

Über die Toxikologie des Phenacetins

Autor(en): **Pletscher, A.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **14 (1958)**

Heft 2

PDF erstellt am: **20.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307359>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus der medizinischen Universitätsklinik Basel (Vorsteher: Prof. H. Staub)
und der medizinischen Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel

Über die Toxikologie des Phenacetins

Von A. Pletscher

Phenacetin wird seit ca. 60 Jahren als Antipyreticum und Analgeticum in der medizinischen Therapie verwendet. Sein Metabolismus beim Menschen geht aus Abb. 1 hervor. Ein für die Toxizität wichtiges Abbauprodukt ist wahrscheinlich p-Phenetidin (siehe unten).

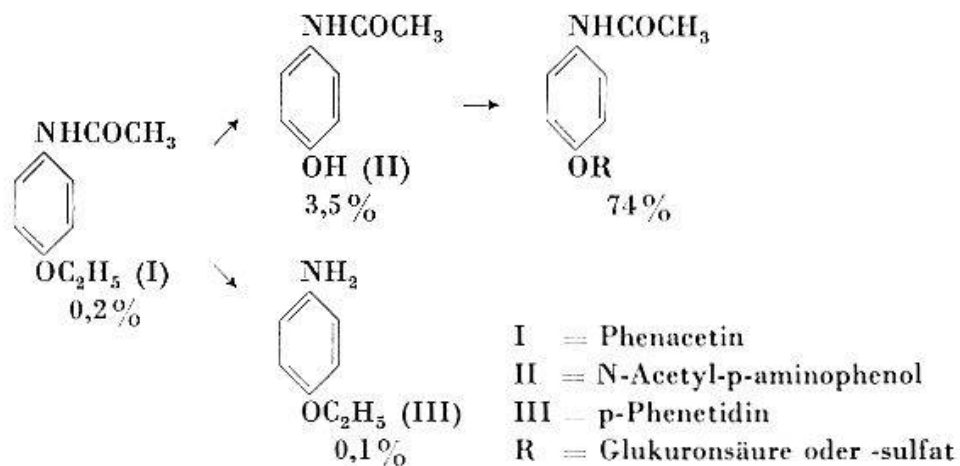


Abb. 1. Metabolismus von Phenacetin beim Menschen (1)
(Prozentwerte = Urinausscheidung in 24 Stunden).

In den Pharmakologie-Lehrbüchern wird Phenacetin als gutes, wenig toxisches Analgeticum und Antipyreticum bezeichnet. In der Tat wurden nur wenige akut tödliche Vergiftungen bekannt, die auf Phenacetin zurückgehen, obwohl verschiedene Selbstmordversuche mit phenacetin-haltigen Analgetica in der Literatur erwähnt sind. Auch an den Medizinischen Abteilungen des Bürgerspitals Basel konnten in den letzten Jahren 8 solche Fälle beobachtet werden. Es wurden Phenacetindosen zwischen 5 und 50 g eingenommen, z. T. setzte allerdings Erbrechen ein. In keinem Falle kam es zu tödlichem Ausgang. Akute Überdosierung

von Phenacetin scheint von geringerer Bedeutung zu sein als diejenige von Salicylaten. In USA wurde z. B. im Jahre 1952 über 113 letale Salicylatvergiftungen berichtet (2).

Nach kurzdauernder Einnahme (Tage bis Wochen) von therapeutischen Dosen Phenacetin (0,2–0,3 g pro Dosis 1 bis 3mal täglich) sind toxische Nebenerscheinungen ernsterer Art bei Erwachsenen selten. In einem Experiment an 29 Freiwilligen konnte z. B. gezeigt werden, daß Phenacetin in täglichen Dosen von 1, 2 und 3 g während 6 Wochen keinen oder nur geringen Anstieg von Methämoglobin erzeugte. Sulfhämoglobin oder Abnahme des Gesamthämoglobins war nicht festzustellen (3).

Bei Splenektomierten und bei Milzatrophy kann Phenacetin in therapeutischen Dosen Auftreten von Innenkörpern bewirken (4). Ferner gibt es seltene Fälle, bei denen therapeutische Dosen von Phenacetin eine akute hämolytische Krise ohne Met- oder Sulfhämoglobinbildung verursachen; wahrscheinlich ist hier eine primäre Minderwertigkeit der Erythrocyten vorhanden (5, 6). Für Säuglinge und Kleinkinder scheint Phenacetin gefährlicher zu sein als für Erwachsene. Es kann in gewissen Fällen schon bei Gesamtdosen von 2–4 g, innerhalb einiger Tage gegeben, zu bedrohlichen Blutveränderungen kommen. Bei Säuglingen sollen unter Umständen sogar Gesamtdosen von 60 bis 250 mg gefährlich sein (7, 8, 9).

