

SUMMARY

Prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Revision of the 1988 French consensus conference

Experts designated by the *Société de réanimation de langue française* had to audit the 1988 French consensus about upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. In the last decades the incidence of this nosocomial complication has dramatically decreased. A high-risk population has to be defined. H2 antagonists and sucralfate seemed to be more effective than antacids and prostaglandins. Proton pump inhibitors and enteral nutrition could be alternative prophylaxis. The cost-effectiveness ratio wasn't completely defined but implantation of clinical guidelines may reduce costs and limit such treatment for high-risk patients.

Réanim Urgences 2000 ; 9 : 555-60.

© 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

cost-effectiveness ratio / critically ill patients / enteral nutrition / H2 antagonists / *Helicobacter pylori* / proton pump inhibitors / risk factors / sucralfate / upper gastrointestinal bleeding

Prévention des hémorragies digestives hautes de stress en réanimation

Révision de la conférence de consensus de 1988*

B. Raynard¹, B. Bernard², G. Bleichner³, J.Y. Fagon⁴,
pour le comité d'organisation de la révision de la conférence de consensus sur la prévention des hémorragies gastroduodénales de stress de 1988 et le bureau du consensus de la SRLF

Dix ans après la conférence de consensus consacrée à la prévention des hémorragies gastroduodénales de stress, le nombre des travaux publiés sur ce sujet a rendu nécessaire une actualisation du texte de consensus. Cette actualisation a été réalisée après consultations d'experts (*annexe*), sans réunion d'un jury de consensus, et prend la forme d'un texte court faisant suite au texte de 1988 [1]. Le texte final a été validé par un groupe de lecture nommé par la SRLF (*annexe*).

Les études les plus récentes, accompagnées d'une évaluation endoscopique, ont permis de mettre en évidence la présence de lésions œsophagiennes responsables d'hémorragies en réanimation dans un tiers des cas environ (niveau de preuve B2) [2, 3]. Pour cette raison, il semble plus correct d'intituler l'actualisation de la conférence de consensus : « Prévention des hémorragies digestives hautes de stress ».

Quelles sont les hémorragies qu'il faut prévenir ?

Il semble admis que la fréquence des hémorragies hautes de stress a diminué depuis la fin des années 1980, avec une incidence actuelle de 1 à 5 % pour les malades de réanimation (accord d'experts). Ces chiffres sont variables selon le type de recrutement et la définition utilisée pour qualifier l'hémorragie haute. Elles compliquent des lésions muqueuses gastriques mais aussi œsophagiennes et duodénales qui sont le plus souvent présentes dès le deuxième jour d'hospitalisation en réanimation (niveau de preuve C).

Il est important de définir précisément les termes d'« hémorragie cliniquement importante » ou significative puisque ce sont les termes les plus souvent utilisés dans la littérature récente sur le sujet, aussi bien dans les

¹ Service d'hépatogastro-entérologie, hôpital Antoine-Béclère, Clamart ;

² service d'hépatogastro-entérologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris ; ³ service de réanimation, hôpital Victor-Dupouy, Argenteuil ; ⁴ service de réanimation médicale, hôpital Broussais, Paris, France.

* Les textes d'experts sont disponibles sur le site Internet de la SRLF : <http://www.srlf.org>

RÉSUMÉ

Une littérature abondante a permis à un groupe d'experts désignés par la SRLF de réaliser une révision de la conférence de consensus de 1988 sur les hémorragies digestives de stress en réanimation. Cette pathologie nosocomiale de moins en moins fréquente touche les malades de réanimation les plus graves et c'est sur cette population que doit porter la prévention. Les anti-H2 et le sucralfate semblent être les plus efficaces. D'autres alternatives comme les inhibiteurs de la pompe à protons ou la nutrition entérale pourraient être aussi efficaces. Le rapport coût/bénéfice de ces thérapeutiques n'est pas parfaitement défini mais l'utilisation de recommandations de bonnes pratiques au sein de chaque unité de réanimation devrait permettre une réduction des coûts et une limitation de la prophylaxie aux populations à haut risque hémorragique.

