

Richtlijn Stress Ulcus Profylaxe (SUP)

Algemeen

1. De richtlijn is geformuleerd door E.E. de Bel en J.I. van der Spoel, internist-intensivisten, en besproken in de protocollencommissie van de NVIC.
2. De richtlijn is bedoeld als advies aan intensivisten m.b.t. het voorschrijven van medicatie die gericht is op preventie van bloedingen uit stressulcera in de proximale tractus digestivus bij volwassen IC patiënten.
3. De richtlijn is gebaseerd op
 - a. literatuur die in de literatuurlijst vermeld staat. Deze literatuur is verzameld op basis van de verwijzingen in Editorials van Critical Care Medicine en the New England Journal of Medicine in de periode 1995-2000 en verwijzingen in de MedLine database van de National Institute of Health (VS), geraadpleegd via <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/medline.html>. Van alle 255 artikelen in de database werden de volgende categorieën geselecteerd:
 - i. Klasse A evidence: gerandomiseerde prospectieve onderzoeken, waarin minimaal de effectiviteit van stress ulcus profylaxe (aantal klinisch significante bloedingen), de mortaliteit en morbiditeit (met name het optreden van infecties, in het bijzonder aan de beademing gerelateerde pneumonie of VAP) worden vermeld en geanalyseerd.
 - ii. Een prospectief onderzoek met historische controles werd opgenomen, aangezien hierin het effect van reductie van het aantal indicaties van SUP werd onderzocht.
 - iii. Kosten-effectiviteits analyses
 - iv. Mening van experts in 'editorials'
 - b. De uitgebreide richtlijn van de American Society of Health-System Pharmacists. (Zie <http://www.ashp.org/bestpractices/tq/stress.pdf>)
 - c. Discussies tussen intensivisten binnen de NVIC
4. Niveau van de aanbevelingen.

Volgens de methode van de American College of Chest Physicians onderscheiden we 4 niveau's van aanbevelingen:

- A. Significante, homogene RCT's (randomized controlled trials) en/of een meta-analyse.
- B. Significante, heterogene RCT's of meta-analyse
- C. Significante cohortstudies of studies met historische controles, niet gerandomiseerde studies en casusbeschrijvingen die een klinisch belangrijk voordeel voor de patiënt beschrijven.
- D. Expert meningen

Inleiding

Al vroeg in de geschiedenis van de Intensive Care geneeskunde werd duidelijk, dat bloedingen van de hoge tractus digestivus (oesofagus, maag, duodenum) veelvuldig voorkwamen bij acuut zieke patiënten.

Stress ulcera zijn oppervlakkige laesies van vooral de maagmucosa, die verschijnen na grote chirurgische ingrepen, sepsische shock en na trauma. Niet alle bloedverlies uit deze laesies is klinisch relevant, zodat onderzoeken waarin bloedingen alleen o.b.v. occult bloedverlies in de ontlasting worden aangetoond weinig klinische waarde hebben.

Nadat middels gerandomiseerde trials was aangetoond dat toediening van zuurproductieremmende, zuurneutraliserende of mucosa-beschermende medicatie leidt tot een reductie van de incidentie van klinisch relevante bloedingen, werd enige vorm van stress ulcerus profylaxe (SUP) in vele centra routine.

Uit observerend onderzoek bleek echter dat deze strategie geassocieerd is met een toename van het aantal (veelal aan de beademing gerelateerde) pneumonieën, en een trend van hogere mortaliteit. Aangezien bovendien de incidentie van klinisch significant bloedende ulceraties op de Intensive Care thans in veel centra lager is dan voorheen werd aangenomen, is op veel plaatsen routinematige SUP weer afgeschaft. Op dit moment zijn er in Nederland waarschijnlijk grote verschillen tussen IC-afdelingen op dit punt. Recent werd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde het beperkt voorschrijven van ranitidine aan patiënten met een hoog risico op een stress ulcerus geadviseerd (De Fijter et al.)

Ondanks dat er inmiddels meer dan 100 onderzoeken en enkele meta-analyses over de incidentie, risicofactoren en profylaxe van stress ulcerus bloedingen verschenen zijn, is er geen eenduidig advies mogelijk, zoals ook weer in deze tekst zal blijken.

