

# Gewohnheiten bei der Einnahme von phenacetinhaltigen Analgetika<sup>1</sup>

H. Wacker und U.C. Dubach

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Basel, Direktor: Prof. Dr. med. O. Gsell

Artikel eingegangen am 20. Mai 1970

## Zusammenfassung

79 Patienten mit langjähriger Einnahme phenacetinhaltiger Analgetika wurden ausführlich über die Gewohnheiten der Tabletteneinnahme befragt. Die Mehrzahl der Patienten nimmt die Tabletten zwischen den Mahlzeiten ein, fast die Hälfte (42%) völlig unregelmäßig, d. h. ohne bestimmte Zeitpunkte angeben zu können. 48% der Patienten geben an, die Tabletten unzerkaut oder zerkaut zu schlucken und mit einem vollen Glas Flüssigkeit nachzuspülen. Nur 26% pflegen die Tabletten aufzulösen. Als Einzeldosis wird in den meisten Fällen angeblich nur eine Tablette eingenommen. Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt etwa 5 Tabletten. Es besteht eine Häufung der Tabletteneinnahmen am Morgen und im Verlaufe des Vormittags. Bei der Differenzierung in zwei Gruppen von Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz unterscheiden sich die Patienten mit Niereninsuffizienz durch eine höhere Tagesdosis und eine längere Dauer der Tabletteneinnahmen. Gewohnheiten der Tabletteneinnahme, die zu einer raschen Resorption führen, überwiegen bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Als Faktoren für eine rasche Resorption werden Tabletteneinnahmen zwischen den Mahlzeiten und Auflösen der Tabletten mit geringer Flüssigkeitsmenge diskutiert. Die Ergebnisse bei Patienten mit Niereninsuffizienz werden als möglicher Hinweis dafür betrachtet, daß die Verschiebung der Metabolisierung von Phenacetin bei höherer Dosierung über den Abbauweg von Phenetidin für die Nephrotoxizität von Phenacetin von Bedeutung sein könnte.

Seit Spühler und Zollinger 1953 auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der regelmäßigen Einnahme von phenacetinhaltigen Analgetika und chronischer interstitieller Nephritis hingewiesen haben [13], konnte in den folgenden Jahren sowohl von Pathologen wie von Klinikern in verschiedenen Ländern diese Hypothese mehrheitlich bestätigt werden. Auch größere epidemiologische Untersuchungen [2, 4, 8] deckten nicht nur die Häufigkeit des Konsums von phenacetinhaltigen Analgetika auf, sondern bekräftigten auch die Annahme eines Kausalzusammenhanges zwischen regelmäßiger Einnahme phenacetinhaltiger Analgetika und Nieren-

leiden. So konnte gezeigt werden [4], daß bei Frauen, die NAPAP (N-Acetyl-p-Aminophenol) allein im Urin ausschieden, statistisch signifikant häufiger Erkrankungen der Harnwege oder der Niere vorhanden waren als bei Frauen, die keine Metabolite von Phenacetin oder Salicylate allein im Urin aufwiesen. Offen blieb weiter die Frage, ob Phenacetin allein die Hauptrolle bei der Nierenschädigung spiele. Dies vor allem deshalb, weil es im Tierexperiment zunächst nicht gelungen ist, die gleichen typischen Veränderungen (interstitielle Fibrose und Papillennekrosen) in der Niere hervorzurufen. Vor kurzem gelang es nun verschiedenen Autoren, Papillennekrosen bei Ratten zu erzeugen [1, 9, 12]. Neuere Untersuchungen über die Nephrotoxizität von Phenacetin ergaben eine auffallende Dosisabhängigkeit der Metabolisierung von Phenacetin [5, 11]. Mit höherer Dosierung kam es zu einer Verschiebung der Metabolitenverteilung im Urin zugunsten des Abbauegweges über Phenetidin.

Es stellt sich nun die Frage, ob die erwähnte Verschiebung der Metabolisierung von Phenacetin bei hoher Dosierung nicht als mögliche Ursache für die Nephropathie bei der regelmäßigen Einnahme phenacetinhaltiger Analgetika anzusehen ist. Es liegt auf der Hand, bei Patienten, die regelmäßig phenacetinhaltige Analgetika einnehmen und eine Nierenschädigung aufweisen, gehäufte Tabletteneinnahmen mit hoher Dosierung zu vermuten.

