

## 단일 3차 의료기관에서 수집한 약물 유해반응의 양상 분석

<sup>1</sup>연세대학교 의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>세브란스 지역약물감시센터

김명현<sup>1</sup> · 정한영<sup>1</sup> · 손명균<sup>1</sup> · 김성은<sup>2</sup> · 이용원<sup>1,2</sup> · 박중원<sup>1,2</sup> · 홍천수<sup>1,2</sup>

### Clinical Features of Adverse Drug Reactions in a Tertiary Care Hospital in Korea

Myung Hyun Kim<sup>1</sup>, Han Young Jung<sup>1</sup>, Myung Kyooh Sohn<sup>1</sup>, Sung-Eun Kim<sup>2</sup>, Yong Won Lee<sup>1,2</sup>, Jung-Won Park<sup>1,2</sup> and Chein-Soo Hong<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Severance Regional Pharmacovigilance Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Clinical features of adverse drug reactions (ADR) are different and the incidence is increasing. However, there have been only a few data on the clinical features of ADR in Korea.

**Method:** We prospectively collected ADR cases at Severance Hospital between October 2003 and April 2006, analyzed the clinical features.

**Result:** Three hundred and fifty-seven ADR cases were reported. The most common causative drugs were radiocontrast media and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), followed by anticonvulsants, such as lamotrigine, carbamazepine, theophyllines and cephalosporins. Most of the causative radiocontrast media were nonionic, low molecular

and iodinated. The leading clinical features were skin eruptions and urticaria. Nine cases of serious ADR were induced by general medication, including 1 case of mortality due to allopurinol-induced toxic epidermal necrolysis. ADR cases induced by contrast media were 245.

**Conclusion:** The most common causative drugs which induced adverse drug reactions were NSAIDs and radiocontrast media. The leading clinical features were skin eruptions and urticaria. Among radiocontrast media, nonionic low molecular iodinated contrast media mainly induced adverse drug reactions. Further epidemiologic studies will validate our study and help reveal the incidence of ADR in Korea. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2008;28:35-39)

**Key words:** Adverse drug reaction, NSAID, Radiocontrast media

## 서 론

약물의 사용량이 증가함에 따라 약물 유해반응(adverse drug reaction)의 심각성 및 경제적 손실(의 증가)로 인해 약물 유해반응에 대한 관심이 증가하고 있다. 1960년대에 Thalio-mide에 의한 해표기형이 비극은 심각한 약물 유해반응이 초래할 수 있는 재앙을 단적으로 보여 준다. 약물 유해반응은 진단, 치료 및 예방 목적으로 투여하는 용량에서 발생하는, 의도하지 않은 해로운 반응들 중 투여약제와의 인과관계가 있는 경우를 말한다. 약물 유해반응은 다양한 임상양상으로 나타난다. 이러한 약물 유해반응의 기전은 크게 네 가지, 즉

용량 관련성(type A, dose-related), 용량 비관련성(type B, non-dose-related), 용량-시간 관련성(type C, dose-related & time-related) 및 시간 관련성(type D, time-related)으로 나뉜다.<sup>1)</sup> 용량 관련성은 기대 이상의 치료 효과를 나타내는 것으로 설포닐 유리아 사용에 의한 저혈당이 그 예가 되며, 예측이 가능하고 치사율이 낮은 편이다. 반면에 용량 비관련성은 알레르기 혹은 특이반응(idiosyncrasy) 등의 형태로 나타나며 예측이 불가능하고 빈도가 낮으며 치사율이 높다. 용량 시간 관련성은 만성적인 형태로 나타나며 스테로이드 제제 사용에 의한 시상하부 뇌하수체 부신축의 억제에 그 예가 되며 투여 시간과 축적 용량에 비례하는 경우가 많다. 시간 관련성은 지연된 반응의 형태로 나타나며 발암이나 기형 유발작용으로 나타난다.

미국의 경우, 1966년부터 1996년까지 보고된 39개의 전형적인 약물 유해반응 연구들을 meta-analysis한 보고에 의하면, 약물 유해반응에 의한 사망률은 0.32%로 나타났으며, 이는 미국인의 사망원인 중 6번째에 해당하며 약물 유해반응이 임상적으로 매우 중요함을 시사한다.<sup>2)</sup> 한편 약물 유해반응의

본 논문은 식품의약품안전청 주관 "지역약물감시센터 운영모델 확대 적용 연구" (과제번호: 07072의약안213)의 연구비 지원을 받았다.