Vragen die in deze richtlijn aan de orde komen

1. Wat is de incidentie van stress ulceraties in verschillende patiëntengroepen?
2. Welke risicofactoren kunnen patiëntengroepen die mogelijk kunnen profiteren van SUP identificeren?
3. Welke maatregelen (medicamenteus en niet-medicamenteus) leiden tot een vermindering van stress ulcera?
4. Welke zijn de nadelen van SUP?
5. Welke indicaties blijven bestaan?

Incidentie, risicofactoren, pathogenese

In de onderzoeken die tot 1978 gepubliceerd zijn, varieert de frequentie van klinisch relevante bloedingen van 5 tot 33%. Daarna worden lagere percentages gemeld, van 0,1% tot 6%, met een uitschieter bij kinderen van 39% (Peura en Johnson 1985).

Na een algemeen chirurgische operatie is het risico van een klinisch relevante ulceratie in de bovenste tractus digestivus ca. 0,1 %, na hartchirurgie 1% en na neurochirurgie 2%. Een veel hoger risico zou bestaan na verbrandingen, bij sepsische shock en bij neurotrauma (zie tabel 1). Er zijn echter ook IC afdelingen die een veel lagere incidentie rapporteren dan die in deze tabel vermeld worden.

Tabel 1

Risicofactor (zie de Fijter et al.)	<i>Odds Ratio (Zie Cook et al.)</i>	<i>Incidentie klinisch relevante ulceraties (zie de Fijter et al., Cochard et al.)</i>
Beademing > 48 uur	15.6, p< 0.001	8 – 12 %
Uremie, acute nierinsufficiëntie	1.46	15 – 20 %
Coagulopathie (thrombocyten < 50k/mm ³ , INR > 1.5)	2.58 - 4.3	
acuut leverfalen	1.04-1.77 (p= 0.008)	20-60%
sepsische shock		10-40 %
trauma capitis / ruggenmerg		20 – 60 %
hematologische ziekte met mucositis/ GVHD e.d		
verbrandingen > 35% BSA		
Gebruik hoge dosis corticosteroïden (voor IC-opname)		
Gebruik NSAID's (voor IC-opname)		
Recente maagdarmbloeding		
Aangetoond ulcuslijden.		

De pathogenese van stress-ulceraties in de kritisch zieke patiënt is complex. Onder normale omstandigheden is de mucosa door een mucuslaag tegen agressieve factoren als maagzuur, pepsine en galzuren beschermd. Daarnaast bestaat een zeer groot regeneratievermogen van het slijmvlies waardoor ontstane schade snel kan herstellen mits de doorbloeding adequaat is. Hoewel aangenomen wordt dat de agressieve factoren, met name maagzuur, een rol spelen in de pathogenese van stress-ulceraties kan dit niet de enige verklaring zijn voor het ontstaan hiervan. In de meest ernstig zieke IC-patiënt zal - in tegenstelling tot wat aanvankelijk werd verondersteld - geen hypersecretie van maagzuur bestaan. Integendeel, er is veeleer sprake van exocrien falen van de maag (het niet in staat zijn zuur te produceren). Van de IC-patiënten die niet met antacida of H2-antagonisten behandeld worden heeft slechts 23-50% een pH onder de 4. Stressbloedingen treden frequent op bij een maagsap-pH van 4 of meer.

Een relatief hoge incidentie van *Helicobacter pylori* kolonisatie bij Intensive Care patiënten staat vast, maar onduidelijk is of deze bacterie een pathogenetische rol heeft bij het ontstaan van stress ulcera.

De laatste jaren zijn er steeds meer aanwijzingen dat stress ulceraties ontstaan door stoornissen in de oxygenatie van het maagslijmvlies zoals die optreden bij iedere vorm van shock.

Naast adequate shockbestrijding wordt een belangrijke protectieve werking toegeschreven aan vroege introductie van enterale voeding. In de recente Canadese studie van Cook et al. was vroege introductie van enterale voeding statistisch significant geassocieerd met een verlaagde incidentie van hoge tractus digestivus bloedingen (Relatief risico 0.35, P = 0.002)

Een prospectieve studie bij patiënten met brandwonden (Raf et al.) en een recent epidemiologische onderzoek in Canadese IC units bevestigt deze veronderstelling (Cook et al. 1999).

