

# Primär chronisch interstitielle Nephritis in Beziehung zum Phenacetinabusus

Autor(en): **Gsell, O.**

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: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307361>

## **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.

Medizinische Universitätspoliklinik, Basel — Vorsteher: Prof. Dr. O. Gsell

## **Primär chronisch interstitielle Nephritis in Beziehung zum Phenacetinabusus**

Von O. Gsell

Die Auswirkungen eines chronischen Abusus phenacethaltiger Medikamente, welche der internistische Kliniker und der praktische Arzt vor allem zu Gesicht bekommt, sind schwere Nierenschädigungen. Im Gebiet der deutschsprachigen Schweiz ist seit Kriegsende als neue Krankheit eine primär chronisch interstitielle Nephritis mit oft tödlichem Ausgang im Zusammenhang mit jahrelangem Mißbrauch von Phenacetin in höheren Dosen beobachtet worden. Wir konnten letzthin gemeinsam mit *von Rechenberg* und *Miescher* in der Medizinischen Gesellschaft Basel auf dieses Problem anhand von 28 genau verfolgten Fällen der letzten 2 Jahre näher eingehen (s. Dtsch. med. Wschr. 82, 1673, 1957) und möchten hier nur wenige wesentliche Punkte kurz darlegen.

Bei Personen mit langdauerndem und beträchtlichem Gebrauch phenacethaltiger Präparate finden sich drei Stadien von krankhaften Prozessen, wobei erst das dritte lebensgefährdend ist, nämlich:

1. *Psychisch nervöse Störungen* mit Affektinkontinenz, Kopfweh, Labilität, in einzelnen Fällen fortschreitend bis zur sogenannten Entkernung der Persönlichkeit, auf die *Kielholz* und andere hingewiesen haben.

2. *Blutveränderungen mit Anämie und Sulfhämoglobinämie*, wobei das Bild der grauen Cyanose entsteht und wobei wir als typischen Befund eine deutliche Verkürzung der Erythrocytenlebensdauer feststellten, die im folgenden Stadium noch deutlicher ist.

3. *Renale Störungen*, und zwar ein ganz bestimmtes Krankheitsbild, das wir früher nicht kannten oder nur ganz selten antrafen, dasjenige der *primär chronisch interstitiellen Nephritis*. Während das anatomische Bild durch die Untersuchungen von *Zollinger* gut abgegrenzt und von *Scheidegger* neuerdings präzisiert wurde, haben erst die letzten Jahre auch die Besonderheit des klinischen Aspektes gezeigt, worauf wir genauer hingewiesen haben, nämlich das Vollbild einer *tubulären Insuffizienz* mit Acidose, Polyurie, Hypostenurie bei vermindertem Kon-

zentrationenvermögen der Nieren, mit Anämie und Harnstoffhöhung im Blut. Da der Urinbefund in bezug auf Eiweiß und pathologisches Sediment spärlich ist oder negativ sein kann, da Blutdrucksteigerung fehlt, wird das Krankheitsbild oft fehlgedeutet und meist spät erkannt, auch noch deshalb, weil verschiedenartige sekundäre Elektrolytstörungen, so Hypo- wie Hypercalcämie und auch -kaliämie, wechselnde Symptome zeigen. Zusätzlich treten Begünstigungen der Infekte der Harnwege auf mit Cystopyelitis, so daß man sich vielfach bei Verschlimmerung und Urämie mit der Diagnose Pyelonephritis begnügt und eine nähere Befragung auf Tablettenabusus unterläßt. Erst terminal kommt es zu Schrumpfnieren, zu glomerulärer Beteiligung, zu Blutdruckanstieg und meist nach mehrjähriger Dauer zum Exitus.

Ein Zusammenhang der chronisch interstitiellen Nephritis mit Analgeticaabusus liegt aus verschiedenen Gründen nahe:

a) Bei Kranken mit chronisch interstitieller Nephritis findet sich in 80–100% ein schwerer Phenacetinabusus. Dieser Tablettenabusus beschränkt sich nicht auf vereinzelte Medikamenteneinnahme, sondern erreicht durchschnittlich Tagesdosen von über 1 g Phenacetin und erstreckt sich in unseren Fällen (s. Tab. 1) durchschnittlich über 7–15 Jahre. Die Gesamtdosis ist bei der Erkennung der Krankheit deshalb bereits sehr hoch, über 10 000 Tabletten, meist 20–50 000 (niedrigere Angaben in 3 unserer Fälle sind zweifelhaft, wohl bewußt ungenaue Auskunft). Unter unseren 28 Fällen war in 80% ein hoher Phenacetinabusus vorhanden. Die restlichen 6 Fälle zeigten zwar das Bild einer tubulären Insuffizienz, aber keine eigentliche «primär» chronisch interstitielle Nephritis, indem als Grundleiden 1mal multiples Myelom, 3mal extrapulmonale Tuberkulose, 2mal schwere Nierenmißbildungen sich fanden.