책임저자: 홍천수, 서울시 서대문구 성산로 250번지  
연세대학교 의과대학 내과학교실, 우: 120-752

Tel: 02) 2228-1930, Fax: 02) 361-6884

E-mail: cshong@yuhs.ac

접수: 2007년 10월 24일, 통과: 2008년 3월 7일

원인 약물에 대한 대규모 연구에서 원인 약물의 빈도는 혈관 조영제, 진통제(NSAIDs), 항생제, 안정제, 심혈관약, 항응고제, 항정신병제의 순으로 나타났다.<sup>3,4)</sup> 국내에도 약물 이상 반응의 보고가 증가하고 있으나 발생률 및 임상적인 특성에 관한 보고가 저조하여, 저자들은 약물 유해반응에 대한 기초 연구로 단일 3차 의료기관에서 지난 3년간에 발생한 약물 유해반응 중 의료인이 자발적으로 보고한 사례를 대상으로 약물 유해반응의 원인 약물 및 임상양상을 분석하였다.

**대상 및 방법**

2003년 10월부터 2006년 4월까지 전향적으로 세브란스병원 외래 및 입원환자 중 약물 유해반응을 수집하였다. 총 357명의 환자에서 약물 유해반응을 수집하였다. 약물 유해반응이 의심되는 경우, 원내 약물부작용 감시위원회에 즉시 보고하도록 하였고, 해당 주치의에게 환자 이름과 나이, 위치, 발생 시기, 주증상, 의심되는 약물을 기입하는 간단한 보고서를 작성토록 한 후, 감시위원회 산하 전문인력이 의무기록을 검토하여 문진, 병력 및 신체 검사, 관련된 증상, 원인으로 의심되는 약물, 병용 약물, 알레르기 질환의 동반 유무, 아토피 유무, 약물 알레르기의 과거력을 기록하여 위원회의 평가회의에 회부하였다. 약물 유해반응의 임상양상은 침범 장기에 따라서 피부, 호흡기, 혈액계, 소화기, 간, 신장, 심혈관계, 신경계, 여러 장기를 동시에 침범하는 경우로 세분하여 표기토록 하였다. 간독성은 AST 또는 ALT 치가 정상치보다 2배 이상 증가한 경우에 있다고 하였다. 보고, 검토 후 평가 의뢰된 약물 유해반응을 2가지 인과관계 평가기준(Naranjo 및, WHO-Uppsala Monitoring Centre 기준)으로 평가하여 확실함(certain) 및 상당히 확실함(probable/likely)에 해당하는 경우를 대상으로 임상양상을 분석하였다. 원내 약물 부작용 감시위원회의 인과관계 평가는 보고자료의 검토 및 1차 평가 후 최종평가의 순서로 진행하였다. 심각한 약물 유해반응은 환자가 사망한 경우, 생명이 위협하였던 경우, 입원 치료가 필요하거나 재원 일자의 연장이 필요한 경우, 영구적인 장애가 발생한 경우, 선천적 결함이 유발된 경우, 의학적으로 주요한 이벤트가 있는 경우 등을 포함하였다.

**결 과**

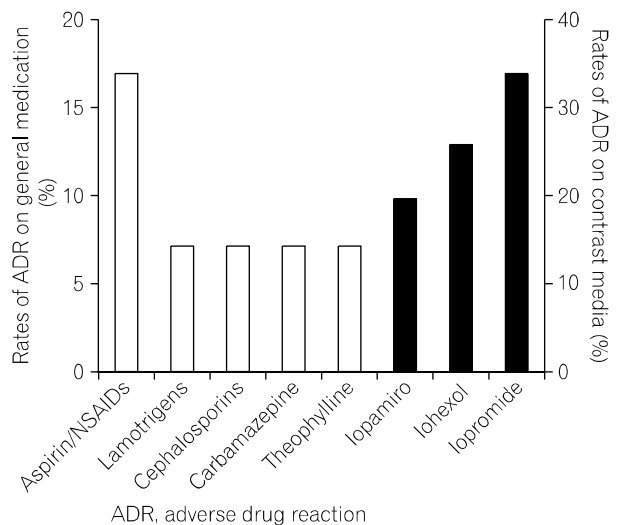
**1. 일반약제 약물 유해반응**

상기 기간 중 약물 유해반응으로 등록된 경우는 357건이었다. 이 중 일반약제에 대한 약물 유해반응으로 등록된 경우는 112건, 조영제에 대한 유해반응은 245건이었다. 일반약제에 대한 약물 유해반응을 나타낸 112명의 환자 중 남자는