Die vorliegende Untersuchung soll die bisher unbekannt gebliebenen Gewohnheiten solcher Patienten mit regelmäßigem Konsum phenacetinhaltiger Analgetika in Abhängigkeit der Nierenschädigung klären helfen.

## Methodik

Vom Mai bis Juli 1969 wurden 79 Patienten befragt. Sie stammten aus dem Patientengut des Ambulatoriums. Bei ihnen konnte in den

<sup>1</sup> Mit Unterstützung der Weltgesundheitsorganisation in Genf, der Firmen F. Hoffmann-La Roche & Co., Basel, Farnefabriken Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld, und Burroughs Wellcome Inc., Tuckahoe (USA).

Jahren 1962–1969 eine regelmäßige Einnahme phenacetinhaltiger Analgetika festgestellt werden. Die Patienten wurden brieflich zu einer Kontrolle ins Ambulatorium aufgeboten, wobei ihnen der wissenschaftliche Zweck der Unterredung mitgeteilt wurde. Die durchschnittliche Dauer der Befragung betrug 20 Minuten. Mit einem Fragebogen und aus der Krankengeschichte wurden die Daten über die Tabletteneinnahmen ermittelt. Der Fragebogen erfaßte mit 14 Fragen hauptsächlich: Beruf, eingenommene Präparate, Dauer der Einnahmen, Anzahl der Einzeldosen pro Tag, Größe der Einzeldosen, Art und Ort der Einnahme, Abhängigkeit von den Mahlzeiten mit dem Zeitpunkt der Tabletteneinnahmen und Essenszeiten sowie die Flüssigkeitsmenge, die mit den Tabletten eingenommen wurde. Das Vorliegen einer Niereninsuffizienz wurde anhand der Krankengeschichte entschieden.

Als Kriterien für die Niereninsuffizienz galten:

Serum-Kreatinin  $> 1,2$  mg%  
 und/oder Harnstoff  $> 48$  mg%  
 und/oder Kreatininclearance herabgesetzt.

Diese Erhebungen wurden ergänzt durch die Bestimmung des Hauptmetaboliten von Phenacetin, NAPAP (= N-Acetyl-p-Aminophenol) im Urin [3]. In der Regel handelte es sich um Morgenurin, der zu Hause gelöst wurde.

### Resultate

Von 147 Patienten, die erreichbar waren, sind 87 Patienten (59%) erschienen. 79 Fragebogen konnten verwertet werden. 8 Fragebogen waren nicht verwertbar (Verneinung regelmäßiger Analgetikaeinnahmen; nie phenacetinhaltige Analgetika eingenommen). Einen Überblick über die wichtigen Ergebnisse bei der Befragung der Patienten gibt Tabelle 1. Der Anteil der Patienten mit Niereninsuffizienz beträgt ein Drittel. Im weiteren werden die beiden Gruppen mit und

	ohne N. i.	mit N. i.
Patientenzahl	54	25
Prozentsatz	68 %	32 %
Durchschnittsalter (in Jahren)	51,6	59
Anteil Frauen	83 %	68 %
Durchschnittliche Dauer der Tabletteneinnahmen (in Jahren)	16	19
Durchschnittliche Zahl der Einzeldosen pro Tag	3,6	3,9
Durchschnittliche Anzahl Tabletten pro Einzeldosis	1,3	1,4
Durchschnittliche Größe der Gesamtzahl Tabletten pro Tag	4,7	5,5
Durchschnittliche Gesamtmenge der eingenommenen Tabletten	16 950	37 620

Tabelle 1 Wichtigste Befunde bei Patienten mit regelmäßiger Tabletteneinnahme, getrennt nach den Gruppen mit und ohne Niereninsuffizienz (= N. i.).

