

Phenacetin

Synonyma:

4-Ethoxy-Acetanilid

(4-Ethoxyphenyl)-acetamid

2,3-Dihydro-1,5-dimethyl-2-phenyl-1H-pyrazol-3-on

p-Ethoxyacetanilid, Acet-p-phenetidin, 4-Acetamino-phenol-ethylether, 4-Acetaminophenetol, Acetophenetidin, Acetylphenetidin, Paracetophenetidin, p-Acetophenethidin, p-Phenetidin, Phenazon

Chemische Formel: $C_{10}H_{13}NO_2$ **Beschaffenheit:**

MG: 179,24

Färb- und geruchlose Kristalle von schwach bitterem Geschmack, in Wasser kaum löslich.

Verwendung:

Therapeutische Anwendung als Analgetikum und Antipyreticum, als Ersatz für Acetylsalicylsäure bei Patienten, bei denen ASS kontraindiziert ist, z. B. bei peptischen Ulcera oder wenn die durch Aspirin verlängerte Blutungszeit nachteilig wäre.

Vorkommen:

Phenacetin wurde 1887 in die Therapie eingeführt und findet heute nur noch selten Anwendung, wenn es auch früher häufig in Kombinationspräparaten enthalten war.

Frühere Handelsformen:

Acetophenedin, Phenin u.a., sowie in zahlreichen Kombinationspräparaten wie z.B.: Antifönon, Cachets Dolomo Oblaten, Commotional, Compretten Analgeticum „MBK“, Contraneural, Dolviran, Eu Med, Gelonida antineuralgica, Grippex, Melabon, Neuralgin, Octadon, Quadronal, Saridon, Siguran, Temagin, Thomapyrin, Tipsol, Treupel,

Phenacon: Eu-med, Migräne-Kranit, Sanalgutt

Wirkungscharakter:

Analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung.

Phenacetin hat analgetische und antipyretische Effekte, die sich nicht bemerkenswert von denen des Aspirin unterscheiden. Der antiphlogistische Effekt ist beim Phenacetin schwach ausgeprägt.

Für die Wirkung im Organismus entscheidend ist das Hauptstoffwechselprodukt des Phenacetin, das Paracetamol (N-Acetyl-p-Aminophenol). Dieses ist für eine zentralangreifende, antipyretische und analgetische Wirkung von Bedeutung.

Paraaminophenol-Derivate wirken über eine geringe Hemmung der Prostalglandinsynthetase in der Peripherie. Sie wirken gegen peripher bedingte Schmerzen schlechter als Salicyl- und Pyrazolderivate. Andererseits sind sie gut magenverträglich (AMEER).

Subjektive Effekte und Entstehung von Mißbrauch.

Phenacetin kann Entspannung, Schläfrigkeit, Euphorie, Erregung und vermehrte Leistungsfähigkeit bewirken. Diese Effekte können zu Mißbrauch verleiten. Bei gesunden Personen sind die subjektiven Effekte nach einer Einzeldosis von 2 g Phenacetin Schläfrigkeit (geringer ausgeprägt, aber unangenehmer als nach 150 mg Pentobarbital), leichte Verwirrtheit, Schwindel und eine gewisse Loslösung von der Realität. Unruhe und Erregung können 3-4 Tage nach dem Abbrechen einer chronischen Phenacetin-anwendung auftreten,

Verschiedene Wirkungen im Organismus:

Einzelne oder wiederholte Gaben von Phenacetin haben keine Auswirkung auf das Herz-Kreislauf- und das Atmungssystem. Es kommt zu keinen Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt. Auch Irritationen, Erosionen und Blutungen der Magenschleimhaut kommen nach Phenacetinverabreichung nicht vor. Es besteht nur ein geringer Einfluß auf Thrombocyten, die Blutungszeit wird nicht beeinflusst. Auch die Ausscheidung der Harnsäure bleibt unverändert.

Stoffwechselverhalten:

Phenacetin wird praktisch vollständig und rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die maximale Konzentration im Blut wird $1/2$ Stunden nach oraler Anwendung erreicht. Die Proteinbindung im Blut beträgt 30 %, die Plasma-HWZ 1-3 Stunden.

