

Früherfassung und Bestimmung der Häufigkeit von Nebenwirkungen im Spital durch intensives (komprehensives) Drug Monitoring

R. Hoigné¹, Ch. Streit, Denise Güteryüz, F. Stocker, Antoinette Lépine, P. Stucki

Medizinische Abteilung des Zieglerspitals und Medizinische Abteilung des Anna-Seiler-Hauses, Inselspital, Bern

Der zeitgemässe Stil der Medizin hat das frühere «primum nihil nocere» in manchen Bereichen aufgegeben und das Abwägen des Nutzens im Verhältnis zu Risiko und Aufwand in den Vordergrund gestellt [4]. Dieses neue Konzept ist aber nur unter der Voraussetzung realisierbar, dass wir Wirkungen und Nebenwirkungen der Medikamente in qualitativer wie in quantitativer Hinsicht kennen.

Vor allem seit der Mitte der sechziger Jahre sind Bestrebungen verwirklicht worden, die Medikamente im Rahmen ihrer üblichen Anwendung, das heisst nach ihrer Einführung auf dem Markt, genauer zu erfassen: ihre Wirkungen, aber vor allem auch ihre Nebenwirkungen [1, 3, 9, 11, 13].

Seit 1970 haben wir eine Methode von intensivem (komprehensivem) Spital Drug Monitoring entwickelt, um diesem Ziel näherzukommen [4, 5, 6, 7, 9, 12]. In den internmedizinischen Abteilungen zweier Berner Lehrspitäler, des Zieglerspitals und des Anna-Seiler-Hauses im Inselspital, werden bei allen Patienten alle unerwünschten Erscheinungen, welche durch Medikamente verursacht sein könnten, systematisch registriert. Ebenso werden alle Medikamentexpositionen festgehalten.

Wir möchten Ihnen nun einige Resultate mitteilen; es handelt sich vor allem um Beispiele:

Übersicht und Vergleich von Medikamentengruppen mit ihren Nebenwirkungen

Die Beziehungen bestimmter Nebenwirkungen zu ausgewählten Medikamenten sind aus *Abbildung 1* ersichtlich. (Die genauen Zahlen sind in den *Tab. 2, 3, 5* angegeben.) Dabei werden nur Nebenwirkungen berücksichtigt, die während der Zeit des Spitalaufenthaltes auftraten. Die Patienten mit der Nebenwirkung sind allen mit dem betreffenden Medikament exponierten Patienten, auch denen ohne Nebenwirkungen, gegenübergestellt. Es werden zwei Häufigkeiten von Nebenwirkungen unterschieden [6]:

- grosse Häufigkeit (1,0–10,0 %)
- mittlere Häufigkeit (0,1–1,0 %)

Die beiden häufigsten Nebenwirkungen sind das Exanthem («Rash» = makulopapulös, im weiteren Sinn) sowie Übelkeit und Erbrechen. Wir zeigen ihren Zusammenhang mit Aminopenicillinen, Cotrimoxazol und Digitalispräparaten. Beim Exanthem sind auch die sogenannten «anderen Penicilline» aufgeführt, von denen Penicillin-G, intravenös verabreicht, besonders oft

An zwei Berner Lehrspitälern werden systematisch alle Medikamentexpositionen und alle unerwünschten Nebenwirkungen erfasst. Die Autoren illustrieren die Auswertung ihrer Daten anhand der makulopapulösen Exantheme und anderer z. T. neuentdeckter Nebenwirkungen von Medikamenten.

angewandt wurde. Für Novaminsulfon betrug die Exanthemhäufigkeit $\frac{2}{1787} = 0,11 \%$ (zu *Abb. 1*). Im Gegensatz zur Untersuchung von *Levy* [10] erhöht somit die Gegenwart von Novaminsulfon unter den verabreichten Medikamenten nach Ausschluss der hauptsächlich antibakteriellen Chemotherapeutika die Exanthemhäufigkeit nicht.

