

**Zusammenfassung**

*Es wird die Fallgeschichte eines 35jährigen Patienten mit einer schizoaffektiven Psychose vorgestellt, bei dem unter der Behandlung mit Clozapin knapp 4 Wochen nach Therapiebeginn ein Priapismus auftrat. Mögliche Ursachen sowie Entstehungsmechanismen werden diskutiert sowie die Wichtigkeit einer entsprechenden Aufklärung erläutert. Verzögerungen in der Therapie dieser urologischen Notfallsituation vergrößern das Risiko einer irreversiblen erektilen Impotenz. Wichtig erscheint ferner, bei der Anamneseerhebung vorausgegangene Dauererektionen zu erfragen.*

**Schlüsselwörter**

Clozapin – Priapismus

# Priapismus unter Clozapintherapie

P. Hövermann<sup>1</sup>, Barbara Nürnberg-Roß<sup>2</sup> und J. Albrecht<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Nervenarztpraxis, Ganderkesee

<sup>2</sup> Psychiatrische Abteilung mit Kriseninterventionszentrum, Krankenhaus Moabit, Berlin

Als unerwünschte Wirkung psychotroper – insbesondere neuroleptischer und mancher antidepressiver – Medikation ist der Priapismus zwar selten, aber bekannt und gravierend [9]. Er wird definiert als schmerzhafte Dauererektion, ausschließlich die Corpora cavernosa, nicht aber das Corpus spongiosum und die Glans penis betreffend [7]. Auch manche Antihypertensiva, z. B. Prazosin als postsynaptischer  $\alpha$ -1-Blocker [6] sowie Drogen- (insbesondere Kokain-) Abusus sind mit erhöhter Inzidenz eines Priapismus behaftet. Im deutschsprachigen Raum ist bislang noch kein Fall eines Priapismus unter Therapie mit Clozapin dokumentiert, international sind dem Hersteller insgesamt etwa 20 Fälle bekannt, bei denen unter Clozapin als Monotherapie oder Komedikation ein Priapismus auftrat [8]. Die wahre Inzidenz ist nicht bekannt.

**Fallbericht**

Im November 1994 wurde ein 35jähriger Patient unter dem Bild eines schizomanischen Syndroms mit anklingenden Größenideen, paranoiden Befürchtungen, mystisch-religiöser Wahnthematik sowie assoziativ gelockertem bis ideenflüchtigem formalem Denken stationär geschlossen-psychiatrisch aufgenommen. Zusätzlich beeindruckten Affektlabilität mit vorherrschender Geiztheit, massive Antriebssteigerung und

psychomotorische Unruhe sowie z. T. bizarre Haltungsstereotypien.

*Anamnese*

Die Erstmanifestation erfolgte 1980 ebenfalls unter dem klinischen Bild eines schizomanischen Syndroms, noch während des 1jährigen Krankenhausaufenthalts kam es zu einer ersten relevanten depressiven Phase. Auch während der folgenden 3 Exazerbationen, zuletzt im Juni 1989, wurde die Diagnose einer schizoaffektiven bzw. hebephrenen Psychose gestellt. Zusätzlich betrieb der Patient zeitweilig einen intensiven Alkohol- und Cannabisabusus, ohne engen zeitlichen Bezug zur Indexaufnahme sporadisch auch Kokainmißbrauch.

*Therapie und Verlauf*

Der Patient wurde initial aufgrund größter angstvoller Erregung kombiniert mit 30 mg Diazepam/Tag und 20 mg Fluphenazin/Tag behandelt, letzteres mangels deutlicher Wirkung nach 1 Woche ersetzt durch Flupentixol (Wochendosis 30 mg als Depot).

Trotzdem bleibt die Symptomatik nahezu unbeeinflusst, so daß zeitweise Chlorprothixen bis zu 500 mg/Tag zur Sedierung addiert wurde. Ferner wurde zur antimani-schen Wirkungsverstärkung in kurativer Absicht einschleichend mit Carbamazepin bis zum Erreichen eines relevanten Plasmaspiegels behandelt. Dennoch war das Zustandsbild des Patienten anhaltend durch massive Wahnvorstellungen religiös-mystischen Inhalts gekennzeichnet, darüber hinaus erschwerte seine außerordentliche Geiztheit, sein provokant-dreistes Verhalten und z. T. massive verbale Aggression insbesondere den pflegerischen Umgang mit ihm. Am 10. Tag brach der Patient die bislang freiwillige Behandlung ab, nach der Wiederaufnahme nur 4 Tage später auf-

Dr. P. Hövermann, Lindenstraße 20, 27777 Ganderkesee

## Priapism during clozapine therapy

P. Hövermann, B. Nürnberg-Roß and J. Albrecht

### Summary

We present the case of a 35-year-old patient suffering from schizoaffective psychosis. After 4 weeks on clozapine he developed acute priapism. Possible explanations and pathophysiology are discussed as well as the requirement for sufficient information of the patient. Delay of urgent urologic treatment increases the risk of irreversible impotence. The patient's history should be evaluated with respect to former unphysiological prolonged erections.