Bei *übermäßigem Gebrauch* von phenacetinhaltigen Analgetica können Schädigungen entstehen. Solche wurden in den letzten Jahren gehäuft gemeldet (10–21, Abb. 2) und betreffen hauptsächlich Blut, Nieren und möglicherweise Zentralnervensystem.

Im folgenden werden nur die Schädigungen des Blutes und der Nieren besprochen. Es soll ferner kurz auf die Frage eingegangen werden, ob

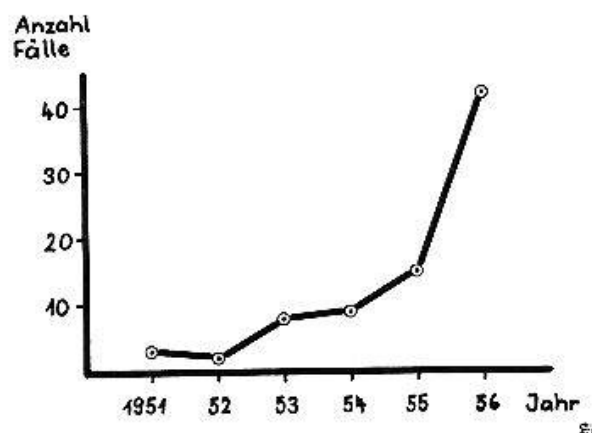


Abb. 2. Chronischer Phenacetinabusus. Frequenz der Medizinischen Abteilungen des Bürgerspitals Basel.

der heutige Schmerzmittelabusus durch eine spezielle Wirkungskomponente von Phenacetin gefördert wird.

a) *Blutschädigungen*

Es ist heute gesichert, daß infolge chronischem Abusus von phenacetinhaltenen Analgetica Blutveränderungen zustande kommen können. Diese bestehen in Auftreten von Methämoglobin, Sulfhämoglobin und Innkörpern, Veränderungen, die sich nach Aufhören der Phenacetinmeditation meist rasch zurückbilden. Die Lebensdauer der Erythrocyten ist nach chronischer Applikation großer Mengen Phenacetin bei Mensch und Tier oft verkürzt (22, 23). Es kann zu hämolytischer Anämie kommen mit Reticulocytose, Milzvergrößerung, Zunahme der Siderophagen, Steigerung der Erythropoese usw. Möglicherweise sind Patienten mit Eisenmangel speziell empfindlich auf Phenacetin (10).

Experimentelle Untersuchungen haben ergeben, daß Met- und Sulfhämoglobinbildung in den Erythrocyten keine Ursache für deren beschleunigten Zerfall ist (22). Entstehung dieser pathologischen Blutfarbstoffe und Beschleunigung des Erythrocytenabbaues gehen offenbar auf zwei verschiedene, voneinander unabhängige Wirkungsqualitäten von Phenacetin zurück. Dies zeigen auch eigene Untersuchungen, die zusammen mit Dr. P. Miescher¹ ausgeführt wurden. Danach bewirkten Phenacetin und sein biologisches Abbauprodukt, p-Phenetidin, bei Kaninchen deutliche Herabsetzung der Erythrocytenlebensdauer, ohne daß es zu Bildung wesentlicher Mengen von Met- und Sulfhämoglobin kam (Abb. 3). Für diagnostische Zwecke ist es interessant, daß die hämolysesteigernde Eigenschaft von Phenacetin nur schlecht durch Messung von osmotischer oder mechanischer Resistenz der Erythrocyten erfaßt werden kann. Im Tierexperiment war auch in Fällen mit deutlich verminderter Lebensdauer der Erythrocyten die osmotische Resistenz normal (23). Unter 13 bzw. 8 Patienten mit Phenacetinabusus konnten keine sicheren Veränderungen von osmotischer und mechanischer Resistenz gefunden werden. Lediglich die Saponinresistenz war in gewissen Fällen erhöht (Abb. 4, Tab. 1). Die Ursache des letzteren Verhaltens muß weiter abgeklärt werden.

Das Agens, welches die Schädigung der Erythrocyten herbeiführt, ist möglicherweise p-Phenetidin. Der Methämoglobingehalt nach Phenacetingabe scheint in vivo parallel dem Phenetidingehalt des Blutes zu gehen (1). Ferner bewirkt p-Phenetidin beim Kaninchen stärkere Verkürzung der Erythrocytenlebensdauer als Phenacetin selbst (Abb. 3).

¹ Oberarzt der Medizinischen Universitätspoliklinik, Basel.