36명(32.1%, 평균나이: 55.1±20.1세), 여자는 76명(67.9%, 평균나이: 50.4±18.3세)이었고, 입원환자는 35명(31.3%), 외래환자는 77명(68.7%)이었다(Table 1). 일반약제 중 약물 유해반응을 일으킨 가장 흔한 약제는 비스테로이드성 항염제 (NSAIDs)로서 일반약물 투여와 관련된 112건 중 19건(16.9%, 패치류 9건, 경구약제 10건)을 차지했다. 그 다음으로 lamotrigine (7.1%), carbamazepine (7.1%), theophylline계열 (7.1%), cephalosporin 항생제가 각각 8건(7.1%) 보고되었다(Fig. 1). 일반약제 유해반응과 관련된 흔한 임상증상으로는 피부발진 및 두드러기가 60건(53.6%), 소화기계 증상이 19건(16.9%)이며, 패치 형태로 투여한 경우에는 습진 및 접촉성 피부염 형태로도 나타났다. 심각한 유해반응은 총 9예에서 발생하였으며, 이 중 스티븐스-존슨 증후군 1예 및 독성 표피 괴사증(TEN)으로 인한 사망 1예는 모두 allopurinol 투여 환자에서 보고되었고 아나필락시스 4예, 심각한 간독성이 3예가 보고되었다(Table 2). 일반 약제 유해반응을 나타낸 환자 중 동반 알레르기 질환이 있는 경우는 31명(27.7%)으로서 그 빈도는 기관지 천식 20명(17.9%), 알레르기 비염 8명(7.2%), 약물 알레르기 2명(1.8%), 두드러기 2명(1.8%), 알레르기 습진 1명(0.9%), 기타 2명

**Table 1.** Demographic data of the study subjects

Characteristics	Total	General medication	Contrast media
N (case)	357	112	245
M/F	169/188	36/76	133/112
Mean age (yrs)	51.71±16.61	55.1±20.1	51.3±15.1
(M/F)	/51.28±15.81	/50.4±18.3	/51.9±13.9



**Fig. 1.** Frequencies of drugs that caused adverse drug reaction among general medication and contrast media.

(1.8%)순이었다(Table 2).

## 2. 조영제 유해반응

조영제 유해반응이 있었던 245명의 환자 중 남자는 133명(54.3%, 평균나이: 51.3±15.1세), 여자는 112명(45.7%, 평균나이: 51.9±13.9세) 이었다(Table 1). 조영제와 관련된 약물 유해반응은 총 245건이었으며 이들은 주로 iopromide (83건), iohexol (63건) 및 iopamiro (48건) 등 비이온성 저분자량 요오드화 조영제를 사용 중에 발생하였다(Fig. 1). MRI 조영제인 gadolinium제제에서는 부작용의 발생이 적어 단 1예(magnevist 1건)만 보고되었다. 조영제 투여와 관련하여 196예(80.0%)에서 두드러기 및 피부발진이 보고되었고, 소화기계 증상 25건(10.2%), 아나필락시스 13건(5.3%) 및 중증 이상의 혈관부종이 3건(0.6%) 보고되었으나 사망한 경우는 없었다(Table 2). 조영제 부작용의 과거력이 조사되어 적절한 전처치를 시행

한 27예(11.0%)의 경우, 피부발진 발생이 발생한 1예 외에는 부작용이 발생하지 않았다. 조영제 사용 중 혹은 사용 후 약물 유해반응이 나타난 환자는 조영제 투여 중단 및 항히스타민제 투여, 스테로이드 정주 및 생리 식염수 정주를 통한 치료를 받고 회복되었다.