### Key words

Clozapine – Priapism

grund richterlicher Anordnung gemäß BGB § 1906 wurde die Indikation zur Behandlung mit Clozapin wegen des therapierefraktären Verlaufs unter konventionellen Neuroleptika gestellt. Das hochpotente Depotneuroleptikum wurde nach der letzten Gabe am 8. Tag nach Wiederaufnahme abgesetzt, stattdessen unter Beachtung der Richtlinien der kontrollierten Anwendung nach entsprechender Aufklärung und mit Zustimmung des Patienten die Clozapinbehandlung eingeleitet. Bei guter Verträglichkeit konnte nach Beginn mit 75 mg eine schnelle Aufdosierung erfolgen und am 6. Behandlungstag eine Zieldosis von 500 mg/Tag erreicht werden. Mit dem Ziel der Monotherapie war beabsichtigt, parallel dazu Carbamazepin zu reduzieren und schließlich abzusetzen. Drei Wochen nach der Medikationsumstellung war der Patient erfreulicherweise deutlich geordneter, im Antrieb nurmehr mäßig gesteigert, im Kontakt angepaßter und auch erstmals dazu fähig, Absprachen einzuhalten, so daß er gegen Ende der 4. Behandlungswoche erstmals einen Wochenendurlaub erhielt. Sexuelle Funktionsstörungen bestanden bislang nicht.

Nach der Rückkehr am folgenden Montagmorgen berichtete der Patient, es bestehe seit 24 h ein Priapismus. Einen Tag zuvor habe er sich aufgrund einer Hautrötung im Genital- und Oberschenkelbereich selbst die Genitalbehaarung abrasiert. Im Rahmen einer notfallmäßig eingeleiteten urologischen Therapie nach Absetzen der gesamten psychotropen Medikation wurden zunächst die Schwellkörper punktiert sowie intrakavernös Etilefrin, ein Sympathomimetikum, instilliert. Ohne dauerhaften Erfolg wurde schließlich ein Shunt nach Winter inklusive suprapubischer Fistel am gleichen sowie eine erneute Shunt-Operation nach Elghorab [3] am Folgetag notwendig. Auch unter dieser Maximaltherapie erwies sich der Priapismus als weitgehend therapierefraktär. Während eines Zeitraums von 7 Tagen nach Rückverlegung aus der urologischen Abteilung bildete sich die Erektion langsam zurück, es bestand jedoch noch weitere 4 Wochen später bei der Entlassung eine erektile Impotenz. Erst 1/2 Jahr später erfuhren wir über eine nachbehandelnde Kollegin, daß es glücklicherweise nicht zu einer dauerhaften Erektionsstörung gekommen sei.

### Diskussion

Eine ursächliche Rolle der Selbsttraumatur im Genitalbereich mit hypothetischer Hautverletzung und -entzündung ist unwahrscheinlich, ein auffälliger Haut- oder Lymphstatus im Genitalbereich fand sich nicht.

Erstaunlich ist, daß bei 41 % der Betroffenen der Priapismus in zeitlichem Zusammenhang mit psychotroper Medikation auftritt, und zwar weitestgehend unabhängig von Dosis und Dauer der vorausgehenden Behandlung [7], lediglich bei Trazodon beträgt die Latenz nach Behandlungsbeginn typischerweise 3–4 Wochen [4]. Die Inzidenz eines Priapismus unter Trazodon wird zwischen 0,1 und 0,01 % angegeben [7]. Andere „Risikosubstanzen“, sämtlich mit u. a. intrinsischer  $\alpha$ -1-adrenolytischer Aktivität, sind Phenzothiazine (Chlorpromazin, Thioridazin, Fluphenazin) und Haloperidol [7].

Neben dem bekannten Wirkungsprofil von Clozapin auf dopaminerge Rezeptoren bestehen darüber hinaus antihistaminerge, antiserotonerge, anticholinerge und  $\alpha$ -1-adrenolytische Effekte, auch an peripheren Rezeptoren. Diese bedingen im wesentlichen das Spektrum unerwünschter

Wirkungen im Bereich des Gefäßsystems, v. a. die Senkung des peripheren Gefäßwiderstands, was sich klinisch in Form von Hypotension und Orthostase äußert.