Als neue Nebenwirkung von Novaminsulfon, einem alteingeführten Präparat, wurde die arterielle Hypotonie entdeckt [5], deren Entstehung noch ungeklärt ist. Bei den Betablockern kann die blutdrucksenkende Wirkung als Hauptindikation zur Anwendung gelten. Werden Betablocker jedoch zur Behandlung einer Angina pectoris eingesetzt, erweist sich das Absinken des arteriellen Blutdrucks unter Umständen als unerwünschte Nebenwirkung.

Als neue Nebenwirkung von Novaminsulfon, einem alteingeführten Präparat, wurde die arterielle Hypotonie entdeckt [5], deren Entstehung noch ungeklärt ist. Bei den Betablockern kann die blutdrucksenkende Wirkung als Hauptindikation zur Anwendung gelten. Werden Betablocker jedoch zur Behandlung einer Angina pectoris eingesetzt, erweist sich das Absinken des arteriellen Blutdrucks unter Umständen als unerwünschte Nebenwirkung.

Methoden zur Ermittlung der Häufigkeit von Medikamentennebenwirkungen

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen lässt sich im komprehensiven Spital Drug Monitoring Bern nach zwei grundsätzlich verschiedenen Methoden auswerten [6, 7]: einer rein klinischen und einer mathematisch-statistischen Methode.

Mit dem klinischen Verfahren wird bei jedem individuellen Patienten angegeben, mit welcher Wahrscheinlichkeit es sich bei einem bestimmten Syndrom um eine Nebenwirkung handelt. Die Wahrscheinlichkeitsgrade sind in *Tabelle 1* dargestellt. Sie werden sowohl für jede Nebenwirkung als Ganzes (mit allen angewandten Medikamenten) als auch bezogen auf jedes der einzelnen Medikamente eingesetzt. In dieser Weise wurden die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen (*Tab. 2*) sowie die Häufigkeit des Auftretens einer arteriellen Hypotonie unter Novaminsulfon und Betablockern ermittelt (*Tab. 3*), desgleichen die Häufigkeit des makulopapulösen Exanthems unter Novaminsulfon.

Bei der mathematisch-statistischen Auswertung wird die klinische Interpretation in bezug auf den Wahrscheinlichkeitsgrad im ganzen und auch in bezug auf die einzelnen Medikamente ausser acht gelassen. Es gilt nur die Zahl der Patienten mit Exanthem, verglichen mit der Gesamtzahl der mit einem Medika-

¹ Referat anlässlich der Herbsttagung der Schweizerischen Gesellschaft für Sozial- und Präventivmedizin, zum Thema «Das Medikament im heutigen Gesundheitswesen», vom 26./27. Oktober 1979.

² Prof. Dr. med., Chefarzt, Medizinische Abteilung, Zieglerspital, CH-3001 Bern.

ment Exponierten. Die sogenannten «möglichen» und «fraglichen» Nebenwirkungen sind gleich eingesetzt wie die «sicheren» und die «wahrscheinlichen» (Tab. 5).

Der Vergleich beider Methoden ist für das makulopapulöse Exanthem dargestellt (Tab. 6).

Die Häufigkeit von makulopapulösen Exanthenen im komprehensiven Spital Drug Monitoring Bern

Mit der Untersuchung der Exanthemhäufigkeit («Rash», makulopapulös, im weiteren Sinn; Definition laut «adverse reaction code, WHO») hat sich in unserer Arbeitsgruppe vor allem Dr. Ch. Streit eingehend befasst [12]. Da es sich bei dieser Erscheinung um eine relativ oft beobachtete Nebenwirkung handelt, kann die Häufigkeit durch das mathematisch-statistische Verfahren abgeklärt werden. Auf diese Weise lässt sich nachweisen, dass Aminopenicillinpräparate, andere Penicilline sowie (statistisch bisher nicht signifikant) Cotrimoxazol und Sulfonamide, die Exanthemhäufigkeit erhöhen, nicht aber vergleichsweise Digitalisglykoside, Novaminsulfon, Heparine, Antidepressiva, Benzodiazepinpräparate und Kaliumchlorid [12]. Ein Euler-Venn-Diagramm (Abb. 2) veranschaulicht, wie sich die Exantheme auf die drei Gruppen von antiinfektiösen Chemotherapeutika verteilen [7, 12]. Ohne diese Medikamente beträgt die Exanthemhäufigkeit nur 1,21 % (rechteckiges Feld), entsprechend den 35 Patienten mit Exanthem unter 2891 mit verschiedenen Medikamenten Exponierten. (Exantheme bei bekannten exanthematischen Infektionskrankheiten wurden nicht berücksichtigt.)

