

# „Persistent Genital Arousal Disorder“ nach Absetzen von Sertralin

Kasuistik aus dem Projekt „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ e. V.

Johanna Seifert, Stefan Bleich, Hannover, Detlef Degner, Göttingen, Eckart Rüter, Renate Grohmann, München, und Sermin Toto, Hannover

Antidepressiva, vor allem aus der Wirkstoffklasse der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), gehören zu den am häufigsten verordneten Psychopharmaka in Deutschland. Während der Behandlung mit Antidepressiva können verschiedene, zahlreiche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auftreten. Häufig sind hierunter beispielsweise sexuelle Funktionsstörungen. Neben unerwünschten Arzneimittelwirkungen, zum Beispiel Libidoverlust, die sich während einer Behandlung mit einem Antidepressivum zeigen, erhalten unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die nach dem Absetzen von Antidepressiva auftreten, zunehmend die Aufmerksamkeit von Patienten und Behandlern. Die aktuelle S3-Leitlinie für die Behandlung der unipolaren Depression empfiehlt eine Aufklärung über Absetzphänomene bereits vor Beginn der Behandlung mit Antidepressiva.



## “Persistent genital arousal disorder” after discontinuation of sertraline

Antidepressants, especially selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), are among the most commonly prescribed psychotropic drugs in Germany. Adverse drug reactions (ADRs) such as sexual dysfunction that occur during treatment with antidepressant drugs are numerous. In addition to ADRs, for example in the form of loss of libido, which occur during treatment with an antidepressant, symptoms presenting after discontinuation of an antidepressant are gaining increasing interest among patients and practitioners. The current S3 guideline for the treatment of unipolar depressive disorders accordingly recommends informing patients of antidepressant withdrawal symptoms before the start of drug treatment.

First, we will present the case of a patient in her mid-thirties who suffered from “persistent genital arousal disorder” (PGAD) after the discontinuation of sertraline. In the following discussion we will acknowledge the causes of PGAD as a symptom of withdrawal from antidepressants as well as withdrawal symptoms in general. Furthermore, strategies for the management of withdrawal symptoms will be considered.

The presented case has been documented in the project “Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie” (drug safety in psychiatry; AMSP) and it has been evaluated in national conferences. AMSP has been systematically monitoring the occurrence of severe, new and unusual ADRs of psychopharmaceuticals in the treatment of psychiatric inpatients since 1993.

**Key words:** Persistent genital arousal disorder, antidepressant drugs, antidepressant withdrawal symptoms, ADR, AMSP

In der folgenden Kasuistik wird das Auftreten einer ungewöhnlichen Sexualstörung, das sogenannte „persistent genital arousal disorder“ (PGAD), bei einer Mitte 30-jährigen Patientin vorgestellt sowie über PGAD als Absetzphänomen von Antidepressiva und über Absetzphänomene im Allgemeinen diskutiert. Zudem wird erörtert, wie Absetzphänomene unter Antidepressiva behandelt werden können.

Der vorliegende Fall wurde im Projekt „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (AMSP) dokumentiert und im Rahmen des Auswertungsprozesses bei regionalen und überregionalen Konferenzen beurteilt. AMSP beobachtet seit 1993 systematisch das Auftreten schwerer, neuer und ungewöhnlicher UAW von Psychopharmaka in der Behandlung stationärer Patienten.

**Schlüsselwörter:** Persistent genital arousal disorder, Antidepressiva, Absetzphänomene, UAW, AMSP

Psychopharmakotherapie 2020;27:77–80.

## Kasuistik

Wir berichten von einer Mitte 30-jährigen Patientin, die elektiv stationär aufgenommen wurde zur Durchführung einer dialektisch-behavioralen Therapie (DBT) bei emotional-instabiler Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ (ICD-10: F60.31). Zusätzlich litt die Patientin an einer Bulimia nervosa (ICD-10: F50.2) sowie einer rezidivierenden depressiven Störung (ICD-10: F33.-). An somatischen Vorerkrankungen gab die Patientin an, dass sie 2018 hysterektomiert worden sei bei Uterus myomatosus. Somatisierungstendenzen seien bei der Patientin nicht bekannt.

