

Trendentwicklung der Ausscheidung von Analgetika im Urin beim gleichen Kollektiv 1968-1975

H.R. Baumeler, Ch. Ettlín, U.C. Dubach, D. Ladewig
 Medizinische Universitäts-Poliklinik, Departement für Innere Medizin, Kantonsspital Basel

1. Einleitung

Ein gleichbleibendes Kollektiv von 1200 Personen wird seit 7 Jahren mittels objektiver Nachweismethode auf Analgetica-Konsum kontrolliert. Es handelt sich um Urinuntersuchungen auf N-Acetyl-p-Aminophenol, den Hauptmetaboliten von Phenacetin (abgekürzt NAPAP) sowie auf Salicylat. Uns interessierte das Verhalten der NAPAP- und Salicylat-Ausscheidung sowohl von Jahr zu Jahr als auch an drei alljährlichen Untersuchungstagen.

2. Methodik

Im Rahmen einer prospektiven Studie über den Zusammenhang von Schmerzmittelmissbrauch und allfälliger Nierenschädigung wurden von 1968 bis 1972 in jedem Jahr die gleichen 1200 Personen untersucht (1), und die Kontrolle pro 1975 ist im Gange. Untersucht werden Frauen mit Jahrgang 1918-1937, die zumeist in 80 Nordwest-Schweizer Betrieben arbeiten. Das Kollektiv besteht aus einer Studiengruppe und einer Kontrollgruppe von je etwa 600 Frauen. Die Studiengruppe zeigt regelmässige Einnahme von phenacetinhaltigen Analgetica und wurde 1968 nach dem Kriterium der Ausscheidung von NAPAP im Urin ausgewählt. Alljährlich wurden bei jeder Probandin 3 Urinproben von verschiedenen Tagen mittels photometrischer Nachweismethode (2,3) auf NAPAP und Salicylat geprüft. Die Salicylat-Ausscheidung war jedoch nicht Kriterium für die Gruppeneinteilung. Dies erklärt, warum die Zahl der Salicylat-Ausscheiderinnen kleiner ist als jene der NAPAP-Ausscheiderinnen, und warum von Anfang an Salicylat-Ausscheiderinnen auch in der Kontrollgruppe erfasst sind (Tab. 4).

3. Resultate

3.1. Verhalten der NAPAP-Ausscheidung 1968-1972 und Zwischenergebnis 1975

Das NAPAP-positive Kollektiv hat in den ersten 5 Jahren statistisch signifikant abgenommen (Tabelle 1). Die Abnahme setzte von 1969 auf 1970 sprunghaft ein und verlief dann eher kontinuierlich. Die bisherigen Ergebnisse des laufenden Jahres liegen in der Grössenordnung der letzten 3 Untersuchungsjahre. Eine Erklärung für die Abnahme von NAPAP-positiven Frauen liegt sicher nicht in der Abnahme der Totalzahl untersuchter Frauen, weil die Verlustrate von 1968 bis 1972 nur 4,9 % beträgt, wogegen die Zahl der NAPAP-positiven Frauen um 15 % zurückgegangen ist.

Das Verhalten der NAPAP-Ausscheidung an den einzelnen Untersuchungstagen ist in Tabelle 2 dargestellt. Hier konnte das erste Studienjahr 1968 nicht miterfasst werden, weil damals aus Gründen der Gruppen-

Tabelle 1
 NAPAP-AUSSCHIEDUNG IM URIN UND VERLUST AN UNTERSUCHUNGSPERSONEN 1968-1972 SOWIE ZWISCHENERGEBNIS 1975

Jahr	Untersuchte Frauen N	NAPAP-positive Frauen		Kumulative Verluste	
		N	%	N	%
1968	1258	623	50	0	0
1969	1231	624	51	27	2,2
1970	1209	489	40	49	3,9
1971	1188	457	39	70	5,6
1972	1196	419	35	62	4,9
1975	371	144	39	--	--