Bij kinderen komen ulceraties mogelijk vooral in het duodenum voor (Bell et al.)

Medicamenteuze stress ulcus profylaxe.

Aangezien in het verleden het optreden van stress ulcera werd gezien als een gevolg van een verhoogde secretie van maagzuur, werd bij medicamenteuze profylaxe verhoging van de pH in het maaglumen als essentieel doel van de behandeling gezien. Antacida, H2-receptor antagonisten (cimetidine, ranitidine en famotidine), en de nieuwere protonpompremmers (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) komen voor deze strategie in aanmerking. Bacteriële overgroei, gastro-esophageale reflux en vervolgens het ontstaan van een pneumonie via de gastropulmonale route werden al vroeg als potentiële nadelen van deze benadering onderkend. Bij gebruik van H2-receptor blokkers lijkt er een toegenomen incidentie van alle nosocomiale infecties, hetgeen bij sommige auteurs tot een vermoeden heeft geleid, dat deze antihistaminica een remmende werking op de immunologische afweer hebben.

Bescherming van het maagslijmvlies met mucoprotectiva zoals sucralfaat leidt niet tot een sterke stijging van de maag pH en zou daarom theoretisch met minder luchtweginfecties gepaard moeten gaan.

De bevindingen van de literatuurstudie zijn in een aantal tabellen samengevat.

Tabel 2. Prospectief, gerandomiseerd onderzoek

Eerste auteur, jaartal	Groep patiënten	Aantal	Onderzochte Middelen	Bloedingen (ss) : p < 0,05 (ns): niet stat. sign.	Infecties VAP = Ventilator ass. pneumonia	Conclusie
Cook 1998	Beademd	1200	Sucralfaat Ranitidine	3,8 % 1,7 % (ss)	VAP : 19,1 % VAP : 16,2 % (ns)	Ranitidine effectiever maar mogelijk minder veilig dan Sucralfaat bij matig risico
Tryba 1988	Chir. Ic	400	Ranitidine Pirenzipine	3 % 1,5 % (ns)	VAP : 28,6 % VAP : 9,1 % (ss)	Pirenzipine veiliger, minstens even effectief
Metz 1993	Neurotrauma	167	Placebo Ranitidine	19 % 3 % (ss)	VAP : 19 % VAP : 14 % (ns)	Ranitidine effectief en veilig bij neurotrauma
Hanisch 1998	Beademd > 48 uur	144	Placebo Ranitidine Pirenzipine		VAP : 17,5% VAP : 22,7% VAP : 21 % (ns)	Equivalent
O'Keefe 1998	Trauma	96	Sucralfaat Ranitidine		Alle infecties: 55% vs. 78% (ss)	Ranitidine geassocieerd met groter aantal infecties
Pickworth 1993	Beademd	83	Sucralfaat Ranitidine		VAP : 15,4% VAP : 11,4% (ns)	Equivalent
Levy 1997	Hoog risico op stress ulcera	67	Ranitidine Omeprazol	31% 6% (ss)	VAP : 14% VAP : 3% (ns)	Omeprazol effectiever en veiliger dan ranitidine bij zeer hoog risico
Eddleston 1991	Algemene IC	60	Sucralfaat Ranitidine	Endosc. Ulceraties. 18 % vs. 36 % (ns)	VAP : 10,3% VAP : 35,7% (ss)	Sucralfaat effectiever en veiliger
Reusser P (1990)	Neurotrauma	40	Ranitidine+antacida Geen profylaxe	Geen bloedingen in beide groepen		SUP niet nodig
Eddleston 1994	Beademd	26	Placebo Sucralfaat	Endosc. Afw. 53% vs. 7%		Meer afwijkingen in placebogroep

Subgroepen

De ASHP richtlijnen (zie literatuur) gaan uit van een literatuuronderzoek vanaf 1966 en komen tot de volgende *evidence* betreffende de effectiviteit van profylaxe bij specifieke subgroepen