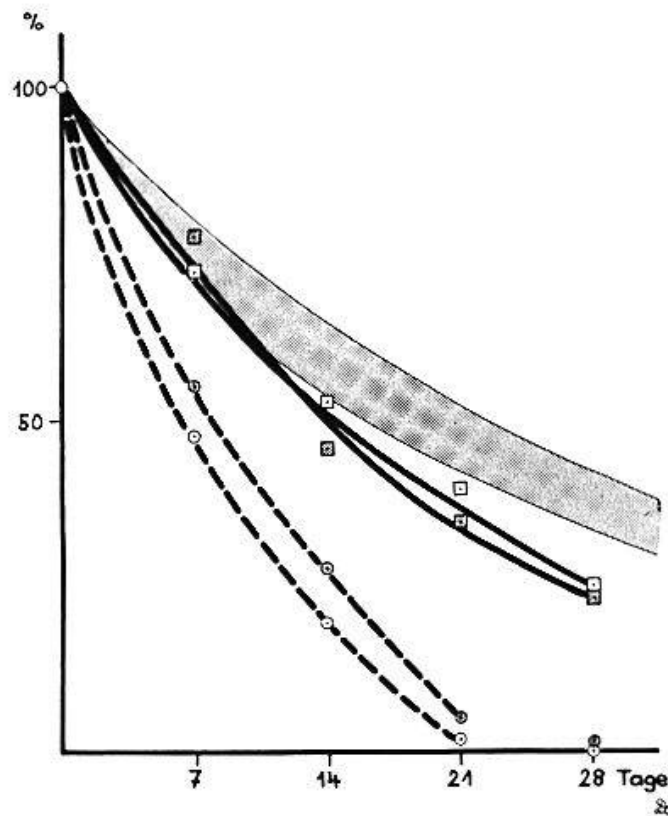


Abb. 3. Lebensdauer von Kaninchen-Erythrocyten. Bestimmung mit Cr^{51}

- orale Eingabe von Phenacetin an 5 Tagen pro Woche während 9 Wochen.
Dosierung: 100 mg/kg während 5 Wochen, und
200 mg/kg während 4 Wochen, 2 Tiere.
- orale Eingabe von p-Phenetidin an 5 Tagen pro Woche
 - 154 mg/kg während 4 Wochen, 1 Tier;
 - 77 mg/kg während 5 Wochen, und
154 mg/kg während 4 Wochen, 1 Tier.

Schraffierte Fläche: Normalbereich nach *Miescher* (22).

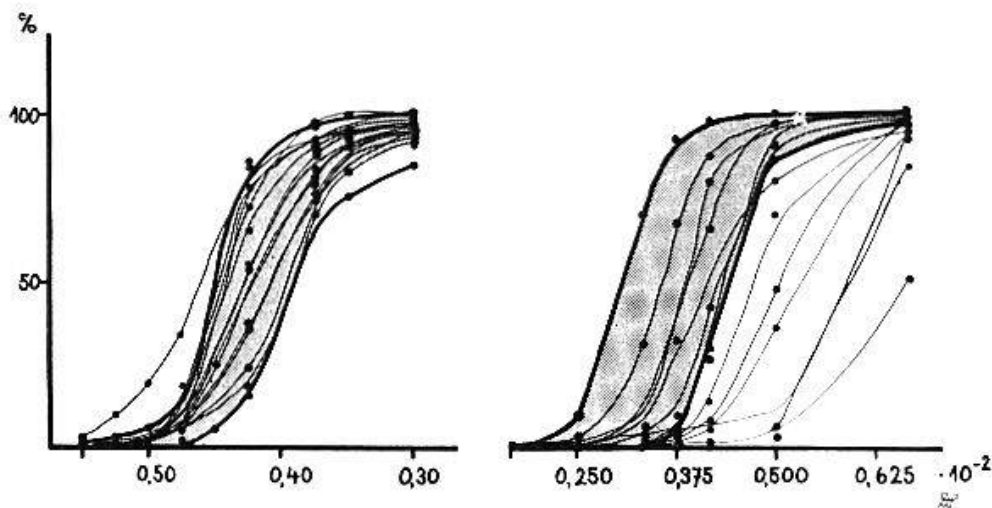


Abb. 4. Osmotische und Saponinresistenz der Erythrocyten (24) von Patienten mit Phenacetinabusus ohne Nierenschaden. Ordinate: Hämolyse in %. Abszisse: Konzentration von NaCl, bzw. Saponin (Merck). Schraffierte Flächen innerhalb dick auszogener Kurven: Normalbereich. Jede der feinen Kurven betrifft einen Patienten.