Durch eine Formel kann berechnet werden, dass in den sich überschneidenden Expositionen (Kreisteile) keine Häufigkeitszunahme auftritt, die mehr als additiv ist, wenigstens nicht zwischen Aminopenicillinen und anderen Penicillinen [12].

Die Formeln lauten:

$$1. p_{AB} = p_A + p_B - (p_A \times p_B)$$

oder für

$$2. p_{ABC} = p_{AB} + p_C - (p_{AB} \times p_C)$$

Die kombinierten Häufigkeiten sind in Tabelle 4 angegeben und gestatten den Vergleich der berechneten mit den beobachteten Häufigkeiten.

Für die Cotrimoxazolkombinationen (pBC und pABC) sind die Zahlen für eine statistische Berechnung zu klein.

Wenden wir uns nun den sich nicht überschneidenden Expositionen der drei Hauptmedikamente (Kreisteile pA, pB und pC) der Abbildung 2 zu. Die errechneten Häufigkeitsprozente (Tab. 5, linke Kolonne) bedürfen noch einer Korrektur, da ein Medikament auch als Exposition gezählt wird, wenn es

- a) erst nach Beginn des Exanthems verabreicht,
- b) länger als 7 Tage vor dem Auftreten des Exanthems bereits abgesetzt wurde.

Durch die Umrechnung nach der folgenden Formel [2, 12] werden die unkorrigierten (P_F) in die korrigierten

Abb. 1. Häufigkeit von Patienten mit Nebenwirkungen (NW) im CHDMB

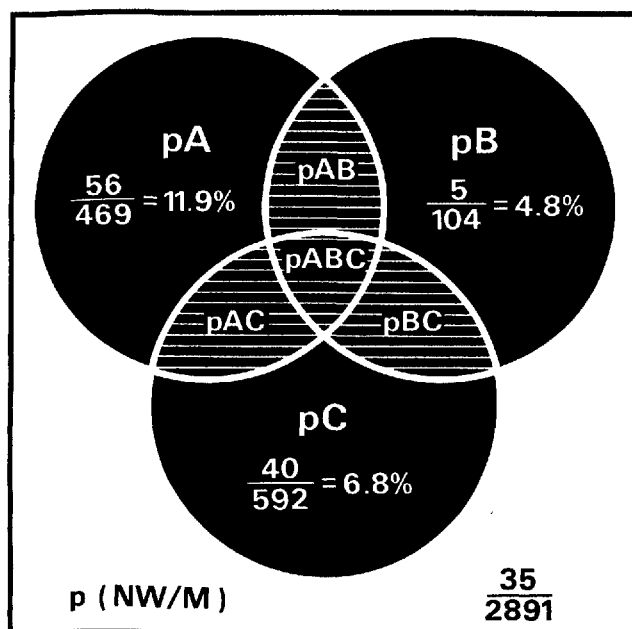
Legende:

- -1.0 - 10.0%
- ▨ 0.1 - 1.0%

	Amino- penicilline	Penicillin - G u. a. Penicilline	Cotrimoxazol u. Sulfonamide	Novaminsulfon	β - Blocker	Digitalis- präparate
Exanthem (mp)	■	■	■	▨		
Übelkeit/Erbrechen			■			■
Arterielle Hypotonie				▨	■	

Für Exanthemhäufigkeit Beobachtungsjahre 1974–1976 Zieglerspital, 1976 Anna-Seiler-Haus, Inselspital; für die anderen Nebenwirkungen Beobachtungsjahr 1977 von beiden Spitälern mitberücksichtigt.