ohne Niereninsuffizienz einander gegenübergestellt. Das Durchschnittsalter liegt bei der Gruppe mit Niereninsuffizienz mit 59 Jahren deutlich höher als bei der Gruppe ohne Niereninsuffizienz mit 51,6 Jahren. Erwartungsgemäß sind die Frauen bei beiden Gruppen in der überwiegenden Mehrzahl. Die durchschnittliche Dauer der Tabletteneinnahmen beträgt 16 Jahre bei der Gruppe ohne Niereninsuffizienz und ist bei der Gruppe mit Niereninsuffizienz mit 19 Jahren nur wenig höher. Die durchschnittliche Zahl der Einzeldosen pro Tag liegt bei der Gruppe mit Niereninsuffizienz ebenfalls etwas höher, hingegen ist die durchschnittliche Größe der Einzeldosis bei beiden Gruppen praktisch gleich. Meistens wird nur eine Tablette auf einmal eingenommen, in seltenen Fällen 2 Tabletten und nur ganz selten eine halbe Tablette. Deutlich erhöht sind bei der Gruppe mit Niereninsuffizienz die Werte für die durchschnittliche Gesamtzahl Tabletten pro Tag sowie für die durchschnittliche Gesamtmenge der eingenommenen Tabletten. Aus Tabelle 2 ist zu entnehmen, daß nur ungefähr die Hälfte der Patienten zum Zeit-

	N	NAPAP pos.	NAPAP neg.
Phenacetinhaltige Präparate einnehmend	39	26	13
Analgetika, ohne Phenacetin einnehmend	24	0	24
Keine Analgetikaeinnahmen mehr nach Aussage	16	4	12
Total	79	30	49

Tabelle 2 Vergleich zwischen Befragung (subjektiv) und objektivem Resultat durch Bestimmung von NAPAP im Urin.

punkt der Befragung zugab, phenacetinhaltige Analgetika einzunehmen. Die führenden Medikamente zum Zeitpunkt der Befragung sind in abnehmender Häufigkeit: 1. Saridon, 2. Optalidon, 3. Gewodin, 4. Spalttabletten, 5. Contraschmerz und Alcacyl, 6. Kafa. Relativ groß ist die Zahl der Patienten, die angaben, Analgetika ohne Phenacetin einzunehmen. Es ist jedoch zu betonen, daß anamnestisch schon früher für alle Patienten eine langjährige Einnahme phenacetinhaltiger Analgetika festgestellt worden ist. Bei zwei Dritteln der

Patienten, die zugaben, zum Zeitpunkt der Befragung phenacetinhaltige Analgetika einzunehmen, fielen die NAPAP-Bestimmungen im Urin positiv aus. Dieses Resultat liegt zwar höher als nach Angaben der Literatur mit 50% [3] zu erwarten wäre. Trotzdem sind die subjektiven Aussagen zu bezweifeln, wenn man in Betracht zieht, daß von den Patienten, die angaben, keine Analgetika mehr einzunehmen, immerhin vier NAPAP im Urin aufwiesen.

Es wurde genau gefragt, mit wieviel Flüssigkeit die Tabletten jeweils eingenommen wurden. Doch läßt sich nur ungefähr zwischen «1 Glas oder mehr» und «1/2 Glas oder weniger» Flüssigkeit unterscheiden. Aus Tabelle 3 ist zu entnehmen, daß die Hälfte der Patienten die Tabletten ganz schluckt oder zerkaut und mit 1 Glas oder mehr Flüssigkeit (meist Wasser) nachspült; ein Viertel schluckt die Tabletten ganz oder zerkaut und trinkt anschließend ein halbes Glas Wasser oder weniger; ein Viertel löst die Tabletten zum überwiegenden Teil in einem ganzen Glas Flüssigkeit oder mehr auf. Bei der Differenzierung in die beiden Gruppen mit und ohne Niereninsuffizienz fällt auf, daß prozentual bedeutend mehr Patienten mit Niereninsuf-

