

Medikamentös induzierte Priapismen

Rezidivierender Priapismus – unerwünschte Wirkung einer Therapie mit Neuroleptika

Ursula Sereina Stutz^{a,e}, Andreas Braun^{a,f}, Frédéric Zubler^{b,f}, Christoph Vock^{c,g}, Evangelia Liakoni^{d,e}

^a Dr. med.; ^b PD Dr. med. Dr. sc. nat.; ^c dipl. Arzt; ^d PD Dr. med.; ^e Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern; ^f Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern; ^g Praxis Gruppe Spiez, Spiez

Die Publikation erfolgt mit dem Einverständnis der Angehörigen des Patienten.

Hintergrund

Ein Patient wurde zu weiteren Abklärungen bei rezidivierendem Priapismus mit fast täglichen schmerzhaften Erektionen der neurologischen Abteilung zugewiesen. Aufgrund einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) wurde die klinische Pharmakologie konsiliarisch beigezogen.

Fallbericht

Anamnese

Ein männlicher Patient in mittlerem Alter nahm aufgrund von Verhaltensauffälligkeit im Rahmen eines genetischen Syndroms mit geistiger Behinderung (Alter und Syndrom aus Datenschutzgründen hier nicht genannt) seit über 10 Jahren Risperidon (Risperdal®) 1 mg morgens ein, sowie zusätzlich bei Bedarf bis zu 2 mg pro Tag. Die weitere Medikation bei Eintritt bestand aus Laxanzien (Bisacodyl und Macrogol).

Erstmals trat ein punktionsbedürftiger Priapismus sechs Monate vor Hospitalisierung auf, davor bestanden rezidivierend prolongierte Erektionen. In den auf das initiale Ereignis folgenden Monaten kam es zu drei weiteren Notfallvorstellungen wegen Priapismus (zuletzt eine Woche vor der aktuellen Hospitalisation) mit insgesamt zwei punktionsbedürftigen Episoden. Die jeweils durchgeführte Blutgasanalyse aus den Schwellkörpern wies auf einen Low-flow-Priapismus hin. Nach der dritten Notfallvorstellung zwei Monate vor der aktuellen Hospitalisation wurde bei Verdacht einer medikamentösen Ursache ein Auslassversuch von Risperidon unternommen. Nach initialer Verbesserung traten nach ca. drei Wochen jedoch erneut prolongierte Erektionen auf und bei zunehmender Aggressivität und Unruhe des Patienten wurde die Therapie mit Risperidon wieder gestartet.



Ursula Sereina Stutz

Status bei Eintritt und Befunde

Klinisch bestand eine vollständige Erektion über vier Stunden, das Genitale war ansonsten unauffällig. Der neurologische Status zeigte (soweit beurteilbar bei Kooperationsmangel) keine Defizite über die für die Grunderkrankung typische Auffälligkeiten. Das Körpergewicht betrug 44,6 kg.

Laborchemisch fand sich eine vorbekannte Anämie bei Eisenmangel. Die erweiterten Untersuchungen zeigten keine Hinweise auf eine Sichelzellanämie, Thalassämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie oder Polyzythämie. Eine metabolische (Diabetes mellitus, Hyperurikämie) oder thromboembolische Ursache konnten ebenfalls ausgeschlossen werden. Die Serologien für Treponemen und Mumpsviren waren negativ. In der Computertomographie von Thorax und Abdomen sowie Magnetresonanztomographie des Schädels und der spinalen Achse fanden sich keine hinweisenden Befunde.

Therapie und Verlauf

Dem Patienten wurden initial 15 mg Diazepam per os verabreicht. Bei ausbleibender Besserung wurde eine Punktion der Corpora cavernosa mit Aspiration von mehr als 200 ml Blut vorgenommen, mit erfolgreicher Detumeszenz. Bei weitgehendem Ausschluss einer hämato-, infekti-, onko- oder neurologischen Ursache erhärtete sich der Verdacht eines medikamentös induzierten Priapismus durch Risperidon. Der Fall wurde durch unser regionales Pharmakovigilanz-Zentrum in anonymisierter Form der Swissmedic gemeldet. Die Behandlung wurde am dritten Hospitalisationstag auf Aripiprazol (Abilify®) 5 mg täglich umgestellt, zusätzlich wurde am zweiten Hospitalisationstag eine Therapie mit dem 5-alpha-Reduktasehemmer Finasterid gestartet. Des Weiteren wurden bei Eintritt eine orale Eisen- (Eisen[II]-sulfat) und Folsäuresubstitution und

eine Therapie mit dem Protonenpumpenhemmer Pantoprazol initiiert.