Tabelle 2

HAEUFIGKEIT DER NAPAP-AUSSCHIEDUNG IM URIN AN DEN DREI UNTERSUCHUNGSTAGEN 1969-1972 UND ZWISCHENERGEBNIS 1975

Jahr	Total Frauen mit NAPAP-pos. Urin (100%)	Frauen mit NAPAP-pos. Urin an 1 Tag		Frauen mit NAPAP-pos. Urin an 2 Tagen		Frauen mit NAPAP-pos. Urin an 3 Tagen	
		N	%	N	%	N	%
		1969	624	241	39	155	25
1970	489	146	30	110	22	233	48
1971	457	150	33	100	22	207	45
1972	419	132	32	76	18	211	50
1975	144	44	31	41	28	59	41

evaluation in der Studiengruppe nicht 3, sondern 6 Urinproben auf NAPAP geprüft wurden. Von 1969 bis 1972 fällt auf, dass sich die Gruppen der Frauen mit einer oder zwei NAPAP-positiven Urinproben um je 7 % verkleinert haben. Dagegen ist die absolute Zahl der Frauen mit NAPAP-Ausscheidung an allen 3 Untersuchungstagen stabil geblieben, und gleichzeitig ist diese Gruppe um 14 % grösser geworden. Somit verhalten sich die Gruppen mit ein- oder zweimaliger NAPAP-Ausscheidung labil und sind für den beträchtlichen Rückgang des Totals von NAPAP-positiven Frauen nahezu allein verantwortlich. - Für das Jahr 1975 ist vorläufig eine Zunahme jener Frauen festzustellen, die an 2 von 3 Untersuchungstagen NAPAP-positiv waren; ferner ist im Vergleich zu 1970 - 1972 eine Abnahme der Frauen mit 3 NAPAP-positiven Urinen erkennbar.

3.2. Verhalten der Salicylat-Ausscheidung 1968-1972 und Zwischenergebnis 1975

Bei 958 Probandinnen, die in allen 5 Jahren von 1968 bis 1972 je 3 mal auf Salicylat untersucht wurden, findet man analog zur NAPAP-Ausscheidung einen statistisch signifikanten Rückgang der Salicylat-positiven Frauen; auch hier war die Abnahme von 1969 auf 1970 am deutlichsten (Tabelle 3). Das Zwischenergebnis von 1975 zeigt im Vergleich zum bisher höchsten Jahreswert (1968) eine um 7 % grössere Salicylat-Gruppe.

Die Gegenüberstellung von Studiengruppe und Kontrollgruppe (Tabelle 4) ergibt für die Studiengruppe einen statistisch signifikanten Rückgang der Salicylat-Ausscheiderinnen, der fast ausschliesslich von 1969 auf 1970 stattfindet. Die Kontrollgruppe zeigt abnehmende

Tabelle 3
 SALICYLAT-AUSSCHIEDUNG IM URIN 1968-1972 UND ZWISCHENERGEBNIS 1975

1968-1972 total N = 958 (100 %) Frauen jährlich untersucht (Studien- und Kontrollgruppe)
 1975 total N = 198 (100 %) Frauen bisher untersucht

Jahr	Salicylat-pos. Frauen	
	N	%
1968	174	18
1969	165	17
1970	142	15
1971	140	15
1972	138	14
1975	50	25

Tabelle 4
 VERHALTEN DER SALICYLAT-AUSSCHIEDUNG IN DER STUDIEN-
 UND IN DER KONTROLLGRUPPE 1968-1972

Jahr	Studiengruppe (468 untersuchte Frauen = 100 %)		Kontrollgruppe (490 untersuchte Frauen = 100 %)	
	Salicylat-pos. Frauen		Salicylat-pos. Frauen	
	N	%	N	%
1968	143	30,6	31	6,3
1969	133	28,4	32	6,5
1970	115	24,6	27	5,5
1971	117	25,0	23	4,7
1972	115	24,6	23	4,7

Tendenz ohne Signifikanz. An diesen Resultaten fällt weiterhin auf, dass die Studiengruppe, die auf Grund der objektiven Phenacetin-Ausscheidung gebildet worden war, nebenbei auch beträchtlich mehr Salicylat-Ausscheiderinnen enthält als die Kontrollgruppe.