Tabletten	in % der Gesamt- gruppe	ohne N. i.		mit N. i.	
		N	%	N	%
Aufgelöst in 1 Glas Flüssigkeit oder mehr	19	13	24	2	8
Aufgelöst in 1/2 Glas Flüssigkeit oder weniger	6	1	2	4	16
Ganz oder zerkaut geschluckt, mit 1 Glas Flüssigkeit oder mehr nachgespült	48	23	43	15	60
Ganz oder zerkaut geschluckt, mit 1/2 Glas Flüssigkeit oder weniger nachgespült	27	17	31	4	16
Total	100 %	54	100 %	25	100 %

Tabelle 3 Art der Tabletteneinnahmen und dazu eingenommene Flüssigkeitsmenge (N. i. = Niereninsuffizienz).

fizienz (16 %) die Tabletten in einem halben Glas Flüssigkeit oder weniger auflösen als Patienten ohne Niereninsuffizienz (2 %). Umgekehrt liegt bei der Gruppe ohne Niereninsuffizienz der prozentuale Anteil der Patienten, welche die Tabletten in einem ganzen Glas Flüssigkeit oder mehr auflösen, höher (24 %). Bei der Gruppe mit Niereninsuffizienz sind es hingegen nur 8 %. Betrachtet man nur die zu den Tabletten eingenommene Flüssigkeitsmenge, unabhängig von der Art der Tabletteneinnahme, so ergibt sich, daß ungefähr ein Drittel bei beiden Gruppen wenig Flüssigkeit nimmt, d.h. ein 1/2 Glas oder weniger.

Während der Befragungen hat sich gezeigt, daß viele Patienten überhaupt keine genauen Angaben über den Zeitpunkt der Tabletteneinnahmen in Beziehung zu den Mahlzeiten machen konnten oder wollten, so daß sich eine Gruppe von Patienten bildete, die völlig unregelmäßig Tabletten einnehmen, wobei wahrscheinlich der größte Teil der Tabletten *zwischen* den Mahlzeiten eingenommen wird. Am deutlichsten ist diese Tendenz bei der Gruppe mit Niereninsuffizienz. Auffallend hoch ist die Zahl der Patienten, welche die Tabletten morgens nüchtern einnehmen (49 %). Allgemein besteht eine Häufung der Tabletteneinnahmen am Morgen und im Verlaufe des Vor-

mittags; zwischen den beiden Gruppen besteht in dieser Hinsicht kein Unterschied. Von den Patienten, welche die Tabletten regelmäßig zu bestimmten Zeitpunkten einnehmen, wurden 3 Gruppen gebildet (Tabelle 4):

1. Einnahmen *ausschließlich zu den Mahlzeiten*, wobei als «zu» definiert ist: während der Mahlzeiten, bis eine 1/2 Stunde nach und direkt vor den Mahlzeiten. Beachtlich ist, daß diese Gruppe bei den Patienten ohne Niereninsuffizienz 11 % ausmacht. Hingegen gab kein einziger Patient mit Niereninsuffizienz an, die Tabletten zu den Mahlzeiten einzunehmen.

2. Einnahmen *ausschließlich zwischen den Mahlzeiten*. Annähernd ein Drittel der Patienten sowohl mit als auch ohne Niereninsuffizienz gehört zu dieser Gruppe.

3. Einnahmen *regelmäßig zu und zwischen den Mahlzeiten*. Bei 22 % erfolgen die Tabletteneinnahmen bei der Gruppe ohne Niereninsuffizienz regelmäßig, aber sowohl zu als auch zwischen den Mahlzeiten, dagegen bei der Gruppe mit Niereninsuffizienz nur in 12 %.

Der höchste prozentuale Anteil besteht bei beiden Gruppen aus Patienten, die völlig unregelmäßig über den Tag verteilt ihre Ta-

Einnahme	ohne N. i.		mit N. i.		in % der Gesamtgruppe
	N	%	N	%	
Ausschließlich zu den Mahlzeiten	6	11	0	0	7,5
Ausschließlich zwischen den Mahlzeiten	16	30	9	36	31,5
Regelmäßig zu und zwischen den Mahlzeiten	12	22	3	12	19
Völlig unregelmäßig	20	37	13	52	42
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>100 %</b>	<b>25</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

Tabelle 4 Beziehungen zu den Mahlzeiten (N. i. = Niereninsuffizienz).