b) Diese Form der chronisch interstitiellen Nephritis ist neu, wobei 1952 von *Zollinger* und *Spühler* erstmals auf einen eventuellen Kausalzusammenhang mit einem Phenacetinabusus hingewiesen wurde. Das gehäufte Auftreten ist vorerst im wesentlichen geographisch beschränkt auf die deutschsprachige Schweiz und ist hier den Internisten der verschiedensten Orte aufgefallen, so in Zürich außer *Spühler* auch *Schaub* und *Haas*, in Basel *Gsell*, *von Rechenberg*, *Miescher* und *Thoelen*, in Bern *Schweingruber*, in St. Gallen *Zollinger* und *Hensler*, in Schaffhausen *Schmid*, in Solothurn *Moeschlin*. In der Medizinischen Poliklinik Basel konnten innert 2 ½ Jahren 21 solcher Fälle verfolgt werden, stets bei erwachsenen Personen zwischen 30 und 65 Jahren und in 85% bei Frauen.

c) Die weitere Verbreitung eines massiven Analgeticakonsums ist ebenfalls neu. Der Absatz der meist 0,25 g enthaltenden Phenacetin-tabletten ist für die Schweiz von rund 110 Millionen im Jahre 1950 um

Tabelle 1

Menge des kombinierten Phenacetinkonsums bei chronisch interstitieller Nephritis

Nr. Name	Alter (Jahre)	Sex	Tablettenkonsum zu 0,25 g Phenacetin		
			pro Tag	während Jahren	total ca.
1. Le.	47	♂	15-20	30	200 000
2. Bl.	48	♂	12	17	70 000
3. Eck.	41	♂	10	20	70 000
4. Kü.	49	♂	7	25	60 000
5. Re.	60	♂	5	35	50 000
6. Ut.	43	♂	3-6	23	42 000
7. Sta.	35	♂	10	10	35 000
8. Ue.	31	♂	10	10	35 000
9. Mi.	48	♂	7	15	35 000
10. Ba.	45	♂	12	7	30 000
11. Kü.	50	♂	6	13	27 000
12. Br.	65	♂	4-5	12	20 000
13. Sto.	44	♂	5	12	20 000
14. Stol.	44	♂	5	10	17 000
15. Sa.	53	♂	5	8	14 000
16. St.	62	♂	4	10	14 000
17. Sta.	63	♂	3	12	13 000
18. Kn.	56	♂	2-3	14	10 000
19. Fl.	32	♂	10	2?	7 000?
20. Bo.	51	♂	4	?	7 000?
21. K.	61	♂	5	3?	6 000?

mehr als ein Drittel auf 170 Millionen Tabletten im Jahre 1955 angestiegen (*Pletscher*). Nach Angaben aus den USA ist der Verbrauch an Phenacetin bereits von 1940-1948 auf das Doppelte angestiegen (*Schweingruber*), für die Schweiz fehlen uns diesbezügliche Zahlen. Wenn der Verbrauch 1954 für die Schweiz, bezogen auf Personen über 20 Jahre, auf 80 Tabletten im Jahr, d. h. 1 Tablette jeden 4. und 5. Tag, geschätzt werden kann, so trifft dieser aber wesentlich mehr für eine kleine Bevölkerungsgruppe mit Phenacetinabusus zu. Da die von 50% der Schweizerärzte beantwortete Umfrage von *Müller* und *Kielholz* 1956 immerhin 5500 Personen mit Medikamentenmißbrauch ergab, und zwar in überwiegender Mehrzahl Abusus von phenacetinhaltigen Präparaten, so kann tatsächlich mit rund 5000 Personen mit alleinigem Phenacetinmißbrauch in der Schweiz gerechnet werden. Bei diesen sieht der Psychiater die erwähnten nervösen Störungen, der Internist die Blutveränderungen und bei Personen mit jahrelangem Abusus, wenn er darauf achtet, die chronisch interstitielle Nephritis.