Réanim Urgences 2000 ; 9 : 555-60.

© 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

anti-H2 / facteurs de risque / *Helicobacter pylori* / hémorragie digestive haute / inhibiteurs des pompes à protons / nutrition entérale / rapport coût/efficacité / réanimation / sucralfate

études d'incidence que dans les essais prophylactiques. De plus, seules ces hémorragies semblent être associées à un surcoût et une surmortalité hospitalière (niveau de preuve B2). Ce sont elles, et a priori elles seules, qu'il faut prévenir (avis d'experts). Elles sont communément définies par l'association d'une hémorragie clinique visible (hématémèse, méléna, aspiration gastrique de sang rouge ou digéré) et d'au moins un des critères de gravité suivants : diminution de plus de 20 mmHg de la pression artérielle systolique (PAS) ; augmentation de la fréquence cardiaque (FC) de plus de 20/min et diminution de plus de 10 mmHg de la PAS en orthostatisme ; chute de l'hémoglobine de plus de 2 g/dL en moins de 24 heures

avec transfusions de plus de deux culots ; inefficacité transfusionnelle de plus de deux culots globulaires.

Avant 1994, aucune étude n'avait valablement mesuré le poids des différents facteurs de risque suspectés (infection grave, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, état de choc, etc.) d'hémorragie haute de stress chez les malades de réanimation. Une équipe canadienne a publié une étude concernant 2 252 malades de réanimation dont 50 % environ en suite de chirurgie cardiovasculaire [2]. Le score Apache II moyen de cette population était de 21 et la mortalité en réanimation de 9,7 %. Une insuffisance respiratoire définie par une ventilation mécanique d'au moins 48 heures et une coagulopathie définie par un taux de plaquettes < 50 000/mm³ ou un INR > 1,5 ou un TCA > 2,5 fois la normale étaient les deux facteurs de risque indépendants en analyse multivariée avec un risque relatif respectif de 15,6 et 4,3. L'incidence globale d'hémorragie cliniquement évidente était de 8,4 % lorsque les deux facteurs de risque étaient réunis (0,5 % en cas de coagulopathie seule, et 2 % en cas d'insuffisance respiratoire seule). Les auteurs préconisaient donc une prophylaxie en cas de présence d'au moins un des deux facteurs de risque. La même équipe montrait récemment que l'insuffisance rénale, l'absence de nutrition entérale et de prévention par les anti-H2 étaient des facteurs de risque indépendants d'hémorragie chez les malades ventilés [4]. D'autres équipes ont montré que les hémorragies survenaient chez les malades accumulant les facteurs de risque (insuffisance respiratoire, état de choc, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, polytraumatisme avec ISS > 16, traumatisme cérébral, brûlures étendues, séjour en réanimation de plus de sept jours) (*tableau 1*) [5]. Pour cette

raison, une équipe allemande a proposé un score de risque qui comprend des facteurs de risque primaires, secondaires et tertiaires auxquels ils ont attribué un coefficient estimé en fonction du poids du facteur de risque dans l'apparition des hémorragies. La somme des coefficients pour chaque malade permet de calculer un score, et cette équipe propose de donner une prophylaxie à tous les malades ayant un score supérieur ou égal à 10. Ce score a été utilisé par d'autres équipes, hollandaises en particulier, mais n'a pas été validé à grande échelle.

Finalement, la prophylaxie n'est pas indiquée en l'absence de ventilation mécanique prolongée ou de coagulopathie (niveau de preuve C). Une population à haut risque (8 %) est définie par la présence de ces deux critères. Les autres facteurs de risque (hypotension, sepsis, insuffisance hépatique, etc.) ne semblent pas être des facteurs de risque indépendants. Les études futures devraient pouvoir différencier les facteurs de risque des lésions présentes chez 50 à 100 % des malades de réanimation des facteurs de risque hémorragiques survenant chez 0 à 2 % des cas.