**Johanna Seifert, Prof. Dr. med. Stefan Bleich, Dr. med. Sermin Toto,** Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, E-Mail: Seifert.Johanna@mh-hannover.de

**Prof. Dr. med. Detlef Degner,** Psychiatrische Klinik der Universität, von-Siebold-Straße 5, 37075 Göttingen

**Prof. Dr. med. Eckart Rüter, Dr. Renate Grohmann,** Psychiatrische Klinik und Poliklinik der LMU, Nussbaumstraße 7, 80336 München

Zum Zeitpunkt der Aufnahme im Jahr 2019 erhielt die Patientin bereits seit März 2015 durchgehend 200 mg Sertralin täglich. Eine Komedikation bestand nicht. Insgesamt sei die Medikation mit Sertralin seit 2012 erfolgt mit zweimaligen Therapiepausen aufgrund von Schwangerschaften. In dieser Zeit seien keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aufgetreten. Die Patientin äußerte bei Aufnahme den Wunsch einer medikamentösen Umstellung bei subjektiv unzureichender Wirksamkeit.

Es erfolgte die tägliche Gabe von Milnacipran 50 mg bei gleichzeitigem Abdosieren des Sertralins von 200 mg auf 100 mg täglich. Bereits am Tag nach der medikamentösen Umstellung beklagte die Patientin erste Symptome, die innerhalb der nächsten drei Tage zunahm: Sie beobachtete ein ständiges Kribbeln im Genitalbereich, begleitet von einer Schwellung der Labien und einer Hyperlubrikation. Zudem habe die Patientin ein ich-dystones Gefühl bemerkt, dauerhaft erregt zu sein, und „zwanghaft“ an Geschlechtsverkehr gedacht. Die Patientin berichtete, dass sie eine kurzfristige Symptomlinderung durch kaltes Duschen oder die Einnahme von Lorazepam erfahre. Auch Geschlechtsverkehr mit ihrem Partner trage zu einer vorübergehenden Entlastung bei, die jedoch nur kurz anhalte. Vibrationen, zum Beispiel durch einen vorbeifahrenden Bus, würden zu einer Zunahme der Symptomatik führen.

Da die Patientin hierunter einen ausgeprägten Leidensdruck angab, erfolgte die Dosissteigerung des Sertralins auf eine Tagesdosis von 150 mg unter Beibehalten von Milnacipran 50 mg täglich, worunter sich der Charakter der Symptomatik von „andauernd anhaltend“ auf „intervallartig“ (jeweils 30 bis 60 Minuten, 1 bis 2-mal täglich) veränderte, ohne dabei zwischenzeitlich vollständig abzuklingen. Im weiteren Verlauf der stationären Behandlung kam es zu einem vollständigen Abklingen der Beschwerden unter Fortführung dieser Medikation. Auf Wunsch der Patientin wurde die stationäre Behandlung vorzeitig abgebrochen. Die Entlassmedikation der Patientin bestand aus Sertralin 150 mg und Milnacipran 50 mg pro Tag.

Nach ihrer Entlassung kam es in der Häuslichkeit zu einer progressiven psychischen Verschlechterung der Patientin. Bei der Vorstellung in der Notaufnahme war fremdanamnestic durch den Ehemann zu erfahren, dass die Patientin zunehmend reizbar, ungeduldig und verbal aggressiv gewesen sei, auch gegenüber den gemeinsamen Kindern. Die Patientin selbst beklagte zusätzlich eine starke Antriebslosigkeit und einen erhöhten Schneidedruck. Über einen Zeitraum von sechs Wochen sei es zudem vermehrt zu gastroenterologischen Beschwerden in Form von Diarrhöen und Übelkeit gekommen. Aufgrund des hohen Leidensdrucks erfolgte die erneute stationäre Aufnahme der Patientin über die Notaufnahme zur medikamentösen Optimierung.