Die metabolische Elimination von Phenacetin ist unproblematisch, wenn die Konjugation mit Glukuronsäure (85%) und mit Schwefelsäure (5%) gewährleistet ist. Bei Kleinkindern und Säuglingen sind die Fähigkeiten zur Konjugation noch nicht „ausgereift“. Der Anfall der auf dem Nebenweg entstehenden toxischen Oxidationsprodukte ist besonders groß, es kommt zur Methämoglobinämie. Bei Dosen von 3 x 100 mg Phenacetin täglich stieg der Met-Hb-Gehalt bei 3 Monate alten Säuglingen auf 3,5 %, bei 1 Monat alten auf 6 %. Säuglingen und Kleinkindern soll deshalb kein Phenacetin gegeben werden.

Phenacetin wird hauptsächlich durch hepatische mikrosomale Enzyme metabolisiert (MARGETS). Der Hauptmetabolit ist das N-Acetyl-Paraaminophenol (= NAPAP), das Paracetamol, welches hinsichtlich der Methämoglobinbildung ungefährlich ist. Phenacetin wird zu mindestens einem Dutzend anderer Stoffwechselprodukte umgewandelt. Die Metaboliten Hydroxyphenitidin und p-Phenetidin werden für die Methämoglobinämie verantwortlich gemacht und angeschuldigt, Karzinombildung im urogenitalen System zu verursachen.

Die Elimination erfolgt über die Niere. Nach Gabe von 1-2 g Phenacetin erscheint dieses zu 80-90% innerhalb 24 Stunden in Form der Konjugate mit Glukuronsäure und Schwefelsäure im Harn. Die freie Form tritt zu etwa 3,5 % auf.

Therapeutische Dosierung:

Erwachsene: ED: 0,2-0,4 g

EMD: 1 g

TMD: 2,4 g.

Da Kleinkinder sehr viel empfindlicher reagieren als Erwachsene, wurde empfohlen, diesen überhaupt kein Phenacetin oder Phenacetin-haltige Mischpräparate zu geben.

Toxizität:

TDL₀ oral Mensch: 1000 mg/kg

TDL₀ oral Mensch: 57 mg/kg

LD₅₀ oral Ratte: 1650 mg/kg

Die letale Dosis für den Menschen dürfte zwischen 5 und 20 g liegen. Es sind aber Fälle bekannt, in denen Dosen von 30-50 g von Erwachsenen überlebt wurden.

Lebertoxizität:

Paracetamol, ein Phenacetin-Metabolit, erzeugt Leberzellnekrosen. Paracetamol ist toxischer als Phenacetin. Dosen ab 10 g wirken lebertoxisch, ab 25 g kommt es zu tödlicher, akuter Lebernekrose.

Symptome und klinische Befunde:*Akute Intoxikation:*

Die akute Intoxikation beginnt mit schmutzig-grauer Zyanose, Schwindel, Ohrensausen, Flimmern vor den Augen. In schweren Fällen beherrschen Somnolenz, Temperatur- und Blutdrucksenkung das klinische Bild. In tiefer Bewußtlosigkeit kann schließlich der Tod eintreten, doch sind letale Vergiftungen durch Phenacetin allein selten. Auch verhindert ein oft anfänglich eingetretenes Erbrechen die Resorption über großer Mengen.

Der guten Verträglichkeit bei Erwachsenen steht eine ausgesprochene Phenacetintoxizität beim Säugling gegenüber: Methämoglobin- und Verdoglobin-S-Bildung mit lebensbedrohlichem Blutdruckabfall und u.U. bleibenden hypoxischen Schäden können auftreten.

Hautausschläge und allergische Reaktionen können gelegentlich vorkommen. Die Ausschläge sind meistens erythematös oder urtikariell, können manchmal auch ernster sein und von Arzneimittelfieber und Schleimhautläsionen begleitet sein. Überempfindlichkeit gegen Salicylate äußert sich meist auch bei Phenacetin in Überempfindlichkeitsreaktionen.