L'infection par *Helicobacter pylori* (Hp) est associée à la maladie ulcéreuse gastroduodénale. Chez les malades de réanimation, l'association infection par Hp et hémorragie digestive haute a été suggérée de façon prospective par une seule équipe en utilisant des tests sérologiques qui manquent de sensibilité (niveau de preuve C) [6]. Les arguments indirects en faveur de l'association Hp et hémorragie digestive haute en réanimation sont peu nombreux : la présence d'anticorps anti Hp de type IgA a été identifiée, en analyse multivariée, comme facteur de risque d'hémorragie ; d'autres études n'ont pas retrouvé ce lien. La mise en évidence

d'Hp par histologie ou culture est très souvent négative en cas d'hémorragie active (niveau de preuve B2).

Les études futures devraient tenter de mettre au point des moyens diagnostiques de l'infection par Hp plus fiables chez les malades de réanimation sans ou avec hémorragie active, et d'évaluer l'intérêt de l'éradication de l'Hp dans l'incidence des hémorragies digestives hautes en réanimation.

Les thérapeutiques contrôlant le pH gastrique permettent-elles de prévenir les hémorragies gastroduodénales de stress ?

Les études publiées depuis 1988 ont permis de confirmer l'efficacité des anti-acides dans la prévention des hémorragies digestives en réanimation (niveau de preuve A) sans incidence sur la mortalité. Leur efficacité est comparable à celle des anti-H2 ou du sucralfate pour les hémorragies cliniquement évidentes mais est inférieure à celle des deux autres molécules pour les hémorragies importantes (niveau de preuve A) [7]. Les effets secondaires des anti-acides sont fréquents (troubles du transit, alcalose métabolique, hypermagnésémie) mais sans caractère de gravité (niveau de preuve A). Leur utilisation est associée à une fréquence plus importante de pneumopathies nosocomiales par rapport aux anti-H2 ou au sucralfate (niveau de preuve A). Le rapport coût/bénéfice de leur utilisation n'a pas été évalué.

Les anti-H2 sont fréquemment utilisés en première intention dans la prévention des hémorragies hautes en réanimation. Leur efficacité a été prouvée par la publication d'une vingtaine d'essais contrôlés rando-

misés contre placebo, anti-acides ou sucralfate. Enfin, une méta-analyse récente confirme ces données en montrant la supériorité des anti-H2 contre placebo dans les hémorragies graves [7]. En revanche, cette méta-analyse ne montre pas de différence entre anti-H2 et sucralfate pour les hémorragies cliniquement évidentes et pour les hémorragies graves. Cette dernière donnée est remise en cause par la même équipe qui, dans un large essai randomisé, a comparé ranitidine et sucralfate chez les malades ventilés [3]. Cet essai est en faveur des anti-H2 avec une incidence d'hémorragie grave significativement moins importante (1,7 % contre 3,8 %, $p < 0,005$). Des effets secondaires de la ranitidine sont rarement rapportés dans les études.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont les plus puissants inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique disponibles. Des données expérimentales à partir de modèles animaux d'hémorragie de stress montrent l'efficacité préventive des IPP, en particulier en comparaison aux anti-H2. Six essais cliniques ont utilisé l'oméprazole pour la prévention des hémorragies de stress. Seules trois études sont des essais contrôlés randomisés. Mais une seule concernait une population à haut risque hémorragique et montrait une différence significative en faveur de l'oméprazole pour l'incidence des hémorragies par rapport à la ranitidine (6 % contre 31 %, $p < 0,005$) [8]. Cependant, les deux groupes n'étaient pas complètement comparables puisque le nombre moyen de facteur de risque était de 2,7 dans le groupe ranitidine et 1,9 dans le groupe oméprazole ($p < 0,05$). Les effets secondaires ne sont pas décrits dans ces études en dehors des pneumopathies dont le taux ne semble pas différent entre IPP et anti-H2. Enfin, le coût des hémorragies prévenues n'est pas complètement évalué, mais

on sait que le coût du traitement par les IPP est actuellement élevé en France.

