *Ann Emerg Med*. 2007;49(1):31.
13. Messenger DW et al. Subdissociative-dose ketamine versus fentanyl for analgesia during propofol procedural sedation: a randomized clinical trial. *Acad Emerg Med*. 2008;15(10):877.
14. Shah A et al. A blinded, randomized controlled trial to evaluate ketamine/propofol versus ketamine alone for procedural sedation in children. *Ann Emerg Med*. 2011;57(5):425
15. Miner JR, Moore, JC, Austad EJ, et al. Randomized, double-blinded, clinical trial of propofol, 1:1 propofol/ketamine, and 4:1 propofol/ketamine for deep procedural sedation in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2015;65(5):473-88
16. Yan JW, McLeod SL, Jansavitchene A. Ketamine-propofol versus propofol alone for procedural sedation in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2015;22(9):1003-13
17. Jalili M, et al. Ketamine-propofol combination (ketofol) vs propofol for procedural sedation and analgesia: systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* (2016)
18. Beverley J Shea, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BioMed Central* (2007)
19. Weingart SD, Levitan RM. Preoxygenation and prevention of desaturation during emergency airway management. *Ann Emerg Med*. 2012;59:165-175.e1
20. <http://stemlynsblog.org/?s=ketofof>