Tabel 3

Bewijskracht van de effectiviteit van stress ulcus profylaxe voor volwassen IC patiënten naar risikofactor (Zie ASHP richtlijn)	Bewijskracht (klasse A-D)		
	H ₂ -rec. antag.	sucralfaat	antacida
Algemene IC populatie	A	B	A
Trauma capitis met GCS ≤ 10	B	D	D
Verbranding > 35% BSA	D	D	B
Partiele hepatectomie	C	D	D

Multipel trauma met ISS ≥ 16	D	D	D
Ruggenmergletsel	D	D	D
Leverfalen	D	D	D
Ulcera in jaar voor opname	D	D	D
2 of meer van : Sepsis	D	D	D
IC verblijf > 1 week			
Corticosteroid gebruik			
Eerder bloedverlies tr. dig. Tijdens IC opname			

Conclusie op basis van bovenstaande

- Mortaliteitsreductie.
Mortaliteitsreductie door SUP is in geen enkel onderzoek gevonden.
- Effectiviteit van SUP.
Medicamenteuze profylaxe is effectief t.a.v. de reductie van de incidentie van stress-ulcera, en wel in de volgorde omeprazol > ranitidine > sucralfaat. Over protonpomp-remmers zijn onvoldoende grote, gerandomiseerde studies verschenen om stevige conclusies te trekken.
- Veiligheid van SUP.
SUP verhoogt in vrijwel alle onderzoeken het optreden van infecties, en wel ranitidine > sucralfaat en ranitidine > omeprazol.
- De auteurs trekken uiteenlopende conclusies over de wenselijkheid van stress ulcus profylaxe.

Bijwerkingen

Alle eerder genoemde middelen zijn relatief veilig met betrekking tot farmacologische bijwerkingen.

Tabel 4 Mogelijke bijwerkingen

Medicament	Mogelijke bijwerking
Antacida	Stijging aluminium-concentratie Diarree Verstopping nasogastrische slang
Sucralfaat	Stijging aluminium-concentratie Obstipatie Verstopping nasogastrische slang Bezoar vorming
H ₂ -receptor antagonist	Hepatitis, incidenteel leidend tot leverfalen Allergische reacties Cytopenie CZS-toxiciteit
Protonpompremmers	Milde CZS-toxiciteit

De mogelijke verhoging van de kans op een pneumonie bij gebruik van stress-ulcus profylaxe werd in verschillende meta-analyses nader onderzocht:

Tryba et al. en Cook et al. vonden een lagere incidentie van pneumonie in een meta-analyse van 6 onderzoeken bij gebruik van sucralfaat in vergelijking met antacida of H₂-receptorantagonisten (significante Odds ratio < 0.5). In andere onderzoeken en meta-analyses werden geen significante verschillen gevonden.

Kosteneffectiviteit

Aangezien uit de beschreven onderzoeken geen eenduidig en zeker advies met betrekking tot de indicatiestelling van stress-ulcus profylaxe te destilleren valt, wordt een besiskundige analyse met sensitiviteitsanalyse belangrijk.

De volgende onderzoeken werden in de literatuur gevonden:

Tabel 5 Kosteneffectiviteit

Artikel: eerste auteur, jaartal	Groep	Middelen	Bevinding
Ben-Menachem 1998	IC opnames	Sucralfaat/cimetidine/placebo	Bij laag (< 6%) risico SUP niet kosteneffectief (> \$100.000 voor het voorkomen van 1 bloeding); bij hoog risico alleen sucralfaat kosteneffectief (\$1144 per bloeding)
Devlin 1999	Trauma	Limiteren SUP : Bloedingen 1/150 vs. 0/150 na limiteren	Limiteren SUP goedkoop (80% kostenreductie), geen risico

Tabel 6 Uitgangspunten en veronderstellingen in ASHP richtlijn:

	Kosten	Profylaxe
Pneumonie :	\$10000	0,8% stijging
Bloeding :	\$7000	6% incidentie; 50% risicoreductie door profylaxe
Hepatitis :	\$500	0,6% incidentie bij gebruik H ₂ -rec. Antagonist
CZS- toxiciteit	\$500	1,8% incidentie bij gebruik H ₂ -rec. Antagonist
Cytopenie	\$500	0,0023% bij gebruik H ₂ -rec. Antagonist
Cardiovasc. Toxiciteit	\$500	0,6% bij gebruik H ₂ -rec. Antagonist
Verstopte tube	\$160	18% bij antacida/sucralfaat
Toedienen antacida	\$78 per 5 dagen	