4. Diskussion

Bei 1200 Frauen, deren Urin auf NAPAP, den Hauptmetaboliten von Phenacetin geprüft wurde, zeigt sich seit Untersuchungsbeginn 1968 ein statistisch signifikanter Rückgang der Phenacetin-Einnahme. Dieser ist vorwiegend bei jenen Frauen festzustellen, die nur an einem oder zwei von insgesamt drei Untersuchungsstagen pro Jahr einen NAPAP-positiven Urin aufweisen. Jene Frauen dagegen, deren Urin an allen drei Tagen NAPAP-positiv war, stellen eine Kerngruppe dar, deren absolute Zahl sich nur wenig verändert hat und die auch labormässig beträchtliche Mengen phenacetinhaltinger Präparate konsumiert. Die Salicylat-Ausscheidung, die im Gegensatz zur NAPAP-Ausscheidung keine Bedingung für die Einteilung in die Studien- oder Kontrollgruppe war, zeigt ebenfalls eindeutig abnehmende Tendenz. Die beträchtlich häufigere Salicylat-Ausscheidung in der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beruht am ehesten auf der Einnahme von entsprechenden Kombinationspräparaten, wovon einige zu den meistverkauften Schmerzmitteln gehören (4). Als Ursachen für den rückläufigen Konsum von Phenacetin und Salicylat, zwei der wesentlichsten Komponenten auf dem Schweizer Schmerzmittelmarkt, können vermehrte Aufklärung in den Massenmedien und Wechsel auf andere Präparate genannt werden. Auch dürfte in vielen Fällen Dissimulation von Bedeutung sein.

Résumé

De 1968 à 1972 et en 1975 (résultats provisoires) des échantillons d'urine de trois jours par an ont été examinés par photométrie pour N-acetyl-p-aminophénol (= NAPAP, métabolite principal de phénacétine) et pour salicylate chez une population constante. Il s'agit de 1200 femmes nées entre 1918 et 1937 dont la plupart travaillent dans 80 entreprises de la Suisse nordouest. En 1968 la moitié des femmes prenait régulièrement des analgésiques contenant de phénacétine (= groupe d'étude) contrastante avec l'autre moitié qui n'en prenait pas (= groupe de contrôle). L'élimination de

salicylate n'était pas décisive pour la formation des groupes. De 1968 à 1972 le total des femmes NAPAP-positives a reculé de 50 % à 35 %. La diminution concerne presque exclusivement des femmes NAPAP-positives un ou deux jours, tandis que le nombre de femmes positives tous les trois jours restait stable. En même temps le nombre de femmes positives pour salicylate a diminué également. Des raisons possibles pour la tendance rétrograde de la consommation d'analgésiques sont mentionnées. L'élimination beaucoup plus fréquente de salicylate par le groupe d'étude en comparaison du groupe de contrôle est probablement due à la consommation d'analgésiques combinés. Les résultats provisoires de 1975 correspondent aux résultats précédents.

Summary

From 1968 to 1972 and in 1975 (provisional results) urine samples collected on three days per year were examined by photometer for N-acetyl-p-aminophenol (= NAPAP, main metabolite of phenacetin) and for salicylates in the same population. It consists of 1200 women born from 1918 to 1937 whose majority works in 80 enterprises of Northwestern Switzerland. In 1968 half of the women showed regular intake of phenacetin containing analgesics (= study group) in contrast to the other half that did not (= control group). Excretion of salicylates was no criterion for grouping. Between 1968 and 1972 the total of women positive for NAPAP in urine decreased from 50 % to 35 %. The decrease concerns almost exclusively women positive for NAPAP on one or two days, whereas the number of women positive on all three days remained stable. At the same time the total number of women positive for salicylates decreased too. Possible reasons for the decreasing tendency of analgesics intake are mentioned. The much more frequent excretion of salicylates in the study group in contrast to the controls is probably due to the intake of combined analgesics. The provisional results of 1975 are in accordance to those observed previously.

Literatur

- (1) DUBACH U.C., LEVY P.S., ROSNER B., BAUMELER H.R., MUELLER A., PEIER A. und EHRENSPERGER T.: Relation between regular intake of phenacetin-containing analgesics and laboratory evidence of urogenital disorders in a working female population of Switzerland, Lancet March 8, 1975, 539.
- (2) WELCH R.M. und CONNEY A.H.: A simple method for the quantitative determination of N-acetyl-p-aminophenol (NAPAP) in Urine. Clin.Chem.11, 1064(1965).
- (3) HANOK A.: The Ultramicro Determination of Salicylates in biological fluids. Clin.Chem.8, 400(1962).
- (4) BAUMELER H.R. und DUBACH U.C.: Zur Epidemiologie der Aminophenazonausscheidung im Urin. Schweiz. med. Wschr. 101, 328 (1971).

Adresse der Autoren

Dr. H.R. Baumeler, Dr. Ch. Ettlin, Prof.Dr. U.C. Dubach, PD Dr. D. Ladewig, Med. Universitäts-Poliklinik, Hebelstrasse 1, CH-4056 Basel