## 고찰

최근에 meta-analysis를 통해 연구한 결과를 보면 종합병원에 약물 유해반응으로 입원하는 경우를 2.4~3.6%로 보고하고 있고,<sup>5)</sup> 2000년에 프랑스에서 Pouyanne 등이 발표한 것에 따르면 3.1%에 이르며<sup>6)</sup> 영국에서의 보고에 따르면 약물 유해반응은 6.5%에 달한다고 한다.<sup>7)</sup>

본 연구는 357건의 약물 유해반응을 확인하였으며, 그 중 일반약제 유해반응은 112건이었다. 일반약제 유해반응의 원인 약물로는 NSAIDs가 가장 많았고, lamotrigine, carbamazepine, theophylline, 그리고 cephalosporin 항생제 순이었다. 이는 유해 반응의 원인 약물로 NSAIDs류의 진통제, 항생제, 안정제 등의 순으로 보고한 외국의 연구들과 유사한 성격이나 치명적인 부작용과 관련이 많은 와파린, 아스피린, 등의 혈전용해제 및 항응고제에 대한 반응들에 대한 보고가 거의 없는 것은 보고상의 문제일 것으로 생각한다.<sup>3,4)</sup> 최근 국내 3차 타기관에서의 약물 유해반응의 원인 약물에 대한 연구에서도 본 연구와 유사한 결과를 보였다. 원인 약물로 가장 흔한 것은 NSAID 및 항생제였고, 피부 유해 반응이 가장 흔한 증상이었다.<sup>8)</sup> 외국과의 차이점중의 하나는 해열 진통제 유해반응중에 피부 접촉용 패치 제품에 의한 약물 유해반응의 빈도가 높았는데, 이는 한국의 독특한 해열진통제 패치 제품의 사용 빈도가 높음을 반영한 것으로 생각되었다. 약물 유해반응의 임상양상은 피부 유해반응이 가장 많았고 그 외 오심, 구토 등의 위장관 증상이 뒤를 이었다. 조영제 유해반응은 245명이었으며 조영제 중 비이온성 저분자량 요오드화 조영제에서 유해반응이 더 많이 나타남을 관찰할 수 있었다. 조영제 사용 후 나타나는 유해반응 역시 피부 유해반응이 가장 많았고, 구토 증상과 아나필락시스가 뒤를 이었다. 전체적으로 볼 때, 본 연구에서의 약물 유해반응의 종류는 4가지 유형 중에서 용량 관련성(type A) 및 용량 비관련성(type B)의 형태가 대부분을 차지하였다. 용량-시간 관련성(type C) 및 시간 관련성(type D) 형태의 유해반응은 그 발현 시기가 상당히 지연되어 나타나므로 본 연구에서 조사하는 데에는 한계가 있었다. 한편 본 연구는 입원 및 외래 환자들을 모두 포함한 것이나, 약물 유해반응을 주소로 입원한 환자를 추정하기가 어려웠는데, 이는 의료진이 실제 발생한 모든 유해반응을 보고하지 않고, 일부만 보고하였을 가능성이 극히 높다. 일반

**Table 2.** Clinical manifestations and proportion of adverse drug reaction

Clinical manifestation	General medication [N (%)]	Contrast media [N (%)]
Skin eruption, Urticaria	60 (53.6)	177 (72.2)
Nausea, vomiting, GI trouble	19 (16.9)	24 (10.0)
Anaphylaxis/ anaphylactoid reaction	4 (3.6)	13 (5.3)
Angioedema	4 (3.6)	2 (0.4)
Hepatotoxicity	3 (2.7)	
Insomnia	3 (2.7)	
Dizziness	3 (2.7)	8 (3.5)
Headache	3 (2.7)	2 (0.4)
Cough		2 (0.4)
Paresthesia of tongue	3 (2.7)	
Fever	2 (1.8)	4 (1.8)
Hirsutism, alopecia	2 (1.8)	
Weight gain	2 (1.8)	
Stevens-Johnson Syndrome	1 (0.9)	
Toxic epidermal necrolysis	1 (0.9)	
Lactation	1 (0.9)	
Myalgia	1 (0.9)	
Diarrhea		2 (0.4)
Peripheral neuritis		2 (0.4)
Facial discoloration		2 (0.4)
Bullae formation		1 (0.2)
Tremor		1 (0.2)
Dysarthria		1 (0.2)
Hearing loss		1 (0.2)
Bloodshot eye		1 (0.2)
Chest pain		1 (0.2)
Palpitation		1 (0.2)
Total	112 (100)	245 (100)

적으로 자발적 약물 부작용 시스템으로 전체 발생한 약물 부작용의 10% 내외가 수집되는 것으로 알려져 있다. 특히 본 프로그램은 세브란스 병원에서는 시도된 지 얼마 되지 않아 의료진의 인식이 미흡한 상태였다. 따라서 이러한 제한점에 의하여 약물 유해반응의 발생률 및 입원율을 구하는 것은 가능하지 않았으며, 전체 약물 유해반응 중 원인 약물의 빈도 및 임상양상의 분석에 주력하였다.