Tabelle 1
Mechanische Erythrocytenresistenz bei
Phenacetinabusus (24)

Patient Nr.	Hämolyse in %
1	8,0
2	5,8
3	8,1
4	6,5
5	5,9
6	6,0
7	7,0
8	8,5
Normalwerte	6-14

Bisher sind in der Schweiz 154 Fälle von mehr oder weniger starker Blutschädigung bei Abusus phenacetinhaltiger Analgetica publiziert worden. Es handelt sich vor allem um Anämien (hypo-, normo- oder hyperchrom), Met- und Sulfhämoglobinämie, Innenkörperbildung, Vermehrung von Reticulocyten und inaktivem Hämoglobin. Todesfälle infolge Blutschädigung allein wurden nicht beschrieben. Unter 56 Fällen mit chronischem Phenacetinabusus, die in den Jahren 1955 und 1956 an den Medizinischen Abteilungen des Bürgerspitals Basel beobachtet wurden, waren in 38 Fällen Zeichen von Anämie vorhanden (Hämoglobin zwischen 30 und 70%). Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß alle diese Anämien auf direkte Phenacetinwirkung zurückgehen. Sie beruhen wahrscheinlich hauptsächlich auf Nierenschädigung, die in 39 der 56 Fälle vorhanden war. Von 15 Patienten mit chronischem Phenacetinabusus ohne Nierenschaden zeigten nur 2 Patienten Anämien mäßigen Grades.

b) *Nierenschädigungen*

In den letzten Jahren sind in der Schweiz 94 Fälle von z. T. tödlichen Nierenschädigungen bei Patienten mit chronischem Phenacetinabusus publiziert worden. Meistens handelt es sich um interstitielle Nephritis. Viele Autoren postulieren einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Phenacetinabusus und dieser Krankheit. Die Anhaltspunkte für diesen Schluß sind in erster Linie statistische. Es besteht nämlich ein gehäufte Abusus phenacetinhaltiger Analgetica bei Patienten mit interstitieller Nephritis. Ferner sind unter den Patienten, welche Phenacetinabusus und irgendeine Nierenaffektion zeigen, die Fälle mit interstitieller Nephritis zahlreich (Tab. 2). Der Beweis für das Bestehen eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen Phenacetinabusus und interstitieller Nephritis ist allerdings schwer zu erbringen. Vor allem ist es schwierig,

Tabelle 2
Art der Nierenschädigung bei 39 Patienten mit
Phenacetinabusus

	Anzahl Fälle
Interstitielle Nephritis	14
Interstitielle + Pyelonephritis	17
Interstitielle Nephritis bei vaskulärer Schrumpfniere	2
Interstitielle Nephritis bei Cystenniere	1
Pyelonephritis	2
Keine interstitielle oder Pyelo- nephritis	3

zu entscheiden, ob phenacethaltige Analgetica infolge von Beschwerden bei bestehender Nierenaffektion eingenommen wurden, oder ob die Phenacetinmedikation primär erfolgte. In Tab. 3 wurde bei 39 Patienten mit Nierenschädigung der Grund des Phenacetinabusus zusammengestellt. Dabei zeigte sich, daß ein großer Teil der Patienten das Analgeticum infolge von allgemeinem Kopfweg einnahm. Bei dieser Gruppe ist schwer zu entscheiden, ob die Nierenaffektion oder der Phenacetinabusus primär waren. Am wahrscheinlichsten besteht ein ursächlicher Zusammenhang in denjenigen Fällen, bei denen das phenacethaltige Analgeticum infolge psychischer Ursache oder infolge Beschwerden eingenommen wurde, die kaum primär renal bedingt waren. Daneben gibt es auch Fälle, die das Analgeticum infolge von Beschwerden bei vorbestehender Nierenaffektion eingenommen haben.

Die bisherigen Befunde zeigen, daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Phenacetinabusus und interstitieller Nephritis möglich, aber nicht bewiesen ist. Für die Pathogenese einer solchen Nierenveränderung wären verschiedene Mechanismen denkbar, z. B. Schädigung durch

Tabelle 3
Grund des Phenacetinabusus bei Nierenpatienten

	Anzahl Fälle
Allgemeines Kopfweg	17
Müdigkeit	2
Migräne	6
Kopfweg infolge Nierenaffektion	5
Psychogene Gründe	4
Andere Schmerzen	2
Unbekannt	3

Phenacetin selbst bzw. eines seiner Abbauprodukte oder durch pathologische Eiweißausscheidung bei gesteigertem Erythrocytenabbau (22).