*Chronische Intoxikation:***Blut**

Der chronische Phenacetinabusus führt zunächst ebenso wie die akute Intoxikation zu einer Bildung der pathologischen Blutfarbstoffe Sulf- und Methämoglobin sowie zu einer toxischen Anämie hämolytischen Charakters mit typischen Heinz'schen Innenkörperchen. Äußerlich schmutzig-graue Zyanose, wahrscheinlich bedingt durch die abnormen Blutfarbstoffe und durch Abbauprodukte des Phenacetins. Meist normochrome Anämie mit Hb-Werten bis herab zu 3,2 %. Die Hämolyse ist wahrscheinlich durch Metaboliten bedingt, die Gluthation und Komponenten der Erythrocytenmembran oxidieren und die Erythrocytenüberlebenszeit verkürzen. Die Retikuloctyten sind leicht bis stark erhöht. Splenomegalie wurde beobachtet. Bilirubin und Eisen im Serum sind leicht erhöht, im Knochenmark finden sich eine gesteigerte Erythrocytopoese und Eisenspeicherzellen. Hämoglobinurie, Leucocytosen und leukämoide Reaktionen des weißen Blutbildes sind vereinzelt beobachtet worden.

Die Anämie muß nicht mit einer interstitiellen Nephritis einhergehen, kann also pathogenetisch von dieser unabhängig sein. Nach Absetzen des Phenacetins ist sie reversibel. Die individuelle Empfindlichkeit des erythrocytären Systems unterliegt erheblichen Schwankungen, so daß die Schwere der Anämie nicht mit der eingenommenen Phenacetindosis in Beziehung gesetzt werden kann.

Toxische Knochenmarksschäden dürften für Phenacetin auch bei chronischem Abusus nicht typisch sein, nur in Kombination mit anderen knochenmarksschädigenden Stoffen kann es zu aplastischer Anämie und Pancytopenie kommen.

Niere

Die langdauernde Einnahme größerer Mengen von Phenacetin führt bei gewissen Individuen nach 6-20 Jahren zu einer eventuell tödlichen Nierenschädigung im Sinne einer interstitiellen Nephritis mit tubulärer Schädigung und Entwicklung einer Papillennekrose (KINCAID-SMITH). Obwohl anfangs nur Phenacetin für nephrotoxisch gehalten wurde, scheinen doch alle einfachen Analgetika einschließlich Aspirin, Paracetamol, Phenazon, Aminodpyrin und Phenacetin mit eine Rolle zu spielen.

Die Pathogenese der „Phenacetinniere“ ist noch nicht völlig geklärt. Neben toxischen und ischämischen Schäden kommt auch eine individuelle Überempfindlichkeit in Betracht, die auf einer Sensibilisierung gegenüber Phenacetin oder eines seiner Abbauprodukte beruhen könnte.

Die klinischen Symptome einer „Phenacetinniere“ bestehen in einer sich zunehmend verschlechternden chronischen Niereninsuffizienz von vor allem tubulärem Typus. Mangelnde Rückresorption im tubulären Apparat führt zu herabgesetzter Konzentrationsfähigkeit mit niedrigem spezifischem Gewicht, heller Urinfarbe, allmählichem Ansteigen des Harnstoffs und des Kreatinins mit zunehmender Acidose (Abfall der Alkalireserve, niedrige Ca-Werte) bei in der Regel fehlender Blutdrucksteigerung, was für diese Form der interstitiellen Nephritis typisch ist. Eine mäßige Blutdrucksteigerung kann in der terminalen Phase auftreten. Ein Ansteigen des Kaliums ist ein prognostisch schlechtes Zeichen. Das Urinsediment ist unauffällig. Eiweiß ist im Urin eventuell in Spuren vorhanden. Es besteht eine ausgeprägte Anämie (Urämiewirkung auf das Knochenmark und Hämolyse). Die Haut ist graubraun pigmentiert.

Zwischen dem Auftreten einer Analgetika-Nephropathie und der Entstehung von Urotheltumoren besteht eine immerhin bemerkenswerte Koinzidenz (BENGTSSON; JACKSON, LORNOY, SCHELSTRAETE, SYMPOS).

LEISTENSCHNEIDER beobachtete in der Klinik in 10,2 % von 49 Patienten mit Nierenbeckentumoren, 3,84 % von 26 Patienten mit Harnleitertumoren und 3,72% von 160 stichprobenartig befragten Patienten mit Harnblasentumoren eine Koinzidenz mit Phenacetinabusus (LEISTENSCHNEIDER).

