

## **Prospektiv-longitudinale epidemiologische Untersuchungen über die regelmäßige Einnahme phenacetinhaltiger Analgetika bei arbeitstätigen Frauen im Alter von 30–49 Jahren, Teilresultate 1. 6. 1968<sup>1</sup>**

*U.C. Dubach und A. Müller*

Die heute noch ungelöste Frage eines Kausalzusammenhangs zwischen regelmäßiger Einnahme phenacetinhaltiger Analgetika und Nierenleiden hat die vorliegende, zweite, prospektiv-epidemiologische Untersuchung angeregt. In einer ersten transversalen Untersuchung 1965 konnte gezeigt werden, daß vor allem Frauen jenseits des 3. Lebensjahrzehnts häufig regelmäßig Analgetika einnehmen. Diese Personen geben signifikant häufiger eine Anamnese für durchgemachte Harnwegskrankheiten an als Personen ohne regelmäßige Tabletteneinnahme [1, 2]. Nur mit Hilfe einer prospektiven-longitudinalen Untersuchung kann jedoch das Risiko der regelmäßigen Einnahme von Analgetika abgeschätzt werden [2].

Zweck der im Herbst 1967 begonnenen Untersuchungen ist es, das Risiko für eine Harnwegserkrankung bei mindestens 500 Frauen mit regelmäßiger Einnahme phenacetinhaltiger Analgetika im Vergleich zu einer gleich großen Zahl von Frauen der gleichen Altersgruppe ohne regelmäßige Einnahme im Ablauf von 5 Jahren festzustellen. Um die zwei genannten Kollektive zu erhalten, wird ein selektives (bestimmte Alters- und Geschlechtsgruppe), multiples (eliminatorisches) Suchverfahren angewandt. Aus der ersten Studie wurde die notwendige Zahl für jede Gruppe von 500 Frauen errechnet, um nach 5 Jahren trotz der Abgänge genügend große Kollektive zur statistisch signifikanten Berechnung der renalen Verschiedenheiten zu erhalten, wobei als objektive Kriterien der Beurteilung gelten: Proteinurie, Blut im Urin, herabgesetzte Konzentrationsfähigkeit des Urins (spez. Gewicht) nach Dursten, erhöhtes Serumkreatinin, Bakteriurie und, wenn immer möglich, Abnahme der Nieren-

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

größe (Nierenleeraufnahme). Nur der Nachweis von N-acetyl-p-Aminophenol (= NAPAP), dem Hauptmetaboliten von Phenacetin im Urin, wird als objektiver Beweis für die Einnahme phenacetinhaltiger Analgetika betrachtet.

Eine Arbeitsgruppe von 1 (- 2) Arzt, 1 Krankenschwester, 3 (- 7) Laborantinnen haben bisher in mehr als 50 Großbetrieben (60–14802 Personen) der Nordwestschweiz in 4 Kantonen (beide Basel, Aargau, Solothurn und Bern) Erhebungen durchgeführt. Die Untersuchungen betreffen Chemie, Banken und Versicherungen, Warenhäuser, Lebensmittel, Uhren, Textilien, Schuhe, Papierfabriken, Maschinenfabriken, Apparate und Instrumente.

Bei einer Beteiligung von 20,9–92,9% (Mittel 55,5%) bei der freiwilligen und kostenlosen Untersuchung sind bisher bei 1068 (60% Schweizerinnen, 40% Ausländerinnen) die Resultate für die Screening-Phase bekannt: In 3 aufeinanderfolgenden Urinproben der gleichen Woche fand sich bei 662 Frauen (15,8%) NAPAP mindestens einmal vor; bei 248 (8,08%) Personen war die Ausscheidung von Salicylat vermehrt. Bei der Testung mit Labstix® (Ames) fanden sich 249 pathologische Werte: in 78 Fällen (1,9%) war die Probe auf Eiweiß deutlich positiv, in 76 Fällen (1,8%) fand sich Blut (Periode ausgeschlossen) und in 65 Fällen (1,5%) Zucker.