c) *Bedeutung der Phenacetinkomponente für den Abusus von Analgetica*

Diese Frage kann zur Zeit nicht definitiv abgeklärt werden, da zu wenig Beobachtungsmaterial vorhanden ist. Sie läßt sich am besten an Patienten studieren, die wegen Mißbrauch von Analgetica in psychiatrische Kliniken eingewiesen wurden. Eine diesbezügliche Zusammenstellung aus der Psychiatrischen Universitätsklinik Basel zeigt, daß in den Jahren 1951 bis 1953 der Mißbrauch von phenacetinhaltigen Analgetica nur unwesentlich häufiger war als derjenige nicht-phenacetinhaltinger Schmerzmittel (19). Nach diesen Befunden wäre also die Phenacetinkomponente keine wesentliche Ursache für den Analgeticamißbrauch.

Um *quantitative Anhaltspunkte* über die chronische Toxizität von Phenacetin beim Menschen zu bekommen, kann folgendermaßen vorgegangen werden:

1. Man kann die Zahl der Phenacetingeschädigten in Beziehung setzen zum Phenacetinkonsum überhaupt und

2. Es kann die Morbidität bei einer Bevölkerungsgruppe festgestellt werden, die viel phenacetinhaltige Mittel zu sich nimmt.

ad 1. Verbrauch und Verbreitung von Phenacetin in der Schweiz sind in Tabelle 4 und 5 zusammengestellt. Es handelt sich um eine Schätzung auf Grund einer Enquête der Gesellschaft für Marktforschung im Jahre 1954 in 3000 Schweizer Haushaltungen, sowie von Angaben der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG. über ihren jährlichen Verkauf phenacetinhaltiger Medikamente. Danach beträgt also der durchschnittliche Phenacetinkonsum pro Kopf und Jahr in der Schweiz 8 g oder 32 Einzeldosen.

Im Zeitraum von 1950–1956 sind in der Schweiz 248 Fälle von körperlichen Phenacetinschädigungen publiziert worden, davon ca. 50 Todesfälle an Urämie bei Nierenschädigung.

Tabelle 4
Phenacetinverbrauch
in der Schweiz (geschätzt)

Jahr	Kg
1950	28 000
1951	33 800
1952	35 400
1953	38 200
1954	40 200
1955	42 000

Tabelle 5
 Prozentsatz der Haushaltungen mit Analgeticakonsum

	Analgetica überhaupt %	Phenacetin- haltige %	Nicht Phenacetin- haltige %	Unbe- kannte %
Ganze Schweiz	70	53	19	9
Westschweiz	80	45	47	8
Deutsche Schweiz	66	58	10	9
Basel	75	47	26	2

(Die Summe der Prozentzahlen der spezifizierten Analgetica ist größer als die Prozentzahlen der Analgetica überhaupt. Dies kommt daher, daß in verschiedenen Haushaltungen mehrere Analgetica, z. B. Phenacetinhaltige und nicht-Phenacetinhaltige genommen wurden.)

Diese Zahlen sind wahrscheinlich zu klein. Bessere Anhaltspunkte ergeben sich im Kanton Basel-Stadt, wo genauere Angaben über die Zahl der Phenacetingeschädigten aus den diesbezüglich wichtigsten Kliniken erhältlich sind (1. und 2. Medizinische Abteilung, Bürgerspital, Medizinische Universitätspoliklinik). In den Jahren 1955 und 1956 wurden in diesen Kliniken 79 Fälle von Phenacetinabusus behandelt (21), 11 kamen ad exitum infolge Urämie. Der Phenacetin-konsum im gleichen Zeitraum belief sich in Basel auf schätzungsweise 2 Tonnen.

Bei allen erwähnten Fällen mit körperlichen Schädigungen handelte es sich um jahrelang dauernden Abusus von phenacetinhaltigen Mitteln, wobei meist total mehrere kg Phenacetin eingenommen wurden (bis 40 kg Phenacetin total oder bis 3 kg pro Jahr).

Fälle von wesentlicher toxischer Schädigung bei vernünftigem Gebrauch des Medikamentes wurden in den erwähnten Publikationen nicht mitgeteilt.

ad 2. Eine Berufsgruppe, bei welcher der Abusus von phenacetinhaltigen Analgetica verbreitet ist, sind die Uhrenarbeiter (13, 18). Eine Untersuchung der Morbidität dieser Arbeiter würde deshalb die bisherigen Befunde der Kliniker ergänzen, insbesondere könnten weitere Anhaltspunkte über den Zusammenhang von Phenacetinabusus und Nierenschädigungen erhalten werden. Solche systematischen Untersuchungen sind praktisch schwierig durchzuführen. Eine erste statistische Arbeit über den Grund von Absenzen in zwei Betrieben der Uhrenbranche mit insgesamt 1800 Arbeitern wurde von Dr. *Paule Rey*³ ausgeführt. Es zeigte sich dabei, daß die Häufigkeit von Krankheiten des

³ Service psychologique, Ebauches S. A., Neuchâtel.