H2-receptor antagonist	\$61,50 per 5 dagen	
Sucralfaat	\$33,80 per 5 dagen	

De besliskundige boom levert op basis van deze veronderstellingen een kostenbesparing op voor sucralfaat (kosten \$273 per patiënt) > ranitidine (370\$ per patiënt) > antacida (\$397 per patiënt) > geen profylaxe (\$420 per patiënt). Deze opstelling is echter sterk afhankelijk van de basisgetallen: bij een lagere incidentie van stressulcera in de IC populatie of een hogere kans op pneumonie bij wel toepassen van medicamenteuze profylaxe wordt de conclusie anders. Dit blijkt uit de volgende gevoeligheidsanalyse:

Tabel 7 Kosteneffectiviteit voor profylaxe met sucralfaat. Kosten of besparing per bloedingsepisode

% risicoreductie door profylaxe	Kans op bloeding (%)							
	0.1	1	2	4	6	10	20	39
10	619000	55600	24300	8650	3433	(740)	(3870)	(5395)
30	201667	13867	3433	(1783)	(3522)	(4913)	(5957)	(6465)
50	118200	5520	(740)	(3870)	(4913)	(5748)	(6374)	(6679)
70	82429	1934	(2528)	(4764)	(5509)	(6106)	(6553)	(6771)

De getallen tussen haakjes geven een besparing weer. Kosten in dollars

Op basis van de getoonde assumpties wordt stress ulcer profylaxe dus pas kosteneffectief bij een incidentie boven de 2-6%, afhankelijk van de effectiviteit van profylaxe.

Richtlijnen

1. Meet de incidentie van klinisch significante stressulcus bloedingen in de eigen afdeling.
 2. Correctie van het circulerend volume en herstel van adequate circulatie naar de tractus digestivus is een absolute voorwaarde.
 3. Start bij iedere patiënt zo vroeg mogelijk met enterale voeding.
 4. Indien routinematig medicamenteuze SUP wordt gebruikt: reduceer de indicaties voor het gebruik van zuurremmende middelen onder doorgaande monitoring van het optreden van bloedingen.
 5. Mogelijke indicatiegebieden voor stress ulcer profylaxe:
 - Gevonden incidentie bloedingen > 3-6% bij volwassen patiënten met
 - i. Beademing > 48 uur
 - ii. Coagulopathie
 - iii. Septische shock
 - iv. Acuut nierfalen
 - v. Neurotrauma met GCS < 10
 - vi. Brandwonden
 - vii. Multipel trauma (ISS >16)
 - viii. Acuut leverfalen
 - ix. Transplantatiepatiënten
- NB: Een incidentie > 3% duidt mogelijk op onvoldoende vroegtijdige behandeling van shock!
6. Profylaxe blijft dan geïndiceerd tot enterale voeding gerealiseerd is.
 7. De keuze van het middel kan berusten op lokale overwegingen van het ziekenhuis. Sucralfaat is minder effectief dan een H₂-receptorantagonist, maar heeft minder ongewenste neveneffecten. Protonpomp remmers hebben mogelijk ook een plaats.
 8. Vervolg het optreden van klinisch relevante bloedingen uit stress-ulcera, en van infecties na verandering van de standaardbehandeling. Het vervolgen van de maag-pH is niet zinvol.
 9. Patiënten met aangetoond ulcuslijden worden op de gebruikelijke wijze behandeld, waarbij H. pylori eradicaatie eveneens in aanmerking komt.
 10. Het is de moeite waard een kosteneffectiviteitanalyse uit te voeren voor de lokale situatie in het ziekenhuis. Zie voor een uitleg <http://www.ashp.org/bestpractices/tg/stress.pdf>

Literatuur

ASHP Therapeutic Guidelines on stress ulcer prophylaxis. Am J Health-Syst Pharm 1999; 56: 347-79.
<http://www.ashp.org/bestpractices/tg/stress.pdf>

de Bel EE, JI van der Spoel. Ned Tijdschr Geneesk 2000 Apr 1;144(14):680; 680-1

Bell MJ, Keating JP, Ternberg et al. Perforated stress ulcers in infants. J Pediatr Surg 1982;16:998-1002.