Les prostaglandines jouent un rôle important dans la protection de la muqueuse gastrique contre l'hyperacidité intraluminale. Cependant, le traitement préventif par PGE1 ou par misoprostol ne réduit pas l'incidence des hémorragies de stress en comparaison à un placebo, aux anti-acides ou aux anti-H2. De plus, ces traitements étaient associés à un taux important de complications. Un malade sur quatre traité par misoprostol souffre de diarrhées. Le rapport coût/bénéfice de ces traitements n'a pas été évalué dans les études, mais l'absence d'efficacité évidente et le nombre important d'effets secondaires permettent de ne pas indiquer ce traitement dans la prévention des hémorragies de stress.

Au total, les antiH2 sont les antisécrétoires acides qui ont le meilleur rapport efficacité pour la prévention des hémorragies hautes en réanimation (niveau de preuve A). Les IPP semblent efficaces pour réduire l'incidence des hémorragies graves (niveau de preuve C).

Les études futures devraient définir la place exacte des IPP dans l'arsenal prophylactique de l'ulcère de stress.

D'autres thérapeutiques médicamenteuses ont-elles un effet préventif sur les hémorragies gastroduodénales de stress ?

Le sucralfate est actuellement largement utilisé dans la prévention des hémorragies de stress en réanimation. Son efficacité a été évaluée dans une quinzaine d'essais randomisés dont les résultats ont été réunis dans

plusieurs méta-analyses. Le sucralfate est plus efficace que le placebo et aussi efficace que les anti-H2 ou les anti-acides pour réduire l'incidence des hémorragies digestives en réanimation, mais quand seules les hémorragies importantes sont retenues il n'existe aucune différence entre sucralfate et placebo ou sucralfate et anti-H2 (niveau de preuve A) [7]. Une large étude récente non incluse dans le méta-analyse comparant sucralfate et ranitidine est en faveur des anti-H2 [3]. Les effets secondaires du sucralfate dans ces études (nausées, vomissements) sont peu fréquents et sans caractère de gravité. L'incidence des pneumopathies d'inhalation n'est pas différente entre sucralfate et placebo ou sucralfate et anti-H2. Le rapport coût/bénéfice du sucralfate pourrait être plus favorable que celui des anti-H2 (niveau de preuve B2).

Il existe de nombreux arguments indirects ou reposant sur les études animales pour penser qu'une nutrition entérale continue bien conduite pourrait réduire le risque d'hémorragie digestive haute en réanimation (avis d'experts) [9, 10]. Cependant, aucune étude randomisée contrôlée ne confirme définitivement cette hypothèse. En revanche, la nutrition parentérale exclusive n'aurait pas d'effet préventif (avis d'experts).

Il n'existe pas de preuve formelle de l'association *Helicobacter pylori* et hémorragie et il n'existe donc pas de preuve de la prévention des hémorragies par l'éradication de l'Hp (avis d'experts).

Au total, le sucralfate peut être proposé comme alternative aux anti-H2 (niveau de preuve A). La nutrition à elle seule pourrait prévenir les hémorragies digestives hautes de stress (avis d'experts).

Les études futures devraient mesurer le rapport coût/bénéfice/risque du sucralfate par rapport aux anti-H2 et

aux IPP. Elles devraient définir la place de la nutrition entérale dans la prévention isolément ou en association aux médicaments.

Quels sont les risques de ces thérapeutiques à visée préventive ?

La prévention des hémorragies de stress est un facteur de risque indépendant d'infection nosocomiale en réanimation avec un risque relatif évalué à 1,38 (niveau de preuve B1). De plus, il existe de nombreuses données en faveur du rôle joué par l'estomac dans la genèse des pneumopathies nosocomiales : plusieurs études ont montré la concordance bactériologique entre les prélèvements gastriques et trachéobronchiques chez les