Während der Hospitalisation und bis zur Nachkontrolle zwei Monate später traten keine weiteren prolongierten Erektionen auf und die Therapie wurde gut vertragen.

Diskussion

Ein Priapismus ist definiert als anhaltende Erektion während mehr als vier Stunden, welche nicht mit sexueller Stimulation verbunden ist [1]. Die Inzidenz liegt zwischen 0,5–0,9 Fällen pro 100 000 Personenjahre [1]. Der Priapismus wird in drei Gruppen unterteilt: low-flow-/ischämischer, high-flow-/nicht ischämischer und intermittierender Priapismus (auch beschrieben als Subtyp von low-flow-Priapismus) [1, 2]. Der low-flow-Priapismus (häufigste Form, >95% der Fälle) entsteht durch verminderten venösen Abfluss der Corpora cavernosa, was zu einer Stase mit reduzierter arterieller Blutzufuhr und anschliessender Hypoxie im Gewebe führt [1, 3]. Aufgrund des Risikos von permanenten erektilen Funktionsstörungen infolge Hypoxie ist ein low-flow-Priapismus ein medizinischer Notfall [1]. Die Behandlung erfolgt meistens mittels intrakavernöser Injektionen mit Sympathomimetika und/oder Schwellkörperpunktion [1]. Der high-flow-Priapismus entsteht durch eine erhöhte arterielle Blutzufuhr (meist im Rahmen eines Traumas oder iatrogen); da es sich um arterielles Blut handelt, ist die Gefahr einer Hypoxie und dadurch entstehender Nekrose geringer [1]. Der intermittierende Priapismus ist meist mit der Sichelzellerkrankung assoziiert und kann in einen low-flow-/ischämischen Priapismus übergehen [1].

Differenzialdiagnostisch sollten nebst medikamentöser Ursache hämatologische Erkrankungen (zum Beispiel Sichelzellanämie) und vor Kurzem erfolgte chir-

urgische Eingriffe oder Traumata gesucht werden. Weiter kommen tumoröse Erkrankungen mit lokaler Infiltration, Infektionen, Toxine (unter anderem Kokaïn, MDMA, Spinnenbisse), metabolische (zum Beispiel Diabetes mellitus), oder idiopathische Ursachen in Frage [1–3]. Bei kompressiven und neurologischen Ursachen (zum Beispiel Raumforderungen, Diskushernien, Myelopathien) sind in der Regel die weiteren neurologischen Symptome führend, sodass diese bei isoliertem Priapismus weniger wahrscheinlich sind.

Der medikamentös induzierte Priapismus entspricht meist einem low-flow-/ischämischen Priapismus, was durch eine Blutgasanalyse des abpunktierten Blutes bestätigt werden kann [1–4]. Medikamente, welche in Zusammenhang mit Priapismus gebracht werden, sind unter anderem Neuroleptika, Antidepressiva (vor allem Trazodon), α -Rezeptor-Blocker, Propofol, Testosteron, GnRH-Hormone, Heparine und erektionsfördernde Substanzen [1]. Je nach Medikamentengruppe werden andere Mechanismen beschrieben. Falls ein auslösendes Medikament identifiziert werden kann, ist dies abzusetzen [1, 3].

Ungefähr 50% der medikamentös induzierten Priapismen sind auf eine Therapie mit Neuroleptika zurückzuführen [1], als Ätiologie scheint die α -Rezeptor-antagonistische Wirkung verantwortlich zu sein [1–3]. Es wird postuliert, dass die Inzidenz eines medikamentös induzierten Priapismus mit steigender α_1 -Rezeptor-Affinität zunimmt [2, 4]; diese Affinität ist für die einzelnen Neuroleptika unterschiedlich (Abb. 1). Der Priapismus kann bereits nach der ersten Einnahme oder erst nach jahrelanger konstanter Therapie mit einem Neuroleptikum auftreten (der Mechanismus des verzögerten Auftretens bei langjähriger Therapie ist weitgehend unklar), auch besteht keine klare Dosisabhängigkeit [3]. Als Risikofaktoren werden unter anderem hämato- und endokrinologische Erkrankungen (zum Beispiel Sichelzellanämie, Diabetes mellitus), verminderte Metabolisierung durch genetische Prädisposition oder Interaktionen mit Hemmern der involvierten Cytochrom-P450-Enzyme sowie eine additive Wirkung bei Komedikation mit Wirkstoffen, welche ebenfalls einen Priapismus verursachen können, beschrieben [1–3].