Am darauffolgenden Tag erfolgte die medikamentöse Umstellung auf Sertralin 100 mg und Milnacipran 75 mg (50 mg – 25 mg – 0) täglich. Hieraufhin berichtete die Patientin von

dem erneuten Auftreten der Symptome, wobei diese nun als deutlich erträglicher empfunden wurden als während des vorherigen Aufenthalts. Die Patientin wurde nach einer zweiwöchigen stationären Behandlung entlassen. Für die ambulante Weiterbehandlung sei das langsame, vollständige Ausdosieren des Sertralins in 25-mg-Schritten geplant.

## Diskussion

Die Verordnungszahlen von Antidepressiva sind innerhalb der letzten Jahre stetig gestiegen. Sie sind die am häufigsten verordneten Psychopharmaka in Deutschland. Insbesondere werden Substanzen aus der Wirkstoffklasse der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (englisch: selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) verordnet [11], da diese als „nebenwirkungsärmer“ gelten als andere antidepressive Wirkstoffe wie zum Beispiel die trizyklischen Antidepressiva.

Bereits während der Behandlung mit einem Antidepressivum kann eine Vielzahl von UAW auftreten. Eine häufige UAW unter der Behandlung mit einem SSRI sind sexuelle Funktionsstörungen, die bei Frauen am häufigsten in Form von Libidoverlust auftreten. Die sexuellen Funktionsstörungen können sich aber auch erst nach Absetzen des SSRI entwickeln oder auch über Monate und Jahre nach Beendigung der Behandlung hinaus bestehen und sich sogar weiter verschlechtern. Dieses Phänomen des persistierenden Libidoverlusts wird als „Post-SSRI sexual dysfunction“ (PSSD) bezeichnet [15].

Die „persistant genital arousal disorder“ (PGAD), wie im vorherigen Fall dargestellt, ist eine seltene, vorwiegend Frauen betreffende sexuelle Funktionsstörung, die mit einem hohen Leidensdruck und Schamgefühl verbunden ist. Sie geht mit einer quälenden, ungewollten, teils schmerzhaften genitalen Erregung in Abwesenheit von psychischem sexuellem Verlangen einher, die über einen längeren Zeitraum (Stunden bis Monate) persistiert, ohne anschließend wieder vollständig abzuklingen. Wichtig ist hierbei die strenge Abgrenzung zur sogenannten „Hypersexualität“, bei der ein hohes psychisches Begehren nach Sexualität und ein gesteigertes sexuell motiviertes Handeln charakterisierend sind [10].

Seitdem PGAD im Jahr 2001 erstmalig beschrieben wurde [10], bestehen verschiedene Überlegungen hinsichtlich seiner Ursache. Es bestehen einige theoretische Überschneidungen zwischen PGAD und dem Restless-Legs-Syndrom (RLS) sowie der „overactive bladder“ (OAB). Zudem wird über eine erhöhte Komorbidität dieser Syndrome berichtet, sodass, wenn PGAD mit einer der anderen Entitäten vorliegt, der Terminus „Restless-Genital-Syndrome“ verwendet werden kann [17]. Je nach den kausalen Zusammenhängen, die sich aus den jeweiligen Einzelfällen ableiten lassen, ergeben sich Hinweise auf psychische, somatische oder iatrogene Auslöser. Dabei wurde bereits in mehreren Fällen von dem Auftreten von PGAD nach Absetzen eines SSRI bzw. eines SNRI berichtet [4].

In dem oben genannten Fall wurde das Auftreten des PGAD in erster Linie als pharmakogen induziert gewertet, wenn auch eine Kombination mehrerer Risikofaktoren gegeben ist aufgrund der psychiatrischen Komorbiditäten und der gynäkologischen Vorerkrankung. Bei der Patientin zeigte sich aber ein eindeutiger Zusammenhang der Symptomatik mit der Dosisveränderung des Sertralins, die sogar zweimalig auftrat, davon einmalig auch im Rahmen einer positiven Re-Exposition.