Abb. 2. Das Euler-Venn-Diagramm: Exanthemhäufigkeit



- pA Aminopenicilline
- pB andere Penicilline
- pC Cotrimoxazol und Sulfonamide

(P_S) Exanthemhäufigkeiten umgewandelt (Tab. 5, rechte Kolonne).

$$P_S = \frac{n_{00}}{n_0} \times P_F$$

P_S korrigierte Häufigkeit

P_F fehlerhafte Häufigkeit

n_{00} Zahl der Patienten mit Exanthem

mit abgegrenzter Expositionszeit

n_0 Zahl der Patienten mit Exanthem ohne

Abgrenzung der Expositionszeit

Die mathematisch-statistisch erhobenen Resultate sind für Aminopenicilline und andere Penicilline sehr ähnlich wie die des Boston Collaborative Drug Surveil-

lance Program (BCDSP) [1, 11]. Cotrimoxazol ist in der Bostoner Studie noch nicht berücksichtigt. Die Bostoner Autoren haben anstelle unserer Auswertung nach den erwähnten Formeln 1 und 2 das Prinzip der sogenannten abgewogenen Zuteilungen (weighted attributions) benützt. Dies ist möglich, wenn Interaktionen zwischen den einzelnen Medikamentengruppen zunächst auf anderem Weg ausgeschlossen worden sind.

Während in unserer Studie die Grundhäufigkeit von 1,2 % von den korrigierten Prozentzahlen nicht abgezogen wurde [7, 12], nahm die Gruppe des BCDSP diesen Abzug vor; er betrug bei ihren Beobachtungen 1,8 % [11].

Die Bedeutung einer solchen mathematisch-statistischen Auswertung darf nicht unterschätzt werden, da sie die Möglichkeit gibt, neue, klinisch bisher nicht-kannte Tatsachen aufzuzeigen. Sie stellt eine Stärke des intensiven oder komprehensiven Spital Drug Monitoring dar. Dieses Verfahren bedarf jedoch einer grossen Zahl von Beobachtungen.

Für die gleichen Medikamente zeigt die Auswertung nach der klinisch-individuellen Methode keine grösseren Häufigkeitsunterschiede, verglichen mit der mathematisch-statistischen Methode (Tab. 6; vgl. Lit. 12).

Früherfassung von Medikamentennebenwirkungen

Durch das Drug Monitoring an sich wird auch die Früherfassung neuer Nebenwirkungen begünstigt, da ähnliche Ereignisse von zunächst nur möglicher und fraglicher Beziehung zu Medikamenten abgerufen und unter sich oder mit Vermutungen anderer Drug-Monitoring-Gruppen in Verbindung gebracht werden können («search» oder «retrival function»). Auf diese Weise ist es uns gelungen, die arterielle Hypotonie durch Novaminsulfon [5], und im Jahr 1979 eine wahrscheinlich seltene Nebenwirkung, Arzneifieber auf ein Antidepressivum, das Nomifensin (Alival®), zu entdecken [8].

Praktische Bedeutung von klinischen und mathematisch-statistischen Untersuchungen mit Drug-Monitoring-Systemen

Bei den Exanthemen, um auf unser Beispiel zurückzukommen, ist die Reaktion für den Patienten unangenehm, vor allem wenn sie von starkem Juckreiz oder ausgeprägten Ödemen begleitet wird. Diese Symptome lassen sich allerdings meist mit Antihistaminika, eventuell Kortikosteroiden, behandeln, und das Exanthem bildet sich in wenigen Tagen zurück.

Nur sehr selten kommt es zur Entwicklung wesentlich ernsterer Erscheinungen, wie einem Lyell-Syndrom oder einem Stevens-Johnson-Syndrom, von denen das erste zu den allerschwersten Hauterkrankungen mit heute noch hoher Letalität gehört.

In der Praxis wird der Arzt angesichts von Nebenwirkungen in der Regel die wahrscheinlich auslösenden Medikamente absetzen und, falls notwendig, durch chemisch nichtverwandte Medikamente ersetzen.