Ein Kausalzusammenhang ist bisher zumindest bei Tumoren des Nierenbeckens und Phenacetinabusus allgemein akzeptiert, bei Harnleiter- und Blasentumoren hingegen fraglich.

Andererseits kamen Berichte über die Carcinogenität von Analgetika aus Ländern, in denen Antipyrine und Aminopyrine jahrelang in Gebrauch waren. Aminopyrin ist als Mutagen bekannt, und die Nitrosoverbindungen beider Substanzen sind ebenfalls mutagen. Das Risiko eines weit verbreiteten Analgetikums kann leicht einem anderen zugeteilt werden (MACKLIN).

LEISTENSCHNEIDER ist aufgrund seiner Ergebnisse und der Literatur der Ansicht, daß Phenacetinabusus in der BRD bisher noch nicht als wesentlicher Grund für die Häufigkeitszunahme von Urotheltumoren angesehen werden kann.

Es ist fraglich, ob Phenacetin bei chronischem Mißbrauch zu einer Schädigung der Leber führt. Nach chronischem Abusus findet sich eine vermehrte Einlagerung von Lipofuscin im Leberparenchym, ein Zeichen vorzeitiger Gewebsalterung und möglicherweise auch einer eingeschränkten Leberfunktion.

Nachweis:

Asservate:

Urin, Mageninhalt, Blut

Extraktion:

Phenacetin ist aus sauren und alkalischen Lösungen am besten mit organischen Lösungsmitteln extrahierbar.

Qualitativer Nachweis:

Farbreaktionen (CLARKE; PREUSS), Papierchromatographie (PREUSS), Dünnschichtchromatographie (PREUSS), Gaschromatographie (CLARKE), Ultra violett-Absorptionsspektrum (CLARKE), Infrarot-Absorptionsspektrum (CLARKE).

Quantitativer Nachweis:

Spektrophotometrische Methoden (PREUSS), Bestimmung des 4-Chloracetanilids (JONES), Gaschromatographie (OESCH).

Therapie:

Die Behandlung der akuten Intoxikation besteht in primärer Giftentfernung mittels Magenspülung, Kohle und Glaubersalz. Eine Hämodialyse ist bei Nierenversagen und metabolischer Acidose indiziert. Bei Methämoglobin-Bildung (über 40 %) Gabe von Toluidinblau, 2-4 mg/kg Körpergewicht i.v.

Die Behandlung der Nephritis besteht in eiweißarmer und KH-reicher Diät, sowie Infusionen mit 5-10%iger Lävulose, Alkalitherapie zur Kompensation der Acidose (Natriumbikarbonat), Ausgleich von Elektrolytstörungen (Na, K, Ca, P) und Behandlung von Infekten.

Bei chronischer Abhängigkeit:

1. Aufklärung über langanhaltende Schmerzen als Leitsymptom des Entzuges.
2. Erlernen eines Entspannungstrainings (Autogenes Training)
3. Physikalische Maßnahmen gegen die Schmerzen (z.B. Kälte bei Kopfschmerzen)
4. Verlernen süchtigen Verhaltens durch Verhaltenstherapie (s. chronischer Alkoholismus)
5. Lebenslang meiden aller psychotropen Drogen incl. Alkohol.

Literatur:

AMEER, B., GREENBLATT, D. J.: Acetaminophen. Ann. Intern. Med. 87 (1977) 202-209.

BASSET, P., BERGERAT, J. P., LANG, J. M. et al.: Hemolytic anemia and sulfhemoglobinemia due to phenacetin abuse: a case with multivisceral adverse effects. Clin. Tox. 18: 493-499, 1981.