Blutes und der Nieren nicht größer war als bei der Durchschnittsbevölkerung (als Vergleich wurden die Daten der Metropolitan Life Insurance Co. in New York, USA, genommen). Diese Untersuchungen betreffen lediglich das Jahr 1955, bzw. die Zeit von September 1956 bis März 1957. Ferner wird nur ein sehr geringer Teil der schweizerischen Uhrenarbeiter erfaßt. Eine bindende Aussage darf deshalb nicht gemacht werden. Es wäre jedoch wertvoll, wenn solche Untersuchungen fortgesetzt würden.

Zusammenfassung

Die Toxizität von Phenacetin in therapeutischen Dosen ist gering. Trotz sehr weiter Verbreitung von phenacetinhaltigen Analgetica sind bei Erwachsenen bei vorgeschriebener Dosierung nur wenige Fälle mit gefährlichen Nebenwirkungen bekannt. Dies gilt nicht für Säuglinge und Kleinkinder, bei denen schon durch relativ niedrige Phenacetindosen Blutschädigung auftreten kann.

Nach langjährigem Abusus von phenacetinhaltigen Mitteln können Blut- und wahrscheinlich Nierenschädigungen entstehen. Eine wesentliche Wirkung von Phenacetin auf das Blut besteht in Herabsetzung der mittleren Lebensdauer der Erythrocyten und in Erzeugung von hämolytischer Anämie. Bildung von Met- und Sulfhämoglobin durch Phenacetin ist wahrscheinlich keine wesentliche Ursache für diese Veränderungen.

Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Phenacetinabusus und interstitieller Nephritis ist zur Zeit schwer zu beweisen. Das Problem bedarf weiterer Abklärung. Es muß jedoch nach den heutigen Kenntnissen angenommen werden, daß es Fälle von interstitieller und vielleicht auch von Pyelonephritis gibt, bei denen chronischer Abusus von Phenacetin als ursächlicher Faktor in Frage kommt.

Résumé

La phénacétine a une toxicité minime aux doses thérapeutiques. Malgré le très large usage d'analgésiques contenant de la phénacétine, on n'observe que très rarement chez l'adulte des actions secondaires dangereuses, dues à ces médicaments donnés aux doses prescrites. Cette remarque n'est pas valable pour le nourrisson ou le petit enfant, chez lesquels des doses minimales de phénacétine peuvent produire des altérations de la crase sanguine.

Un abus de médicaments à base de phénacétine s'étendant sur plusieurs années, peut provoquer des altérations rénales et sanguines. L'action nocive de la phénacétine sur le sang se manifeste par une diminution de la

durée de vie moyenne des érythrocytes et par l'apparition d'une anémie hémolytique. La formation de méthémoglobine et de sulfhémoglobine par la phénacétine ne joue probablement qu'un rôle minime dans ces altérations sanguines.

Il n'est actuellement guère possible d'établir une relation causale certaine entre la néphrite interstitielle et l'abus de phénacétine. Ce problème demande encore des études complémentaires. Il faut toutefois admettre, dans l'état actuel de nos connaissances, qu'il existe des cas de néphrite interstitielle et de pyélo-néphrite, dans lesquels un abus chronique de phénacétine peut avoir joué un rôle déterminant.

Riassunto

La tossicità della fenacetina in dosi terapeutiche è minima. Nonostante la grande diffusione degli analgesici a base di fenacetina, sono noti pochi casi di effetti secondari pericolosi nell'adulto, quando si sia rimasti nelle dosi prescritte. Fanno eccezione i lattanti ed i bambini nei primi anni di vita, in cui si possono avere alterazioni ematiche con dosi di fenacetina relativamente basse.

In seguito ad abuso continuato per anni di medicinali a base di fenacetina si possono avere alterazioni ematiche, e probabilmente renali. Un'azione essenziale della fenacetina sul sangue consiste nella diminuzione della durata media di vita degli eritrociti e nella provocazione di anemie emolitiche. La formazione di metemoglobina e di sulfemoglobina probabilmente non costituisce un momento essenziale nell'apparizione di tali fenomeni.

Una relazione di causa a effetto tra abuso di fenacetina e nefrite interstiziale non è per il momento facilmente dimostrabile. Alle luce delle attuali conoscenze occorre tuttavia ammettere che esistono casi di nefrite interstiziale, e forse anche di pielonefrite, in cui l'abuso cronico di fenacetina può venire in discussione quale fattore etiologico.