malades de réanimation ; les pneumopathies à bacille à Gram négatif tardives sous ventilation mécanique surviennent alors qu'il existe déjà une colonisation gastrique au même germe ; la réduction de la colonisation gastrique entraîne dans certaines études une réduction de l'incidence des pneumopathies. Cependant, d'autres arguments vont à l'encontre de cette hypothèse : plusieurs études n'ont pas retrouvé de similitude entre la flore gastrique et les germes responsables des pneumopathies [11] ; une décontamination sélective de l'oropharynx et de la trachée est suffisante pour certains, pour réduire l'incidence des pneumopathies sous ventilation mécanique. Une méta-analyse récente montrait une incidence des pneumopathies significativement plus basse avec le sucralfate comparé aux anti-acides ou aux anti-H2 (tableau II) [7]. Dans l'étude, la plus récente comparant le sucralfate et les anti-H2, la différence reste significative pour les pneumopathies prouvées (par la bactériologie) mais n'existe pas pour les pneumopathies suspectées ou probables [3]. Une autre revue de la littérature retrouve huit études sur 13 concluant à l'absence de bénéfice du sucralfate par rapport aux anti-acides ou aux anti-H2 pour diminuer le risque de pneumopathie nosocomiale au cours de la prévention des hémorragies de stress [11]. Dans un essai contrôlé randomisé contre la ranitidine, l'oméprazole n'entraînait pas de risque supplémentaire de pneumopathie nosocomiale [8].

Au total, il apparaît que la prévention des hémorragies de stress par réduction de la sécrétion acide gastrique participe à la pullulation bactérienne gastrique qui est un des facteurs de risque des pneumopathies nosocomiales (niveau de preuve C). L'incidence des pneumopathies nosocomiales est augmentée au cours de la

Tableau I. Score de risque hémorragique d'après Tryba M, et al. [5].

<i>Facteurs de risque primaires</i>	
Antécédent ulcéreux	20
Créatinine > 600 µmol/L	15
Sepsis grave	10
ISS > 18	10
Choc cardiogénique	10
Pancréatite aiguë	10
Créatinine 300–600 µmol/L	07
Insuffisance respiratoire	07
<i>Facteurs de risque secondaires</i>	
Coagulopathie	05
Transfusion > 4 CG < 24 heures	05
Âge > 65 ans	05
Hb < 6 g/dl > 24 heures	03
PAS < 100 > 1 heure > x1/j	03
PAS > 200	03
Héparinothérapie	03
<i>Facteurs de risque tertiaires</i>	
Laparotomie > 1	02
Thoracotomie > 1	02
Choc septique	02
Choc hypovolémique	02
Corticoides	02
Ileus	02
Traumatisme cérébral	02

Tableau II. Risque relatif de pneumopathie nosocomiale au cours des essais randomisés contrôlés sur la prévention des hémorragies de stress d'après Cook DJ, et al. [7].

Comparaisons	Nombre d'études	Risque relatif (IC 95 %)
Anti-H2 contre placebo	8	1,25 (0,78–2,00)
Anti-H2 contre anti-acides	3	1,01 (0,65–1,57)
Sucralfate contre placebo	2	2,11 (0,82–5,44)
Sucralfate contre anti-acides	6	0,80 (0,56–1,15)
Sucralfate contre anti-H2	11	0,78 (0,60–1,01)

prévention quel que soit le médicament utilisé mais il existe certains arguments suggérant que l'utilisation du sucralfate réduit cette sur-incidence (niveau de preuve A).

Les autres effets secondaires sont peu fréquents et rarement graves sauf les diarrhées sous prostaglandines. Cependant, les problèmes d'obstruction de sonde d'alimentation entérale avec le sucralfate ou les anti-acides, ou la formation de bézoards gastriques peuvent interférer sur le déroulement d'une nutrition entérale (avis d'experts).

Les études futures devraient comparer les risques des différentes thérapeutiques efficaces (sucralfate, anti-H2, IPP, nutrition entérale). Elles devraient mesurer le surcoût lié aux pneumopathies nosocomiales dans la prévention des hémorragies des stress.

bénéfice du sucralfate 6,5 fois meilleur que celui de la ranitidine [12]. Les autres thérapeutiques n'ont pas été évaluées dans cette étude. De plus, des études d'impact ont montré l'intérêt financier d'une rationalisation des prescriptions sans mettre en évidence de réduction de coût du traitement lui-même [13, 14]. En France, en milieu hospitalier, le coût de 4 g de sucralfate par voie entérale par jour est 1,5 fois inférieur à 20 mg d'oméprazole par voie entérale, trois fois inférieur à 150 mg de ranitidine intraveineuse et cinq fois inférieur à 40 mg d'oméprazole intraveineux.