Daß der nach dem 2. Weltkrieg einsetzende massive Abusus vorerst geographisch auf die Schweiz begrenzt ist, scheint mit dem intensiven

Arbeitstempo, der Notwendigkeit des Geldverdienstes der Frauen im Zusammenhang mit der Teuerung und damit mit einer psychophysischen Überbelastung eines Teils der berufstätigen Personen, namentlich bei gleichzeitiger Haushaltstätigkeit, begründet zu sein. Dazu kommt die moderne Gewohnheit, bei Unbehagen, Kopfweh, vegetativen Störungen nicht, wie im französischen Sprachbereich und in Großbritannien, mit Salicylaten einzugreifen, sondern mit den in vielfältiger Form frei erhältlichen und enorm propagierten Kombinationspräparaten des Phenacetins. Dabei beschränkt sich der Abusus nicht nur auf die vor allem das Nervensystem belastende Tätigkeit in der Uhren- und in der Textilindustrie, sondern betrifft, wie z. B. in unserem Material in Basel, mehrheitlich Personen, die in anderen ganz verschiedenen Berufen tätig sind. Zu betonen ist noch, daß es sich nach unseren Erfahrungen um primär renal-gesunde Personen handelt, die in der Anamnese kein Nierenleiden aufweisen, bei denen während der anfänglichen Anämiesymptome kein pathologischer Urinbefund vorlag und bei denen auch eventuelle pyelitische Schübe erst nach jahrelang dauerndem Medikamentenabusus auftreten. Unbehagen und Kopfschmerzen sind durch neurovegetative Störungen zu erklären und werden später durch die Phenacetinpräparate selbst als Nebeneffekt, meist in der Abstinenzphase, ausgelöst, so daß auch die Schmerzen nach endgültiger Phenacetinabsetzung prompt verschwinden.

Tierexperimentell ist es schwierig, die gleichen Bedingungen eines jahrelangen Konsums mit kombinierten Phenacetinpräparaten wie beim Menschen zu verwirklichen. Die bisherigen Untersuchungen mit negativem Resultat beschränken sich meist auf maximal 1 Jahr. Aus den von uns mitgeteilten Experimenten ist als interessante Einzelbeobachtung zu erwähnen, daß ein während 3 Monaten mit täglich ca. 1 g Saridon pro kg Körpergewicht gefüttertes Kaninchen an Urämie mit interstitieller Nephritis ad exitum kam, und zwar kurze Zeit nach artifiziellem Lungenabszeß im Verlauf der Sondenverabfolgung. Ein solcher infektiöser Zusatzfaktor kann als Manifestationsfaktor einer schon latent vorhanden gewesenen Nierenschädigung bewertet werden und läßt analoge Verhältnisse in der Entstehung der bei diesen Patienten oft gesehenen sekundären Cystopyelitiden annehmen. In einer noch nicht abgeschlossenen Untersuchungsreihe ist meinem Mitarbeiter *Miescher* die regelmäßige Erzeugung von interstitieller Nephritis mit Urämie bei Kaninchen geglückt, bei welchen nach über 7 Monaten fortgesetzter Saridoneingabe eine Coliinfektion gesetzt wurde. Durch Coliinfektion allein und auch durch diese zeitlich begrenzte Saridoneinnahme kam dieses Krankheitsbild noch nicht zustande. Weitere diesbezügliche

Untersuchungen sind notwendig, wie ja überhaupt das Problem der Phenacetinschädigung einerseits, der primär chronisch interstitiellen Nephritis andererseits wesentlicher zusätzlicher Untersuchungen bedarf.

Dies hindert aber nicht, daß Vorbeugungsmaßnahmen gegen den Medikamentenmißbrauch bereits jetzt in die Wege zu leiten sind: vor allem psychohygienische Maßnahmen, Erschwerung der Zugänglichkeit zu diesen Drogen, pharmazeutische Bemühungen, um ähnlich wirkende Mittel ohne toxische Schädigung zu finden. Daß hier das Eidg. Gesundheitsamt (Direktor Dr. Sauter) sehr aktiv mitwirkt, ist im Interesse der Volksgesundheit sehr zu begrüßen.

### *Zusammenfassung*

Die primär chronisch interstitielle Nephritis ist seit Kriegsende in der Schweiz als zunehmend häufiger werdendes neues Krankheitsbild aufgetreten. Sie zeigt sich als tubuläre Insuffizienz ohne Hypertonie, oft begleitet von sekundärer Cystopyelitis. Ätiologisch liegt ein Zusammenhang dieser Form der renalen Schädigung mit chronischem Phenacetinabusus nahe, welcher in 80% und mehr dieser Fälle gefunden wurde. Bei 21 eigenen Beobachtungen wurde die Einnahme einer Gesamtdosis von über 10 000, meist 20 000–50 000 Tabletten à 0,25 g Phenacetin nachgewiesen, konsumiert durchschnittlich in 7–15 Jahren. Die Zunahme der chronisch interstitiellen Nephritis mit Phenacetinabusus findet sich in den verschiedenen Teilen der deutschsprachigen Schweiz und geht parallel mit einem Anstieg des Phenacetinkonsums. Ursache dieses Medikamentenabusus liegt in psychischen und sozialen Belastungen. Der exogenen Ursache entsprechend sollte auch eine Prophylaxe der verschiedenen Formen der Phenacetinschädigung möglich sein.