Ben-Menachem T, McCarthy BD, Fogel R, Schiffman RM, Patel RV, Zarowitz BJ, et al. Prophylaxis for stress-related gastrointestinal hemorrhage: a cost effectiveness analysis. Crit Care Med 1996;24:338-345

Bobek MB, Arroliga AC. Stress ulcer prophylaxis: the case for a selective approach Stress ulcer prophylaxis: the case for a selective approach. Cleve Clin J Med 1997;64:533-542

Bonten MJ, Gaillard CA, de Leeuw PW, Stobberingh EE. Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia Clin Infect Dis 1997;24:309-319

Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, van der Geest S, Stobberingh EE. Continuous enteral feeding counteracts preventive measures for gastric colonization in intensive care unit patients. Crit Care Med 1994;22:939-944

Cochard JF, Leger A, Pinaquy C et al. Gastrointestinal bleeding in Trauma ICU patients: incidence and risk factors. J Intensive Care 1997;23:S140

Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998;338:791-797

Cook DJ. Stress ulcer prophylaxis: gastrointestinal bleeding and nosocomial pneumonia. Best evidence synthesis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995;210:48-52:48-52

Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses [see comments]. *JAMA* 1996;275:308-314

Cook DJ, Witt LG, Cook RJ, Guyatt GH. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: a meta-analysis *Am J Med* 1991;91:519-527

Cook D, Heyland D, Griffith L, Cook R, Marshall J, Pagliarello J Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *Crit Care Med*. 1999 Dec;27(12):2812-7.

de Fijter CWH, Strack van Schijndel RJM, Thijs LG. Stressulcusprofylaxe op de intensive-careafdeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2519-2522

Devlin JW, Ben-Menachem T, Ulep SK, Peters MJ, Fogel RP, Zarowitz BJ. Stress ulcer prophylaxis in medical ICU patients: annual utilization in relation to the incidence of endoscopically proven stress ulceration. *Ann Pharmacother* 1998;32:869-874

Devlin JW, Claire KS, Dulchavsky SA, Tyburski JG. Impact of trauma stress ulcer prophylaxis guidelines on drug cost and frequency of major gastrointestinal bleeding. *Pharmacotherapy* 1999;19:452-460

Duma S. Prevention of stress ulcers with cimetidine and ranitidine. Comparative studies within the scope of cardiosurgical interventions. *Wien Med Wochenschr* 1986;136:467-472

Eddleston JM, Pearson RC, Holland J, Tooth JA, Vohra A, Doran BH. Prospective endoscopic study of stress erosions and ulcers in critically ill adult patients treated with either sucralfate or placebo. *Crit Care Med* 1994;22:1949-1954

Eddleston JM, Vohra A, Scott P, Tooth JA, Pearson RC, McCloy RF, et al. A comparison of the frequency of stress ulceration and secondary pneumonia in sucralfate- or ranitidine-treated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1991;19:1491-1496

Ephgrave KS, Kleiman-Wexler R, Pfaller M, Booth BM, Reed D, Werkmeister L, et al. Effects of sucralfate vs antacids on gastric pathogens: results of a double-blind clinical trial. *Arch Surg* 1998;133:251-257

Erstad BL, Camamo JM, Miller MJ, Webber AM, Fortune J. Impacting cost and appropriateness of stress ulcer prophylaxis at a university medical center. *Crit Care Med* 1997;25:1678-1684

Freedman MD. Stress ulcer prevention and histamine-2-receptor antagonists: leaps of faith or back to the drawing board? *Crit Care Med* 1999;27:13-14

Geus WP, Lamers CB *Ned Tijdschr Geneesk* 1999 Dec 11;143(50):2514-8

Hanisch EW, Encke A, Naujoks F, Windolf J. A randomized, double-blind trial for stress ulcer prophylaxis shows no evidence of increased pneumonia. *Am J Surg* 1998;176:453-457

Lam NP, Le PD, Crawford SY, Patel S. National survey of stress ulcer prophylaxis. *Crit Care Med* 1999;27:98-103