Tab. 1. Wahrscheinlichkeit, dass das Ereignis durch ein Medikament verursacht ist

sicher	95–100 %
wahrscheinlich	75– 95 %
möglich	25– 75 %
fraglich	1– 25 %

Tab. 2. Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen (sicher oder wahrscheinlich)

Z 1974–1977, ASH 1976/77

Aminopenicilline	$\frac{5}{1130} = 0,4 \%$
Cotrimoxazol, Sulfonamide	$\frac{18}{1050} = 1,7 \%$
Digitalispräparate	$\frac{117}{2369} = 4,9 \%$

Z Zieglerspital
ASH Anna-Seiler-Haus, Inselspital

Tab. 3. Häufigkeit von arterieller Hypotonie (sicher oder wahrscheinlich)

Z 1974–1977, ASH 1976/77

Novaminsulfon	$\frac{7}{1591} = 0,4 \%$
β-Blocker	$\frac{6}{289} = 2,1 \%$

Tab. 4. Vergleich der berechneten (I) und der beobachteten (II) Häufigkeiten von Exanthem für die vier möglichen Medikamentenkombinationen

Z 1974–1976, ASH 1976

	I berechnet	II beobachtet
pAB	16,2 %	15,7 % = $(\frac{19}{121})$
pAC	17,9 %	20,3 % = $(\frac{23}{113})$
pBC	11,2 %	13,0 % = $(\frac{3}{23})$
pABC	21,8 %	14,3 % = $(\frac{3}{23})$

Vergleiche Abbildung 2

Tab. 5. Exanthemhäufigkeit («Rash»)

Z 1974–1976, ASH 1976

Medikament	P _F in Prozenten	P _S in Prozenten
Aminopenicilline	11,94	10,99
Andere Penicilline	4,81	3,69
Cotrimoxazol, Sulfonamide	6,76	3,43

Tab. 6. Exanthemhäufigkeit («Rash»)

Vergleich der Auswertung mit der klinisch-individuellen (P_I) und der mathematisch-statistischen Methode (P_S)

Medikament	P _I	P _S
Aminopenicilline	$\frac{74}{724} = 10,2 \%$	11,0 %
Andere Penicilline	$\frac{17}{271} = 6,3 \%$	3,7 %
Cotrimoxazol, Sulfonamide	$\frac{21}{749} = 2,8 \%$	3,4 %

Dabei können die vergleichbaren Häufigkeiten, mit denen verschiedene Medikamente zu einem Exanthem führen, eine entscheidende Grundlage bilden, welches oder welche Medikamente zuerst wegzulassen sind. Im Prinzip muss für die Zukunft jeder Patient, der auf ein Medikament mit einem Exanthem reagiert hat, als allergisch gegen dieses und gegen chemisch nah verwandte Medikamente betrachtet werden. Bei der nächsten Anwendung, auch noch nach Monaten oder Jahren, kann zum Beispiel ausnahmsweise ein anaphylaktischer Schock, das heisst eine akute allergische (Herz-)Kreislauf-Reaktion, auftreten. Wir pflegen bei jedem Patienten, der mit einem Penicillin-, einem Sulfonamidpräparat oder einem Lokalanästhetikum behandelt werden soll, vorher nach dem Ergebnis früherer Behandlungen und möglicherweise aufgetretenen Nebenwirkungen zu fragen, um einen Teil der schweren Nebenwirkungen zu vermeiden.

Auf die nähere Abklärung der Nebenwirkung durch Bestimmung von Arzneimittelspiegel im Serum oder durch allergologische und immunologische Untersuchungen wird in dieser Arbeit nicht eingetreten.

Mit den Ausführungen aus dem comprehensiven Spital Drug Monitoring Bern (CHDMB) hoffen wir, einen kleinen Beitrag an die Erhöhung der Medikamentensicherheit zu leisten. Die Ärzte- und die Apothekerschaft messen solchen Untersuchungen zunehmende Bedeutung bei. Die Sozial- und Präventivmedizin ist an solchen Studien auch in methodischer Hinsicht besonders interessiert.