Summary

The toxicity of phenacetin in therapeutic doses is slight. In spite of very wide-spread use of phenacetin-containing analgesics, there are only a few cases known in adults in which the prescribed doses led to dangerous side-effects. This does not apply to infants and young children in whom damage to the blood can occur after relatively small doses of phenacetin.

After abuse of phenacetin-containing medicaments during many years, blood and probably also renal damage can occur. One important

action of phenacetin on the blood consists in a reduction of the average life span of the erythrocytes and the production of a haemolytic anaemia. The formation of met- and sulf-haemoglobin by phenacetin is probably not an important reason for these changes. A causal connection between phenacetin abuse and interstitial nephritis is at present difficult to prove. The problem requires further investigation. It must however be concluded from the present state of our knowledge that there are cases of interstitial and possibly also of pyelo-nephritis in which a chronic abuse of phenacetin must be considered as a possible causative factor.

1. Brodie, B. B., und Axelrod, J.: J. Pharmacol. **97**, 58 (1949). – 2. Soehring, K., und Tautz, I.: Med. Klin. **51**, 1154 (1956). – 3. Lester, D.: J. Pharmacol. **77**, 160 (1942). – 4. Selwyn, J. G.: ref. Dtsch. med. Wschr. **81**, 1244 (1956). – 5. Bern, R. J., Beutler, E., Flanagan, C. L., und Alving, A. S.: J. Lab. clin. Med. **44**, 788 (1954). – 6. Sartorelli, E., und Quadri, A.: Med. d. Lavoro **46**, 419 (1955). – 7. Czerny, M.: Praxis **1950**, 634. – 8. Westhaus, H.: Kinderärztl. Prax. **21**, 9 (1953). – 9. Allies, F.: Med. Klin. **52**, 50 (1957). – 10. Jasiński, B.: Schweiz. med. Wschr. **78**, 681 (1948). – Jasiński, B., und Müller, D.: Schweiz. med. Wschr. **80**, 681 (1950). – 11. Maier, C., Bühlmann, A., und Hotz, M.: Z. ges. exp. Med. **118**, 105 (1951). – 12. Schaub, F., Bühlmann, A., und Maier, C.: Schweiz. med. Wschr. **83**, 626 (1953); Helv. med. Acta **20**, 428 (1953). – 13. Schwein-gruber, R.: Schweiz. med. Wschr. **85**, 162 (1955). – 14. Spühler, O., und Zollinger, H. U.: Z. klin. Med. **151**, 1 (1953). – 15. Zollinger, H. U.: Schweiz. med. Wschr. **85**, 746 (1955). – 16. Thölen, H., Vögli, J., Renschler, H., und Schaeffer, A.: Schweiz. med. Wschr. **86**, 946, 978 (1956). – 17. Haas, H. G.: Schweiz. med. Wschr. **86**, 401 (1956). – 18. Moeschlin, S.: Schweiz. med. Wschr. **87**, 123 (1957). – 19. Kielholz, P.: Schweiz. med. Wschr. **84**, 753 (1954); Schweiz. med. Jahrbuch 1955, XLVII. Benno Schwabe & Co, Basel. – 20. Fahrni, R.: Inaug. Diss. Basel 1948 und Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. **65**, 62 (1950). – 21. Gsell, O.: Vortrag vor der Med. Gesellschaft Basel, 25. April 1957. – Gsell, O., von Rechenberg, H. K., und Miescher, P.: Dtsch. med. Wschr. **82**, 1673, 1718, 1725 (1957) – 22. Miescher, P.: Vortrag vor der Med. Gesellschaft Basel, 25. April 1957. – 23. Silver, D., Brown, I. W., und Eadie, G. S.: J. Lab. clin. Med. **48**, 79 (1956). – 24. Pletscher, A.: Schweiz. med. Wschr. **83**, 1229 (1953).

Diskussion

Paule Rey (Service psychologique, Ebauches S. A., Neuchâtel): Il semble que l'abus de la phénacétine et de ses composés soit particulièrement remarquable dans l'industrie horlogère. Pour le moment, cependant, les observations concernent des cas trop rares pour qu'une généralisation ne soit pas abusive.