Einnahme	ohne N. i.		mit N. i.		
	N	%	N	%	
zu Hause					
Hausfrau	17	31	} 54 %	6	24
Pensionierte	2	4		2	8
Berufstätige	10	19		2	8
zu Hause und im Geschäft	21	38		11	44
nur im Geschäft	4	8		4	16
Total	54	100 %	25	100 %	

Tabelle 5 Ort der Tabletteneinnahme (N. i. = Niereninsuffizienz).

bletten einnehmen, bei der Gruppe mit Niereninsuffizienz rund die Hälfte (52%) und nur etwa ein Drittel (37%) bei der Gruppe ohne Niereninsuffizienz.

In Tabelle 5 ist dargestellt, wo die Patienten die Tabletten einzunehmen pflegen. Etwa die Hälfte der Patienten, in der Mehrzahl Hausfrauen, gibt an, die Tabletten zu Hause einzunehmen. Es fällt auf, daß bei den Berufstätigen ohne Niereninsuffizienz 19% die Tabletten ausschließlich zu Hause einnehmen (Berufstätige mit Niereninsuffizienz nur 8%), hingegen bei den Berufstätigen mit Niereninsuffizienz 16% ausschließlich im Geschäft (Berufstätige ohne Niereninsuffizienz nur 8%). Es ist anzunehmen, daß die Tabletteneinnahme im Geschäft vorwiegend zwischen den Mahlzeiten stattfindet, während Einnahmen der Berufstätigen zu Hause wohl eher zu den Mahlzeiten erfolgen.

#### Diskussion

Eine Untersuchung, welche die Gewohnheiten bei regelmäßiger Einnahme phenacetin-haltiger Analgetika im Einzelnen ermittelt, ist bis jetzt nicht durchgeführt worden, obwohl sie möglicherweise wichtige Hinweise geben könnte zur Klärung der Nephrotoxizität solcher Schmerzmittel.

Eine Untersuchung, die auf die subjektiven Angaben medikamentenabhängiger Patienten angewiesen ist, muß naturgemäß schwierig sein, handelt es sich doch oft bei diesen Patienten um psychopathische Personen, welche die Abhängigkeit von ihren Medikamenten bagatellisieren. Zudem handelt es sich meistens um ältere Leute, die besonders bei längerem Zurückliegen der suchtmäßigen Tabletteneinnahme Schwierigkeiten haben, sich genau daran zu erinnern.

Zur Hauptsache ergibt sich folgendes Bild der *Einnahmegewohnheiten* bei 79 Patienten (Tabelle 3 und 4): die Mehrzahl nimmt die Tabletten zwischen den Mahlzeiten ein, zu einem Zeitpunkt also, wo eine rasche Resorption gewährleistet ist. Fast die Hälfte der Patienten nimmt die Tabletten nicht zu einem bestimmten Zeitpunkt ein, sondern völlig unregelmäßig, wobei diese Einnahmen größtenteils ebenfalls zwischen den Mahlzeiten liegen dürften. Es gehören in diese Gruppe auch Patienten, die häufig in kurzen Zeitabständen von einer halben Stunde bis einer Stunde die Tabletten einzunehmen pflegen. Die Einnahmen erfolgen gehäuft am Morgen und im Verlaufe des Vormittags. Etwa die Hälfte der Patienten gibt an, die Tabletten

ganz oder zerkaut zu schlucken und mit einem Glas Flüssigkeit nachzuspülen. Etwa ein Viertel trinkt maximal ein halbes Glas Flüssigkeit nach, und wiederum ein Viertel pflegt die Tabletten aufzulösen. Als Einzeldosis wird meistens angeblich nur eine Tablette eingenommen. Im Durchschnitt werden etwa 5 Tabletten täglich konsumiert. Die Dauer der Tabletteneinnahmen beträgt durchschnittlich 15–20 Jahre.