- BRODIE, B. B., AXELROD, J.: Metabolic fate of acetophenetidin in man. *J. Pharm. Exp. Ther.* 97: 58-67, 1949.
- CLARKE, E. G. C. (ed.): *Isolation and Identification of Drugs*, Pharmaceutical Press, London, 1969, p. 478.
- FIFIELD, M. M.: Renal disease associated with prolonged use of acetophenetidin-containing Compounds. *New Eng. J. Med.* 269: 722-726, 1963.
- FINDLAY, J. W. A., DEANGELIS, R. L., BUTZ, R. F. et al.: Disposition of phenacetin in dog and man determined by a sensitive and specific radioimmunoassay. *J. Pharm. Exp. Ther.* 210: 127—133, 1979.
- GARLAND, W. A., HSIAO, K. C., PANTUCK, E. J., CONNE, A. H.: Quantitative determination of phenacetin and its metabolite acetaminophen by GLC-chemical ionization mass spectrometry. *J. Pharm. Sci.* 66: 340-344, 1977.
- GOTELLI, G. R., KABRA, P. M., MARTON, L. J.: Determination of acetaminophen and phenacetin in plasma by high-pressure liquid chromatography. *Clin. Chem.* 23: 957-959, 1977.
- JACKSON, B., KIRKLAND, J. A., LAWRENCE, J. R., NARAYAN, A. S., BRWON, H. E., MILLS, L. R.: Urine cytology findings in analgesic nephropathy. *J. Urol.* 120 (1978) 145.
- JoNes, R., PAGE, B. C.: *Analyt. Chem.* 36 (1964) 35.
- LEISTENSCHNEIDER, W., NAGEL, R.: Urotheltumoren und Phenacetinabusus. *Therapiewoche* 27 (1977) 4221-4230.
- LORNOY, W., MORELLE, V., BEGAUS, L., FONTEYNE, E.: Analgesic Nephropathy. *New Engl. J. Med.* 300 (1979) 319.
- MACKLIN, A. W., WELCH, R. M., CUATRECASAS, P.: Drug safety: Phenacetin. *Science* 205 (1970) 144.
- MARGETTS, G.: Phenacetin and Paracetamol. *J. Int. Med. Res.* 4 Bd. 4 (1976) 55-77.
- OESCH, M., SAHL: *Pharmac. Acta Helv.* 49 (1974) 317.
- PREUSS, FR. R. (Hrsg.): *Gadamer's Lehrbuch der chemischen Toxikologie und Anleitung zur Ausmittlung der Gifte*. Bd. 1/2 Vandenhoeck & Ruprecht Göttingen 1979.
- SCHELSTRAETE, J., BOELAERT, J., DANEELS, R., VERGISON, R.: Uroepitheliale tumoren van het nierbekken geassocieerd met bisbruik van fenacetinehoudende analgetica. *T. Geneesk.* 35 (1979) 395.
- NANRA, R. W.: Analgesic nephropathy. *Med. J. Aust.* 1: 745-748, 1976.
- PORESCOTT, L. F., SANSUR, M., LEVIN, W., CONNEY, A. H.: The comparative metabolism of phenacetin and N-acetyl-p-aminophenol in man, with particular reference to effects on the kidney. *Clin. Pharm. Ther.* 9: 605-614, 1968.
- PRESCOTT, L. F., STEEL, R. F., FERRIER, W. R.: The effects of particle size on the absorption of phenacetin in man. *Clin. Pharm. Ther.* 11: 496-504, 1970.
- PRESCOTT, L. F.: The gas-liquid Chromatographie estimation of phenacetin and Paracetamol in plasma and urine. *J. Pharm. Pharmac.* 23: 111-115, 1971.
- SHAHIDI, N. T., HEMAIDAN, A.: Acetophenetidin-induced methemoglobinemia and its relation to the excretion of diazotizable amines. *J. Lab. Clin. Med.* 74: 581-585, 1969.
- SHIVELY, C. A., VESELL, E. S.: Temporal variations in acetaminophen and phenacetin half-life in man. *Clin. Pharm. Ther.* 18: 413-424, 1975.
- SYMPOSIUM ON ANALGESIC NEPHROPATHY (1978) *Kidney int.* 13 (1978) 1-113.
- THOMAS, H. H., COLDWELL, B. B., ZEITZ, W., SOLOMONRAJ, G.: Effect of aspirin, caffeine, and codeine on the metabolism of phenacetin and acetaminophen. *Clin. Pharm. Ther.* 13: 906-910, 1972.
- WRIGHT, J. A., BASELT, R. C., HINE, C. H.: Blood codeine concentrations in fatalities associated with codeine. *Clin. Tox.* 8: 457-463, 1975.