Verdankungen

Das Programm CHDMB wird von der forschenden pharmazeutischen Industrie in Basel, den Firmen Ciba-Geigy AG, Hoffmann-La Roche & Co. AG und Sandoz AG unterstützt. Die Entwicklung während der ersten Jahre verdanken wir der Unterstützung durch den Schweizerischen Nationalfonds und die Firma Wander AG in Bern.

Zusammenfassung

Im comprehensiven Spital Drug Monitoring Bern (CHDMB) kann die Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen mit zwei verschiedenen Methoden ausgewertet werden: Mit der ersten durch Zählen aller Patienten, bei denen durch klinisch-individuelle Beurteilung eine Reaktion auf ein Medikament mit Sicherheit oder Wahrscheinlichkeit festgestellt werden konnte. Die andere Methode besteht in der mathematisch-statistischen Untersuchung der Häufigkeit bei Exponierten und Nichtexponierten mit und ohne Auftreten der Nebenwirkung. Mit jeder dieser Methoden wurde die Häufigkeit von makulopapulösen Exanthemen unter drei Gruppen von antiinfektösen Medikamenten festgestellt. Die mathematisch-statistisch berechnete Häufigkeit betrug für Behandlungen mit Aminopenicillinen 11,0, mit andern Penicillinen 3,7 und mit Cotrimoxazol und Sulfonamiden 3,4 %, verglichen mit 1,2 % unter allen andern Medikamenten.

Zwei neue Nebenwirkungen wurden mit Hilfe des CHDMB entdeckt: die arterielle Hypotonie durch Novaminsulfon (Novalgin®) und Arzneifieber durch das Antidepressivum Nomifensin (Alival®).

Auch die Häufigkeit einiger anderer üblichen Nebenwirkungen wird mitgeteilt.

Résumé

La détection précoce des effets secondaires indésirables de médicaments dans un système de Drug Monitoring hospitalier intensif: l'exemple des exanthèmes maculo-papuleux

Le «Comprehensive Hospital Drug Monitoring Berne» (CHDMB) permet d'évaluer les effets secondaires indésirables par deux méthodes différentes: d'une part par le dénombrement des malades chez lesquels l'interprétation individuelle des données cliniques a démontré une relation de certitude ou de probabilité entre une réaction indésirable et l'application d'un médicament; d'autre part par l'analyse uniquement statistique de la fréquence de l'effet indésirable en question chez les malades exposés et non exposés à un certain médicament. Utilisant ces deux méthodes, la fréquence des exanthèmes maculo-papuleux a été calculée sous différents traitements. La fréquence analysée par la méthode statistique a donné les résultats suivants: 11,0 % pour les aminopénicillines, 3,7 % pour les autres pénicillines, 3,4 % pour le cotrimoxazole et les sulfonamides, comparée à 1,2 % pour tous les autres médicaments.

Deux nouveaux effets secondaires ont été découverts à l'aide du CHDMB: une hypotension artérielle par le novaminsulfon (Novalgin®) et une fièvre médicamenteuse par l'antidépresseur nomifensine (Alival®).

En plus, la fréquence de quelques effets indésirables souvent rencontrés est démontrée.

Summary

The Early Detection of Adverse Drug Reactions by an Intensive (comprehensive) Hospital Drug Monitoring System: the Example of the Maculopapular Exanthemas

In the "Comprehensive Hospital Drug Monitoring Berne" (CHDMB) the frequency of adverse drug reactions can be either determined by counting individual patients with probable or proven reactions to a drug or by mathematic-statistical analysis of exposed and nonexposed patients with and without the reaction. These two methods are used to show the frequency of a maculopapular rash in connection with three antiinfectious drugs. The mathematic-statistical frequency of a maculopapular rash was 11.0 % for aminopenicillins, 3.7 % for other penicillins, and 3.4 % for co-trimoxazole and sulfonamides compared to 1.2 % in patients treated with other than the especially mentioned drug groups.