Bei der Differenzierung der Patienten in zwei Gruppen mit und ohne Niereninsuffizienz zeigen sich Unterschiede bei der Zahl der Einzeldosen pro Tag und bei der gesamten Dauer der Tabletteneinnahmen. Patienten mit Niereninsuffizienz nehmen öfters und über eine längere Zeitspanne Tabletten ein. Ein deutlicher Unterschied ergibt sich bei der Gesamtzahl der Tabletten, die bei Patienten mit Niereninsuffizienz doppelt so hoch ist wie bei Patienten ohne Niereninsuffizienz. Die Größe der Einzeldosis ist bei beiden Gruppen nahezu gleich, nämlich eine Tablette. Ein Unterschied besteht auch in der Beziehung zu den Mahlzeiten.

Die Tabletteneinnahmen erfolgen bei Patienten mit Niereninsuffizienz fast ausschließlich zwischen den Mahlzeiten. Bei der Gruppe ohne Niereninsuffizienz sind es nur 67 %, die ihre Tabletten ausschließlich zwischen den Mahlzeiten einzunehmen pflegen. Zudem gab kein einziger Patient mit Niereninsuffizienz an, die Tabletten ausschließlich zu den Mahlzeiten einzunehmen. Ein weiterer Unterschied zeigt sich bei der Flüssigkeitsmenge, in welcher die Tabletten aufgelöst werden. 16 % der Patienten mit Niereninsuffizienz lösen die Tabletten in wenig Wasser auf, d.h. in einem halben Glas Wasser oder weniger. Hingegen nehmen nur 2 % der Patienten ohne Niereninsuffizienz wenig Wasser zum Auflösen.

Beim Vergleich mit einer Untersuchung an 150 Patienten [7], die 1967 wegen regelmäßigen Analgetikakonsums in der Medizini-

schen Poliklinik kontrolliert wurden, zeigen sich keine größeren Unterschiede hinsichtlich Durchschnittsalter, Geschlechtsverteilung, Größe der Gruppe mit Nierenschädigung und durchschnittlicher Dauer der Tabletteneinnahme. Die Gesamtzahl Tabletten pro Tag entspricht ebenfalls der dort angegebenen Menge Phenacetin in Gramm.

Als *Arbeitshypothese* nahmen wir an, daß höhere Einzeldosen oder Einnahmen zwischen den Mahlzeiten mit rascherer Resorption zu einem erhöhten Anstieg von toxischen Abbauprodukten des Phenacetins führen und somit möglicherweise eine Nierenschädigung auslösen können. Die vorliegenden Ergebnisse ergeben, daß bei Patienten mit Niereninsuffizienz im allgemeinen zwar keine wesentlich höheren Einzeldosen eingenommen werden als bei Patienten ohne Niereninsuffizienz, daß aber die Tabletteneinnahmen größtenteils zwischen den Mahlzeiten erfolgen, wo eine raschere Resorption und somit eine höhere Konzentration von Phenacetin im Blut erwartet werden darf. Neuere Untersuchungen über die Nephrotoxizität von Phenacetin ergaben eine auffallende Dosisabhängigkeit der Metabolisierung von Phenacetin [5, 11]. Mit höherer Dosierung kam es zu einer Verschiebung der Metabolitenverteilung im Urin zugunsten des Abbauweges über Phenetidin. Der Hauptmetabolit NAPAP wurde im Harn proportional der verabreichten Phenacetindosis ausgeschieden, hingegen traten Phenetidin und Oxyphenetidinsulfat bei höherer Dosierung in unverhältnismäßig größerer Menge im Urin auf. Die hämatotoxische Wirkung von Phenacetin, insbesondere von Phenetidin, ist längst bekannt, ebenso die Tatsache, daß bestimmte aromatische Verbindungen nephrotoxisch sind [6].

Die vorliegenden Ergebnisse dürften den Hinweis geben, daß die oben erwähnte Verschiebung der Metabolisierung von Phenacetin über den Abbauweg von Phenetidin

für die Nephrotoxizität von Phenacetin von Bedeutung ist, weil die Einnahmegewohnheit vor allem der Patienten mit Niereninsuffizienz eine rasche Resorption begünstigt.