약물 유해반응이 나타났을 경우 그 원인 분석 못지 않게 중요한 것이 신속한 치료 계획을 세우는 것이다. 본 기관에서 약물 유해반응이 나타난 환자들은 약물 투약 중단 및 항히스타민제 투여와 경우에 따른 스테로이드 정주 치료를 받았고 대부분 속히 회복되었다. 유해반응이 나타났을 경우 가장 중요하고도 효과적인 방법은 영향을 끼치는 약물의 투여 중단과 교차반응의 위험성이 없는 안전한 대체 약제의 사용이다. 유해반응에 대한 추가적인 치료는 대개 대증적이고 보조적이며, 스테로이드 도포 및 항히스타민 제제의 경구 투여가 피부증상의 완화를 가져올 수 있다. 심각한 유해반응의 경우 스테로이드의 전신적 투여가 심한 환자에서 과민반응의 회복을 촉진할 수 있으나 이차 감염의 위험을 높일 수 있으므로 주의가 필요하다. 스티븐스-존슨 증후군과 독성표피 괴사증 등의 심각한 약물 유해반응은 추가적인 집중 치료가 필요하다.<sup>9)</sup> 약물의 중단 혹은 안전한 대체 약제 투여 이후에도 임상 경과에 대한 세심한 감독이 필요하며, 이는 보고된 유해사례와 약제간의 원인 인과관계 평가에 매우 중요하다. 같은 환자에서도 증상에 따른 회복 기간이 다르다. 예를 들면 두드러기 증상은 투약중지 수 시간 후에도 소실되지만 피부의 건선반응은 회복되는데 수 주가 걸릴 수 있으며, 재투여 시기에 신중을 기하는 것이 필요하다. 유해반응이 약물의 용량과 관련된 A형 반응일 경우에는 약물의 우선적 투여 중단보다는 투여량의 감량도 고려할 수 있다. 이러한 경우 위와 같이 동일한 약물의 재투여시 소량부터 시작하여 투여량의 증가를 시도할 수 있다.<sup>1)</sup>

방사선 조영제에 의한 유해반응은 과거 이온성(고삼투압성) 조영제를 사용하였을 때에는 흔히 나타났으나 비이온성(저삼투압성) 조영제를 사용하게 된 이후로는 드물게 나타나는 것으로 알려져 있다. 비이온성 단량체인 저삼투압성 조영제는 삼투압이 480~690 mOsm/kg로 비교적 낮아 부작용이 훨씬 적다 Bush와 Swanson은 고삼투압성 조영제의 의한 약물 유해반응을 0.06~0.4%로 보고하였고, 저삼투압성 조영제에 의한 위험성은 고삼투압성 조영제의 약 1/5 정도인 것으로 보고하였다.<sup>10)</sup> 이번 조사에서 보면 거의 대부분의 혈관 조영술시 비이온성 저삼투압성 조영제를 사용하고 있었다. 그럼에도 불구하고 이번 연구에서 보듯이 비이온성 저삼투압성 조영제에 의한 유해반응도 현재 매우 심각함을 알 수 있었

다. 조영제에 의한 유해반응은 투여 용량과 관계가 있는 화학독성 반응과, 용량과 무관하여 예측이 힘든 아나필락시스양 반응의 두 가지로 크게 나뉜다. 국내에서도 비이온성 조영제인 iopromide의 정맥 주사 후 아나필락시스양 반응에 의한 심정지로 심폐소생술을 실시한 환자의 예가 보고된 바 있다.<sup>11)</sup> 조영제 투여에 대한 전신 증상이 생기기 쉬운 위험인자로는 이전의 방사선 조영제에 대한 부작용 병력, 아토피, 천식, 심한 관상동맥질환, 노인, 여자, 다량의 조영제 주입 등이 있다.<sup>12)</sup> 아나필락시스양 반응은 prednisone 및 항히스타민제 전처치를 통해 예방할 수 있다. 본 연구에서는 245건의 조영제 유해반응 중 5.3%가 아나필락시스양 반응이었고, 여전히 비이온성 조영제의 사용에도 세심한 주의가 필요함을 알 수 있었다.