Un seul document d'ensemble existe jusque-là. C'est une statistique de la morbidité de deux fabriques d'horlogerie émanant du Service psychologique d'Ebauches S. A. à Neuchâtel. Cette étude n'a pas révélé une incidence élevée des maladies rénales et des altérations sanguines qui sont le reflet d'une pathologie spécifique à l'abus de phénacétine. Si cet essai n'a pas porté sur un assez grand nombre d'années et sur une population assez étendue (deux usines, l'une de 800, l'autre de 1000 employés), pour qu'une conclusion définitive puisse être tirée, il nous enseigne que des études statistiques de la morbidité et des enquêtes dans les ateliers sont nécessaires à mettre en évidence l'extension de l'abus médicamenteux et le danger social qu'il représente.

Au cas où ces enquêtes révéleraient un abus, dans les populations horlogères, on ne pourrait encore en rendre responsables les conditions de travail, tant qu'une comparaison ne serait pas faite avec d'autres industries et tant qu'une recherche attentive des circonstances de cet abus ne serait pas effectuée.

Mais, pour être à même d'établir ces statistiques, il faut être en possession d'un matériel comparable, c'est-à-dire fondé sur des bases standards. Nous ne saurions trop insister sur la nécessité de créer des rubriques de diagnostic standardisées afin que les médecins praticiens puissent fournir aux usines intéressées des données susceptibles d'être étudiées statistiquement.

F. Reubi (Berne): Il faut féliciter M. *Pletscher* pour la façon prudente et critique avec laquelle il a abordé son problème. Les rapports entre l'abus de Saridon et une atteinte rénale sont en effet loin d'être éclaircis. Il pourrait s'agir à notre avis:

a) soit d'une simple coïncidence entre deux entités relativement fréquentes;

b) soit d'un abus d'analgésiques secondaire à des symptômes rénaux (céphalées, douleurs lombaires, fatigue). Nous avons observé nombre de cas qui corroborent cette opinion. La pyélonéphrite hémotogène chronique peut évoluer pendant des dizaines d'années à bas bruit, sans symptômes urinaires. De tels malades ne consultent le médecin qu'au stade de l'azotémie. On trouve, parmi eux, des patients ayant abusé d'analgésiques et d'autres qui n'en ont jamais pris;

c) soit d'une action toxique de la phénacétine sur le rein. Or, une telle action n'a pu être prouvée ni chez le rat (Laboratoires Hoffmann-La Roche), ni chez le lapin (Poliklinique médicale de Berne). Les expériences publiées concernant la souris ne me paraissent pas concluantes. Chez l'homme également, la question reste ouverte. Les études statistiques n'ont fourni jusqu'à présent aucun indice positif. C'est ainsi que l'industrie horlogère du Jura bernois, où les ouvrières consomment d'énormes quantités de Saridon pour lutter contre la fatigue, ne nous fournit pas un plus grand contingent d'affections rénales que la population du reste du canton. L'examen approfondi de cas individuels laisse également dans l'incertitude. Nous avons recherché, sans parti pris, depuis des années, des cas démonstratifs de néphropathie «saridonienne». Aucun des cas que nous avons observés était tel qu'il ne pût être imputé qu'à l'abus de phénacétine. Chez tous, l'urine était infectée et, le cas échéant, l'autopsie révélait l'existence d'une pyélonéphrite hémotogène chronique, affection identique, selon l'avis de pathologistes éminents, à la néphrite interstitielle chronique de *Zollinger* et *Spühler*. Si dans ces cas, la phénacétine joue peut-être un rôle, ce rôle se borne probablement à diminuer la résistance de l'organisme aux agressions bactériennes.

Regierungsrat Dr. *F. Giovanoli* (Bern): Die Sucht, phenacethinhaltige Mittel (Saridon) andauernd einzunehmen, ist bei vielen Leuten offensichtlich. Will man aber zur Bekämpfung dieser Sucht diese Mittel der Rezepturpflicht unterstellen, wie schon vorgeschlagen wurde, so erhebt sich die Frage, ob man das nicht mit noch größerer Begründung und konsequenterweise auch für Alkohol und Schnäpse zu fordern hat. Die Unterstellung phenacethinhaltiger Mittel unter Rezepturpflicht ist schon deshalb aussichtslos, weil das einen wesentlichen Einbruch in das mühevoll aufgerichtete System der Abgrenzungsgrundsätze für den Verkauf pharmazeutischer Spezialitäten in Apotheken und Drogerien bedeuten würde. Schon die Einschränkung der Publikumsreklame für diese Mittel wird sehr großen Schwierigkeiten begegnen und für die von der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel festgelegte Verkaufsabgrenzung einige Konsequenzen haben. Als wichtig betrachten wir bei den Gesundheitsbehörden eine gründliche Aufklärung der Öffentlichkeit, und ferner erhebt sich die Frage, ob die Industrie nicht Mittel mit einer anderen Zusammensetzung herstellen kann.