Eine weitere Möglichkeit, die Nephrotoxizität phenacetinhaltiger Analgetika zu klären, zeigt sich bei der Flüssigkeitsmenge, die bei der Tabletteneinnahme getrunken wird. *Kincaid-Smith et al.* [9, 12] konnten experimentell bei Ratten in einem höheren Prozentsatz Papillennekrosen erzeugen, wenn sie die Tiere, die eine Kombination von Phenacetin, Salicylsäure und Coffein erhielten, nachts ohne Flüssigkeit ließen. Offenbar entstand dadurch eine höhere Konzentration an Abbauprodukten in der Medulla. Durch gezielte Befragung nach der Art der Tabletteneinnahmen und nach der getrunkenen Flüssigkeitsmenge konnte festgestellt werden, daß ein Viertel der Patienten sowohl mit als auch ohne Niereninsuffizienz die Tabletten auflöst, was die Voraussetzung für eine rasche Resorption ist. Fast alle Patienten ohne Niereninsuffizienz nehmen dabei viel Wasser zum Auflösen, während zwei Drittel der Patienten mit Niereninsuffizienz, welche die Tabletten auflösen, wenig Wasser nehmen. In diesem Falle dürfte die Resorption rascher erfolgen, und es könnte dies ein Hinweis sein, daß die Flüssigkeitsmenge bei der Tabletteneinnahme eine Rolle spielt.

Als weitere Möglichkeit für eine rasche Resorption von Phenacetin ist zu erwähnen, daß Phenacetin verschiedener Herkunft verschieden rasch resorbiert wird [10]. Die galenische Zubereitung dürfte also ebenfalls einen möglichen Faktor für die Nephrotoxizität von phenacetinhaltigen Analgetika darstellen.

#### Literatur

- [1] *Abrahams C. and Levin N. W.*: Analgesic nephropathy. *Lancet*, 645 (1968).
- [2] *Dubach U. C., Minder F. and Gsell O. R.*: An epidemiological study of analgesic abuse. *Proc. 3rd int. Congr. of Nephrology*, page 300—305 (Karger, Basel, 1967).
- [3] *Dubach U. C.*: p-Aminophenol-Bestimmung im Urin als Routinemethode zur Erfassung der Phenacetineinnahme. *Dtsch. med. Wschr.* 5, 211—215 (1967).
- [4] *Dubach U. C., Levy P. S. and Minder F.*: Epidemiological study of analgesic intake and its relationship to urinary tract disorders in Switzerland. *Helv. med. Acta*, Vol. 34 (1968), Fasc. 4, page 297—312.
- [5] *Dubach U. C. und Raaflaub J.*: Neue Aspekte der Nephrotoxizität von Phenacetin. *Experientia* 25, 1969.
- [6] *Green C. R., Ham K. N. and Tange J. D.*: Kidney lesions induced in rats by p-aminophenol. *Brit. Med. J.* 1, 162—164 (1969).
- [7] *Gsell O., Dubach U. C. and Raillard-Peucker U.*: Abuse of phenacetin containing analgesics and renal disease. *German med. monthly* 6, 257—263 (1968).
- [8] *Kielholz P.*: Gesamtschweiz. Enquete über die Häufigkeit des Medikamentenmißbrauches. *Schw. Ärzteztg.* 40, 1077—1096 (1968).
- [9] *Kincaid-Smith P., Saker B. M. and McKenzie I. F. C.*: Lesions in the vasa recta in experimental analgesic nephropathy. *Lancet*, 24 (1968).
- [10] *Prescott L. F.*: The metabolism of phenacetin in patients with renal disease. *Clin. Pharm. Therap.* 10, 383 (1969).
- [11] *Raaflaub J. and Dubach U. C.*: Dose-dependent change in the pattern of phenacetin metabolism in man and its possible significance in analgesic nephropathy. *Klin. Wschr.* (1969).
- [12] *Saker B. M. and Kincaid-Smith P.*: Papillary necrosis in experimental analgesic nephropathy. *Brit. med. J.* 1, 161—162 (1969).
- [13] *Spühler O. und Zollinger U. H.*: Die chronisch-interstitielle Nephritis. *Z. klin. Med.* 151, 1 (1953).

Autorenadresse:

Dr. med. *H. Wacker* und Prof. Dr. med. *U. C. Dubach*,  
Hebelstraße 1, CH-4000 Basel.