Two new adverse reactions were detected by this system: arterial hypotension due to novaminesulfon-dipyron (Novalgin®) and drug fever to the antidepressive drug nomifensin (Alival®).

Also the frequency of some other, not unusual adverse reactions is demonstrated.

Literatur

- [1] Arndt K., Jick H., Rates of cutaneous reactions to drugs, J. Amer. med. Ass., 235, 918-923 (1976).
- [2] Fleiss J. L., Statistical Methods for Rates and Proportions, John Wiley and Sons, New York, 1973, S. 142.
- [3] Friedman G. D., Collen M. F., Harris L. E., Van Brunt E. E., Davis L. S., Experience in monitoring drug reactions in outpatients, J. Amer. med. Ass., 217, 567-572 (1971).
- [4] Hoigné R., Ettlén R., Hintermann R., Müller U., Rink S., Scheidegger H., Stocker F., Streit Ch., Sturm H., Farina J. C., Krupp P., Die Auswahl antibakterieller Chemotherapeutika unter besonderer Berücksichtigung von Disposition und Grundkrankheit des Patienten, Schweiz. Rundschau Medizin, 67, 1822-1828 (1978).
- [5] Hoigné R., Stocker F., Barbier A., Streit Ch., Rink S., Scheidegger H., Patrizzi R., Dobler U., Stucki P., Dual purpose of inpatient drug monitoring by physicians in two teaching hospitals in Berne. A. Patient adverse reaction surveillance in the hospital. Demonstration of the system by the detection of arterial hypotension due to novaminsulfone (Novalgin®). In: IFIP TC-4 Working Conference on Computer Aid to Drug Therapy and to Drug Monitoring, Berne. Editors: H. Ducrot, M. Goldberg, R. Hoigné and P. Middleton. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1978, S. 9-12.
- [6] Hoigné R., Stocker F., Middleton P., Epidemiology of drug

- allergy, drug monitoring. In: Allergic Reactions to Drugs. Editors: A. De Weck, H. Bundgaard and K. H. Schnez, Volume of: The Handbook of Experimental Pharmacology. Editors: G. V. R. Born, O. Eichler, A. Farah, H. Herken and A. D. - Welch. Springer-Verlag, Stuttgart (im Druck).
- [7] Hoigné R., Streit Ch., Stocker F., Barbier A., Ettl R., Güteryüz D., Lépine A., Hess T., Stolz H., Stucki P., Farina J. C., Krupp P., Drug Monitoring und Epidemiologie der Arzneimittel-Nebenwirkungen. Seminar-Tagung über Allergie und Dermatologie, 12.–16. September 1979, Davos (im Druck).
- [8] Hunziker T., Fehlmann U., Kummer H., Spengler H., Hoigné R., Arzneifieber auf das Antidepressivum Nomifensin (Alival®) (in Vorbereitung).
- [9] Klein U., Klein M., Sturm H., Rothenbühler M., Huber R., Stucki P., Gikalov I., Keller M., Hoigné R., The frequency of adverse drug reactions as dependent upon age, sex and duration of hospitalization, *Int. J. clin. Pharmacol.*, 13, 187–195 (1976).
- [10] Levy J., Dipyrone as a cause of drug rashes: An epidemiologic study. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, *Int. J. Epidemiol.*, 2, 167–170 (1973).
- [11] Shapiro S., Slone D., Siskind V., Lewis G. P., Jick H., Drug rash with ampicillin and other penicillins, *Lancet*, 2, 969–972 (1969).
- [12] Streit Ch., Das comprehensive Spital-Drug Monitoring Bern in methodischer Hinsicht. A) Methodik, unter besonderer Berücksichtigung der Prüfprogramme. B) Epidemiologie der makulopapulösen Exantheme bei erwachsenen Patienten. Dissertation, Medizinische Fakultät, Universität Bern, 1979.
- [13] WHO, International drug monitoring. The role of the hospital. World Health Org. techn. Rep. Ser., No. 425, 1969.