Risperidon ist ein atypisches Neuroleptikum mit hoher Affinität zu α_1 -adrenergen Rezeptoren [5] (ca. 9,5-mal höher als jene von Aripiprazol) [2, 4]. In der schweizerischen Fachinformation wird Priapismus als mögliche UAW von Risperidon beschrieben [5]. Eine Suche in der WHO-Datenbank für UAW zeigte 519 Fälle von Priapismus unter Risperidon (1994–2020) und 198 Fälle unter Aripiprazol (2004–2020). Allerdings wird die Häufigkeit der Verschreibungen dabei nicht be-

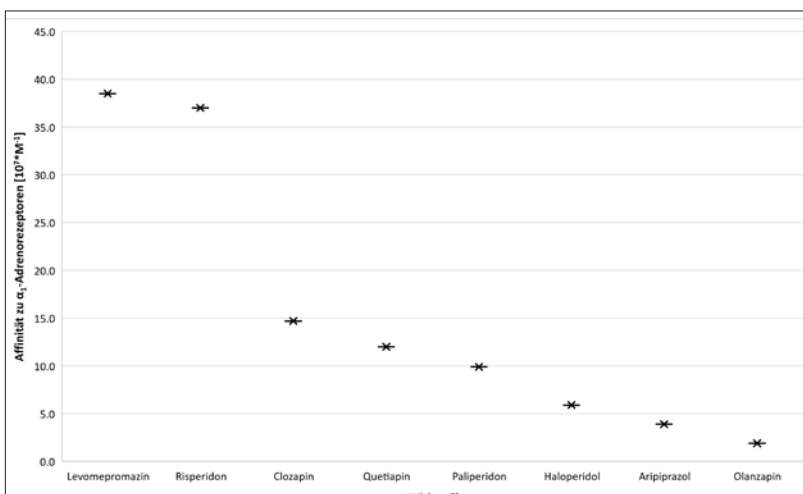


Abbildung 1: α_1 -Rezeptor-Affinität von Neuroleptika (Auswahl; adaptiert von [2, 4])

rücksichtigt und niedrige Meldequoten («under-reporting») sind eine bekannte Limitation des Spontanmeldesystems [4]. Vermutlich wird Priapismus als UAW eher selten gemeldet, da die Betroffenen die Beschwerden aufgrund von Schamgefühlen nicht ansprechen [3]. Patienten sollten über diese mögliche UAW bei Therapiebeginn aufgeklärt werden [1, 3]. Bei Verdacht auf eine medikamentöse Ursache ist eine Pharmakovigilanz-Meldung vorzunehmen.

Im aktuellen Fall ist ein Priapismus nach der Therapieumstellung von Risperidon auf Aripiprazol nicht mehr aufgetreten, was auf Risperidon als Auslöser hindeutet (*positive Dechallenge*). Die initiale Verbesserung während des Risperidon-Auslassversuches in den Monaten vor der Hospitalisation spricht ebenfalls dafür. Als mögliche Erklärung für das damalige Wiederauftreten von prolongierten Erektionen nach drei Wochen Therapiepause kommt die Einnahme von anderen α_1 -Rezeptor-blockierenden Wirkstoffen bei psychischer Instabilität während dieser Zeit in Frage (uns liegen keine Angaben über die Medikation während dieser Zeit vor). Die im Verlauf rezidivierenden Priapismusepisoden nach Wiederbeginn der Risperidon-Therapie können als *positive Rechallenge* gewertet werden, was den Verdacht auf eine UAW erhärtet und für die Kausalitätsbeurteilung relevant ist. Für die restlichen bei Eintritt eingenommenen Medikamente wird Priapismus nicht als mögliche UAW in der Fachinformation angegeben und die genetische Erkrankung des Patienten wird in der Fachliteratur nicht als spezifischer Risikofaktor für Priapismus beschrieben. Finasterid wurde als prophylaktische Therapie bei Sichelzellanämiepatienten mit intermittierendem Priapismus untersucht, eine Reduktion der Häufigkeit der Episoden wurde in

den meisten Fällen innerhalb dieser eher kleinen Studien jedoch erst nach Wochen beziehungsweise Monaten erzielt [6, 7], was nicht zur raschen Verbesserung im aktuellen Fall passt.

Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen

- Medizinische Fachpersonen und alle, die Heilmittel herstellen, gewerbsmässig verabreichen oder abgeben, oder als Medizinalpersonen dazu berechtigt sind, sind verpflichtet, das Auftreten einer unerwünschten Wirkung zu melden (Art. 59, Abs. 3 HMG).
- Für Meldungen über UAW empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden. Mit dem sogenannten Electronic Vigilance System (EViS) können UAW direkt erfasst werden. Es ist aber nach wie vor auch möglich, das entsprechende Meldeformular zu verwenden und an Swissmedic zu schicken. Dieses Formular ist auf der Website von Swissmedic zu finden. (Alle erforderlichen Informationen sind zu finden unter www.swissmedic.ch > Marktüberwachung > Pharmacovigilance.)

Disclosure Statement

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht. Die Publikation wurde im Rahmen der Förderung der gesetzlichen Pharmakovigilanz-Meldepflicht in der Schweiz von der Swissmedic finanziell unterstützt. Der Textbaustein «Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen» wurde auf Wunsch der Swissmedic so aufgenommen, sonst hatte Swissmedic keinen Einfluss auf den Inhalt der Publikation.

Literatur

1. Scherzer ND, Reddy AG, Le TV, Chernobylsky D, Hellstrom WJ. Unintended Consequences: A Review of Pharmacologically-Induced Priapism. *Sex Med Rev.* 2019 Apr;7(2):283–92. 10.1016/j.sxmr.2018.09.00230503727
2. Burk BG, Nelson LA. Psychotropic-Induced Priapism in a Treatment-Refractory Patient: A Case Report. *J Pharm Pract.* 2021 Apr;34(2):309–13. 10.1177/089719001988523331694449
3. Greiner T, Schneider M, Regente J, Toto S, Bleich S, Grohmann R, et al. Priapism induced by various psychotropics: A case series. *World J Biol Psychiatry.* 2019 Jul;20(6):505–12. 10.1080/15622975.2018.152039630208753
4. Andersohn F, Schmedt N, Weinmann S, Willich SN, Garbe E. Priapism associated with antipsychotics: role of alpha1 adrenoceptor affinity. *J Clin Psychopharmacol.* 2010 Feb;30(1):68–71. 10.1097/JCP.0b013e3181c8273d20075651
5. Stiftung Refdata [Internet]. Zug: Arzneimittelinformation Schweiz. [cited 2022 Feb 25]. Available from: www.swissmedicinfo.ch
6. Hoeh MP, Levine LA. Management of Recurrent Ischemic Priapism 2014: A Complex Condition with Devastating Consequences. *Sex Med Rev.* 2015 Mar;3(1):24–35. 10.1002/smrj.3727784569
7. Rachid-Filho D, Cavalcanti AG, Favorito LA, Costa WS, Sampaio FJ. Treatment of recurrent priapism in sickle cell anemia with finasteride: a new approach. *Urology.* 2009 Nov;74(5):1054–7. 10.1016/j.urology.2009.04.07119616292

PD Dr. med.
Evangelia Liakoni
Klinische Pharmakologie &
Toxikologie
Universitätsklinik für
Allgemeine Innere Medizin
Universitätsspital/
Inselspital Bern
CH-3010 Bern
[evangelia.liakoni\[at\]insel.ch](mailto:evangelia.liakoni[at]insel.ch)

Das Wichtigste für die Praxis

- Beim low-flow-Priapismus handelt sich um einen medizinischen Notfall aufgrund des Risikos von hypoxiebedingten, permanenten erektilen Funktionsstörungen im Falle einer verzögerten Intervention.
- Neuroleptika und andere Medikamente sind als Auslöser in Betracht zu ziehen, die Patienten sollten bei Therapiebeginn entsprechend aufgeklärt werden.
- Bei Verdacht auf einen durch Neuroleptika induzierten Priapismus, welcher auch nach jahrelanger Therapie auftreten kann, kann eine Umstellung auf einen weniger α_1 -Rezeptor-affinen Wirkstoff versucht werden.