### *Résumé*

La néphrite interstitielle chronique primaire fait une apparition de plus en plus fréquente en Suisse depuis la fin de la guerre. Elle se manifeste comme une insuffisance des tubuli sans hypertonic, accompagnée fréquemment de cystopyélite secondaire. Au point de vue étiologique, l'on trouve une corrélation entre cette forme de lésion rénale et l'abus prolongé de phénacétine, ce qui est vérifié dans plus de 80% de ces cas. Dans 21 observations personnelles, l'on a trouvé une absorption de plus de 10 000, souvent 20–50 000 comprimés à 0,25 g de phénacétine, consommation qui s'étale sur une période de 7–15 ans. L'augmentation du nombre de néphrite interstitielle chronique à la suite d'abus de phénacétine se retrouve dans les différentes parties de la Suisse alémanique et va parallèlement à une augmentation de consommation de phénacétine. La

cause de cet abus médicamenteux est due à des difficultés d'ordre psychique et social. C'est pourquoi il serait indiqué dans la prophylaxie de ces abus de phénacétine, de s'en prendre aussi aux diverses causes d'origine exogène.

### *Riassunto*

La nefrite interstiziale cronica primitiva, apparsa in Svizzera quale nuovo quadro morboso dalla fine della guerra, si manifesta con sempre maggior frequenza. La malattia comporta una insufficienza tubulare senza ipertonia ed è spesso accompagnata da cistopielite secondaria. Dal punto di vista etiologico va ritenuto il rapporto di causalità tra questa forma di lesione renale e l'abuso di preparati a base di fenacetina, abuso che fu riscontrato nell'80% e più dei casi studiati. In 21 casi personali si riscontrò consumo, avvenuto in un periodo medio di 7-15 anni, di più di 10 000 compresse (per lo più da 20 000 a 50 000) contenenti 0,25 g di fenacetina. L'aumento della nefrite interstiziale cronica con abuso di fenacetina si riscontra nelle più diverse parti della Svizzera tedesca parallelamente all'aumento del consumo di preparati a base di fenacetina. La causa di tale abuso va ricercata in fattori psichici e sociali. In considerazione della causa esogena dovrebbe essere possibile una profilassi delle diverse forme di lesioni da fenacetina.

### *Summary*

Primary chronic, interstitial nephritis has appeared since the end of the War in Switzerland as an ever-more-frequent, new illness. It is found as a tubular insufficiency without hypertony, and often accompanied by a secondary cystopyelitis. Etiologically there is the possibility of a connection of this form of renal damage with chronic phenacetin abuse which is found in 80% and more of these cases. From 21 of the author's own observations, a total dose of over 10 000 and more usually 20 000 to 50 000 tablets of 0.25 g of phenacetin was found to have been taken in 7 to 15 years. This increase in chronic interstitial nephritis together with phenacetin abuse is found in different parts of Alemanic Switzerland and goes parallel with a rise in consumption of phenacetin. The cause of this medicament abuse is to be sought in psychological and social burdens. The exogenic cause should make it possible to take prophylactic measures against the different forms of phenacetin abuse.

*Gsell, O.:* in *Jürgens, R., und Waldenström, J.:* Nebenwirkungen von Arzneimitteln auf Blut und Knochenmark. Verlag F. K. Schattauer, Stuttgart 1957, S. 215. - *Gsell, O., von Rechenberg, H. K., und Miescher, P.:* Dtsch. med. Wschr. **82**, 1673 (1957). - *Haas, H.:* Schweiz. med. Wschr. **86**, 401 (1956). - *Hensler, L.:* Dtsch. med. Wschr. **82**, 202 (1957). -

*Kielholz, P.*: Schweiz. med. Wschr. **84**, 753 (1954). – *Moeschlin, S.*: Schweiz. med. Wschr. **87**, 133 (1957). – *Müller, Th.*, und *Kielholz, P.*: Bull. eidg. Gesundheitsamt, Beil. B. 53, (1957). – *Pletscher, A.*: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **14**, 100 (1958). – *Schaub, F.*, und Mitarb.: Schweiz. med. Wschr. **83**, 626 (1953). – *Scheidegger, S.*: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **14**, 139 (1958). – *Schmid, H.*: Veska-Z. (im Druck) 1958. – *Schweingruber, R.*: Schweiz. med. Wschr. **85**, 1162 (1955). – *Spühler, O.*: Schweiz. med. Wschr. **83** (1953); **84** (1954); **86**, 895 (1956). – *Thölen, H.*, und Mitarb.: Schweiz. med. Wschr. **86**, 946 (1956). – *Zollinger, H. U.*: Interstitielle Nephritis. S. Karger, Basel 1945; Schweiz. med. Wschr. **85**, 746 (1955).