Les études futures devraient évaluer le bénéfice clinique et économique de recommandations basées sur une définition précise des populations à

risque. Elles devraient mesurer le rapport bénéfice/risque/coût de toutes les thérapeutiques utilisées dans la prévention des hémorragies de stress. ■

Références

- 1 Procédures de révision des recommandations. Réanim Urgences 1998 ; 8 : 357-9.
- 2 Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. N Engl J Med 1994 ; 330 : 377-81.
- 3 Cook DJ, 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. N Engl J Med 1998 ; 338 : 791-7.
- 4 Cook DJ, 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 ; 27 : 2812-7.
- 5 Tryba M, Huchzermeyer H, Torok M, Zenz M, Pahlow J. Single-drug and combined medication with cimetidine, antacids and pirenzepine in the prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding. Hepatogastroenterology 1983 ; 30 : 154-7.
- 6 Ellison RT, Perez-Perez G, Welsh CH, Blaser MJ, Riester KA, Cross AS, et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in intensive care unit patients: role of *helicobacter pylori*. Crit Care Med 1996 ; 24 : 1974-81.

Quel est le rapport coût/efficacité de ces thérapeutiques ?

L'évaluation du rapport coût/bénéfice des traitements préventifs des hémorragies de stress n'est possible qu'après définition précise des populations à haut risque et des hémorragies cliniquement significatives, ce qui n'est pas le cas dans la plupart des études. Une étude de simulation prenant en compte le risque donné d'une population et le but recherché, c'est-à-dire l'importance de la réduction d'incidence, a montré un rapport coût/

Annexe.

Liste des experts participant à la révision de la conférence de consensus sur la prévention des hémorragies digestives hautes de stress :

B. Allenet, faculté de pharmacie, Lille
 J.F. Bergmann, service de médecine interne A, hôpital Lariboisière, Paris
 M.A. Bigard, service d'hépatogastro-entérologie, CHU de Nancy, Nancy
 D. Lamarque, service d'hépatogastro-entérologie, hôpital Henri-Mondor, Créteil
 T. Lebrun, Cresge-Labores, Ura CNRS 362, université catholique, Lille
 X. Lenne, Cresge-Labores, Ura CNRS 362, université catholique, Lille
 B. Misset, service de réanimation polyvalente, hôpital Saint-Joseph, Paris
 G. Offenstadt, service de réanimation médicale, hôpital Saint-Antoine, Paris
 D. Rigaud, service d'hépatogastro-entérologie et nutrition, groupe hospitalier Bichat-Claude-Bernard, Paris.

Membres du comité d'organisation ayant participé à l'expertise :

J.Y. Fagon, service de réanimation médicale, hôpital Broussais, Paris
 B. Bernard, service d'hépatogastro-entérologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris
 G. Bleichner, service de réanimation, hôpital Victor-Dupouy, Argenteuil
 B. Raynard, service d'hépatogastro-entérologie, hôpital Antoine-Béclère, Clamart.

- 7 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. *J Am Med Assoc* 1996 ; 275 : 308-14.
- 8 Levy MJ, Seeling CB, Robinson NJ, Ranney JE. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci* 1997 ; 42 : 1255-9.
- 9 Pingleton SK, Hadzima SK. Enteral alimentation and gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1983 ; 11 : 13-6.
- 10 Raff T, Germann G, Hartmann B. The value of early enteral nutrition in the prophylaxis of stress ulceration in severely burned patients. *Burns* 197 ; 23 : 313-8.
- 11 Bonten MJM, 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 : 309-19.
- 12 Ben-Menachen 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 : 338-45.
- 13 Schumock GT, Lam NP, Winckler SR, Kong SX. Pharmacoeconomic analysis of stress ulcer prophylaxis for critically ill patients. *Pharmacoeconomics* 1996 ; 9 : 455-65.
- 14 Pitimana-Aree S, Forrest D, Brown G, Anis A, Wang XH, Dodeh P. Implementation of a clinical practice guideline for stress ulcer prophylaxis increases appropriateness and decreases cost of care. *Crit Care Med* 1998 ; 24 : 217-23.