## Diskussion

Das Resultat von 15,8% positiver Urinproben auf NAPAP ist sehr hoch: In der ersten epidemiologischen Untersuchung fand sich bei Frauen in der Uhrenindustrie im Alter von 15–78 Jahren ein Durchschnittswert von 9,98%; vergleichsweise fanden wir an der Medizinischen Poliklinik bei offensichtlich kranken Frauen bei der Erstuntersuchung 5,49% positiver Proben auf NAPAP. Die höchste Prozentzahl wies bei der jetzigen Untersuchung die Uhrenindustrie mit 27,5% auf, gefolgt von der Maschinenindustrie mit 23,8%, den Papierfabriken mit 15,8%, Banken und Versicherungen mit 15,7% und am Schluß von den Textilbetrieben mit 8,0%. Bei einer zweiten Screening der Personen mit positivem Ausfall auf NAPAP im Urin ergab sich bei 204 Frauen (6,65% von 3068 Personen) eine Reduktion des ersten Resultats. Es führte die Liste mit 15,3% eine Apparatebaufabrik an, gefolgt mit 8,4% von der Uhrenbranche und den Warenhäusern mit 7,7%. Die Frauen dieses Kollektivs aus dem zweiten Screening werden als regelmäßige Einnahmer von phenacetinhaltigen Analgetika betrachtet und im Hinblick auf Harnwegserkrankungen mit den vorgenannten Suchmethoden einer ersten Untersuchung zugeführt und während 5 Jahren verfolgt, zusammen mit dem entsprechend gepaarten (nach Alter, Geburten, Arbeit, Nationalität, Zivilstand) Kollektiv ohne Ausscheidung von NAPAP im Urin.

Eine signifikante *Proteinurie* konnte bei 1,9% aller Frauen nachgewiesen werden. Diese Prozentzahl deckt sich genau mit derjenigen, welche wir bei

allen Frauen ohne Unterschied auf Altersgruppen 1965 fanden [2]. *Glogner* und *Dürr* [3] berichten ohne Alters- und Geschlechtsunterschiede über 0,28% positiver Uristix®-Proben unter rund 8000 gesunden Personen. In Baltimore fanden sich 1957 für 30- bis 44jährige Frauen 0,38% Frauen mit Proteinurie. Unsere Resultate liegen demnach bedeutend höher als bei den zwei zitierten Studien. Auffallend ist bei der Aufschlüsselung nach Betrieben die hohe Zahl von 4,3% positiven Proteinurien in der Lebensmittelbranche, gefolgt von den Warenhäusern, Chemie und Banken, während die Uhrenindustrie in der größten Zahl positiver NAPAP-Ausscheider mit 1,2% erst an 6.Stelle der 10 Betriebsgruppen steht. Die Proteinurie allein kann wohl kaum als Suchfaktor für das Vorliegen einer durch chronische Einnahme von phenacetinhaltigen Analgetika geschädigten Niere angesehen werden.

*Blut im Urin* wurde nur bei 1,8% Personen nachgewiesen im Unterschied zu den 5,4% aller Alterskategorien bei der ersten Untersuchung [2]. Wie bei der Proteinurie führt zusammen mit der Apparate-Instrumentengruppe mit 6,1% die Lebensmittelbranche, während die Uhrenindustrie zusammen mit den Warenhäusern erst an 4.Stelle steht.

*Diese vorläufigen Resultate* lassen eine abschließende Interpretation nicht zu. Die Beendigung der zwei Screening-Phasen und der ersten Untersuchung der zwei Kollektive muß abgewartet werden.

#### *Literatur*

- [1] *Dubach U.C., Minder F. und Gsell O.R.*: An epidemiological study of analgesic abuse. Proc. 3rd. Int. Congr. Nephrol. Washington 1966, Vol.2, p. 300-305 (Karger Basel-New York 1967).
- [2] *Dubach U.C., Levy P.S. und Minder F.*: Epidemiological study of analgesic intake and its relationship to urinary tract disorders in Switzerland. *Helv. Med. Acta 34* (im Druck, 1968).
- [3] *Glogner P. und Dürr F.*: Suchaktion auf Diabetes und Nephropathien. *Deutsch. Med. Wschr. 89*, 2081 (1964).

Adresse der Autoren: PD Dr. med. *U.C. Dubach* und Dr. *A. Müller*, Medizinische Universitäts-Poliklinik, Hebelstraße 1, 4000 Basel