Der ursächliche Mechanismus der Entstehung eines Priapismus ist nicht gänzlich bekannt. Man weiß aber, daß mechanische Faktoren der venösen Abflußbehinderung eine Rolle spielen können, z. B. beim Priapismus im Rahmen von lymphatischen Leukämien, ähnlich bei thrombotischen Krisen der Sichelzellanämie. Gleiches gilt für sein Auftreten als Folge einer Lymphangitis und -adenitis nach Verletzungen und Entzündungen im Bereich des Perineums bzw. des Penis; Selbststimulation scheidet ätiologisch definitionsgemäß aus [5].

Ursächlich für den Priapismus unter Trazodon und wohl auch Clozapin scheint aber die  $\alpha$ -adrenolytische Wirkung dieser Substanzen zu sein: Man nimmt an, die periphere  $\alpha$ -adrenolytische Wirkung führe über die Relaxation der glatten Muskulatur der Schwellkörper zu einer Kompression kleiner Venolen, damit zu einer Behinderung des venösen Abflusses und schließlich zur Dauererektion [5]. Erst sekundär folgen dann verminderter Bluteinstrom, Ischämie und schlimmstenfalls Nekrose. Andere Hypothesen, daß ein deutliches Überwiegen der  $\alpha$ -Adrenolyse im Vergleich zur anticholinergen Wirkung zum Priapismus führe [1, 2], treffen zumindest auf das Wirkungsprofil des Clozapins nicht zu. Zusätzlich zu 500 mg Clozapin/Tag hat der Patient zum Zeitpunkt des Auftretens des Priapismus noch 1200 mg Carbamazepin/Tag erhalten. Letzteres wurde auch angesichts erhöhter Blutbildrisiken dieser Kombination bereits reduziert mit der Absicht, es komplett auszuschleichen. Die 2. und letzte Depotneuroleptikagabe lag 4 Wochen, die letztmalige orale Gabe von Chlorprothixen 3 Wochen zurück. Deshalb ist die Relevanz einer Interaktion der genannten Substanzen für die Pathogenese nicht auszuschließen, obwohl bei Monotherapie mit diesen Einzelsubstanzen unseres Wissens keine Priapismusfälle bekannt geworden sind.

Wichtig sowohl hinsichtlich des Erkennens besonders gefährdeter Personenkreise als auch der Aufklärungspraxis erscheint, daß es bei mehr als 50% der Betroffenen bereits zuvor zu prolongierter, aber noch spontan reversibler Erektion gekommen ist [7], was im vorstellten Fall jedoch nicht zutrifft.

Der Patient unterschätzte die Gefährlichkeit der Situation und berichtete erst nach der Rückkehr in die Klinik darüber, was die Einleitung der Behandlung um ca. 24 h verzögerte. Die Komplikationsrate hinsichtlich irreversibler erektiler Impotenz korreliert eng mit der Dauer der Erektion [7].

Als praktische Konsequenz sollte die Anamneseerhebung bei männlichen Patienten vorausgegangene unphysiologisch langdauernde Erektionen erfassen, um dann die Betroffenen auf eine sehr seltene, gleichwohl gravierende Komplikation hinweisen zu können. Der Nutzen einer Behandlung mit Clozapin bei klarer Indikationsstellung erscheint dadurch keinesfalls geschmälert.

### Literatur

1. Fishbain DA (1989) Priapism associated with trazodone therapy. *J Urol* 142: 831
2. Greenberg WM (1988) Mechanism of neuroleptic-associated priapism. *Am J Psychiatry* 145: 393
3. Rosen SI, Hanno PM (1992) Clozapine-induced priapism. *J Urol* 148: 876-877
4. Saenz de Tejada I, Catesby Ware J, Blanco R, Pittard T, Nadig PW, Azadzo KM, Krane RJ, Goldstein I (1991) Pathophysiology of prolonged penile erection associated with Trazodone use. *J Urol* 145: 60-64
5. Seftel AD, Saenz de Tejada I, Szetela B, Cole J, Goldstein I (1992) Clozapine-associated priapism: a case report. *J Urol* 147: 146-148
6. Siegel S, Strem SB (1988) Prazosin-induced priapism. Pathogenic and therapeutic implications. *Br J Urol* 61: 165
7. Thompson JW, Ware MR, Blashfield RK (1990) Psychotropic medicine and priapism: a comprehensive review. *J Clin Psychiatry* 51: 430-433
8. Wahlländer B (1995) Wander-Pharma, persönliche Mitteilung vom 9.8. 1995
9. Ziegler J, Behar D (1992) Clozapine-induced priapism. *Am J Psychiatry* 149: 272-273