Lasky MR, Metzler MH, Phillips JO. A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stress ulcers in mechanically ventilated trauma patients. *J Trauma* 1998;44:527-533

Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, Ranney JE. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci* 1997;42:1255-1259

Metz CA, Livingston DH, Smith JS, Larson GM, Wilson TH. Impact of multiple risk factors and ranitidine prophylaxis on the development of stress-related upper gastrointestinal bleeding: a prospective, multicenter, double-blind, randomized trial. The Ranitidine Head Injury Study Group. *Crit Care Med* 1993;21:1844-1849

Morris DL, Markham SJ, Beechey A, Hicks F, Summers K, Lewis P, et al. Ranitidine--bolus or infusion prophylaxis for stress ulcer. *Crit Care Med* 1988;16:229-232

Navab F, Steingrub J. Stress ulcer: is routine prophylaxis necessary? *Am J Gastroenterol* 1995;90:708-712

Noseworthy TW, Shustack A, Johnston RG, Anderson BJ, Konopad E, Grace M. A randomized clinical trial comparing ranitidine and antacids in critically ill patients. *Crit Care Med* 1987;15:817-819

O'Keefe GE, Gentilello LM, Maier RV. Incidence of infectious complications associated with the use of histamine2-receptor antagonists in critically ill trauma patients. *Ann Surg* 1998;227:120-125

Ortiz JE, Sottile FD, Sigel P, Nasraway SA. Gastric colonization as a consequence of stress ulcer prophylaxis: a prospective, randomized trial. *Pharmacotherapy* 1998;18:486-491

Pickworth KK, Falcone RE, Hoogeboom JE, Santanello SA. Occurrence of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: a comparison of sucralfate and ranitidine. *Crit Care Med* 1993;21:1856-1862

Pitimana-aree S, Forrest D, Brown G, Anis A, Wang XH, Dodek P. Implementation of a clinical practice guideline for stress ulcer prophylaxis increases appropriateness and decreases cost of care. *Intensive Care Med* 1998;24:217-223

Raff T, Germann G, Hartmann B. The value of early enteral nutrition in the prophylaxis of stress ulceration in the severely burned patient. *Burns* 1997;23:313-318

Reusser P, Gyr K, Scheidegger D, Buchmann B, Buser M, Zimmerli W. Prospective endoscopic study of stress erosions and ulcers in critically ill neurosurgical patients: current incidence and effect of acid-reducing prophylaxis. *Crit Care Med* 1990;18:270-274

Schumock GT, Lam NP, Winkler SR, Kong SX. Pharmacoeconomic analysis of stress ulcer prophylaxis for critically ill patients. *Pharmacoeconomics* 1996;9:455-465

Simms HH, DeMaria E, McDonald L, Peterson D, Robinson A, Burchard KW. Role of gastric colonization in the development of pneumonia in critically ill trauma patients: results of a prospective randomized trial. *J Trauma* 1991;31:531-6;discussion 536-7

Torres A, El-Ebiary M, Soler N, Monton C, Fabregas N, Hernandez C. Stomach as a source of colonization of the respiratory tract during mechanical ventilation: association with ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 1996;9:1729-1735

Trofe J, Peterson AM. The role of H2-receptor antagonists in the pathogenesis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Pharmacotherapy* 1998;18:808-815

Tryba M. Prevention of stress bleeding with ranitidine or pirenzepine and the risk of pneumonia. *J Clin Anesth* 1988;1:12-20

Tryba M. Research on stress ulcer prophylaxis: wrong questions, wrong answers? *Crit Care Med* 1999;27:16-17

Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs* 1997;54:581-596

Venkatesh B, Townsend S, Boots RJ. Does splanchnic ischemia occur in isolated neurotrauma? A prospective observational study. *Crit Care Med* 1999;27:1175-1180

van der Voort PH, Zandstra DF, van der Hulst RW *Ned Tijdschr Geneesk* 2000 Apr 1;144(14):679-80

Wilmer A, Tack J, Frans E, Dits H, Vanderschueren S, Gevers A, et al. Duodenogastroesophageal reflux and esophageal mucosal injury in mechanically ventilated patients. *Gastroenterology* 1999;116:1293-1299