본 연구는 약물 유해반응의 원인 약물 및 세부적인 임상증상을 세밀히 보고하였으나 전반적인 약물 유해반응의 발생률을 구하는 것이 어려웠는데, 이는 통합적인 유해반응 보고 체계 확립 미비에 기인한 점이 크다. 자발적 보고 시스템 자료의 문제점으로 낮은 보고율, 대조군이 없다는 것, 정확한 발생률 파악이 힘든 것, 보고 시간의 지연, 보고 자료의 불완전성을 들 수 있다. 전산 자동화 시스템을 통한 약물유해 반응에 대한 검사로 1991년 Classen 등은 약물 유해반응의 발생률을 전체 입원환자의 1.8%로 보고하였다.<sup>13)</sup> 현재 본원에서는 이러한 전산 자동화 시스템 도입의 필요성으로 인해 2년 전부터 통합의료정보 시스템을 통해 약물 유해반응의 보고가 이루어지고 있으며 이러한 시스템이 간과하기 쉬운 유해반응 발생을 감지하는데 많은 도움이 되리라 생각한다. 이러한 시스템의 사용의 확산으로 인해 국내의 약물 유해반응에 대한 역학 조사가 지속적으로 이뤄질 경우 추후 약물 유해반응의 예측 및 진단이 용이해지고 더욱 빠른 치료를 가능케 할 수 있으리라 생각한다.

## 결 론

저자는 2003년 10월부터 2006년 4월까지 세브란스병원 외래 및 입원환자에서 발생한 것으로 보고된 약물 유해반응의 원인약물 및 임상양상을 분석하였다. 약물 유해반응으로 보고된 증례는 총 357건이었으며, 이 중 일반약제에 의한 경우는 112건, 조영제에 대한 경우는 245건이었다. 일반약제 112건 중 약물 유해반응을 일으키는 가장 흔한 약제는 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)였다. 조영제 사용과 관련된 약물 유해반응은 비이온성 저분자량 요오드화 조영제에서 흔하게 발생하였고, 이는 사용된 조영제의 절대 다수가 비이온성 저분자량 조영제임에 기인하였다. 가장 흔한 임상증상은 피부 발진과 두드러기였다. 전산 자동화 시스템을 이용한 통합의

료정보 체계를 통한 약물 유해반응의 보고가 간과하기 쉬운 유해반응 발생의 감지 및 진단, 치료, 그리고 예방에 많은 도움이 되리라 생각한다.

## 참 고 문 헌

- 1) Ralph E, Jeffery KA. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-9
- 2) Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5
- 3) Brennan TA, Leape LL, Laird N. The nature of adverse events in hospitalized patients. The results of the Harvard medical practice study II. *N Engl J Med* 1991;324:377-84
- 4) Thomas EJ, Studdert DM, Burstin HR. Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. *Med Care* 2000;38:261-71
- 5) Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG, Sansom LN. Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. *Med J Aust* 1998;168:405-8
- 6) Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bgaud B. Admissions to hospital caused by adverse reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000;320:1036
- 7) Hallas J, Haghfelt T, Gram LF, Grodum E, Damsbo N. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med* 1991;228:83-90
- 8) Choi JH, Shin YS, Suh CH, Nahm DH, Park HS. The frequency of adverse drug reactions in a tertiary care hospital in Korea. *Korean Journal of Medicine* 2004;67:290-6
- 9) Mara AR, Adrian MC. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician* 2003;68:1781-90.
- 10) Bush WH, Swanson DP. Radiocontrast. *Immunol Allergy Clin North Am* 1995;15:597-612
- 11) Choi IS, Park SC, Part CM, Cho SH, Myeoung BH. A case of anaphylactoid reaction to nonionic radiocontrast media iopromide (Ultravist<sup>®</sup>). *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2001;21:668-72
- 12) DeSwarte RD, Patterson R: Drug allergy, In Patterson R (ed.): *Allergic Diseases*. 5th ed. p 317-412, Lippincott Co., Philadelphia, 1997
- 13) Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991;266:2847-51