### Erklärungsmodelle für PGAD

Ein theoretisches Erklärungsmodell für das Auftreten von PGAD nach dem Absetzen eines SSRI liegt in den peripher neurologischen Veränderungen begründet, welche die Einnahme eines SSRI bedingt. SSRI führen zu einer gewissen Anästhesie im Genitalbereich durch Hemmung der sensorischen C-Fasern. Die dünnen, unmyelinisierten C-Fasern vermitteln Temperatur- und Schmerzempfinden sowie auch autonome Funktionen. Dieser Effekt, der therapeutisch genutzt wird, beispielsweise bei Männern mit vorzeitigem Samenerguss, trägt unter anderem auch zur Entstehung ungewollter sexuellen Funktionsstörungen, wie Libidoverlust und Erektionsstörungen, bei. Durch das Absetzen eines SSRI entfällt die Hemmung der C-Fasern. Stattdessen werden die Nervenfasern überaktiviert durch nicht-sexuell intendierte mechanische Reizung der Nn. dorsalis clitoridis und/oder anderer Äste des N. pudendus, beispielsweise durch Reibung der Kleidung oder Vibrationen eines vorbeifahrenden Busses, wie in der oben dargestellten Kasuistik. Dies resultiert in einer gesteigerten sensorischen Empfindung im Genitalbereich [16].

Eine weitere Hypothese besteht in dem Einfluss von SSRI auf die Ausschüttung des atrialen natriuretischen Peptids (engl.: atrial natriuretic peptide, ANP). Wird ein SSRI verabreicht, so wird weniger ANP ausgeschüttet, was entsprechend eine Vasokonstriktion der Blutgefäße bewirkt. Hiervon sind auch die Blutgefäße im Genitalbereich betroffen. Beim Absetzen des SSRI wird ANP wieder vermehrt ausgeschüttet, die Blutgefäße im Genitalbereich dilatieren [4], sodass eine Art des „low-flow Priapismus“ mit den Symptomen eines PGAD entstehen kann [18].

Es bestehen mannigfaltige Therapieansätze in der Behandlung des PGAD, die je nach Ursache des Syndroms angewandt werden können [4, 16, 18]. Im oben dargestellten Fall von PGAD handelte es sich um ein Symptom, das nach der Reduktion von Sertralin auf die halbe Dosis auftrat. Entsprechend soll im Folgenden ausgeführt werden, wodurch die Entstehung von Absetzphänomenen bedingt ist und wie diese behandelt werden können.

### Absetzphänomene von Antidepressiva

Absetzphänomene können nach Beendigung der Einnahme sämtlicher antidepressiver Wirkstoffe auftreten. Erstmals wurden Absetzsymptome für Imipramin im Jahr 1959 be-

schrieben [12] und wurden seither für Wirkstoffe aller antidepressiver Wirkstoffklassen (SSRI, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [englisch: selective serotonin noradrenalin reuptake inhibitors, SSNRI], Monoaminoxidase-Hemmer [MAO-Hemmer], trizyklische Antidepressiva, usw.) beschrieben [5].

Studien zufolge erleiden über die Hälfte der Patienten beim Absetzen ihres Antidepressivums unerwünschte Symptome, die wiederum von fast der Hälfte der Patienten als „schwerwiegend“ empfunden werden [2]. Die Symptome treten klassischerweise ein bis zehn Tage nach Absetzen oder relevanter Dosisreduktion des Antidepressivums auf und halten in der Regel zwei bis drei Wochen an [8], wobei auch viele Verläufe von deutlich längerer Symptompersistenz bis zur Dauer eines Jahres beschrieben werden [2].

Als Absetzphänomene können eine Reihe von Symptomen, die verschiedene Organsysteme betreffen, genannt werden. Hierzu gehören unter anderem:

- Allgemeine Symptome (z. B. Schwächegefühl, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen)
- Neuromuskuläre Symptome (z. B. Parästhesien, Gefühl von „Stromschlägen“, Sensibilitätsstörungen, Muskelverspannungen, Myalgie, Ataxie, Tremor)
- Vasomotorische Symptome (z. B. Schwitzen, Temperaturregulationsstörungen)
- Gastroenterologische Symptome (z. B. Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen)
- Sexuelle Funktionsstörungen (z. B. vorzeitige Ejakulation, genitale Hypersensibilität)
- Gestörter Schlaf (z. B. Insomnie, Hypersomnie)
- Affektive Symptome (z. B. Reizbarkeit, gedrückte Stimmung, Antriebssteigerung, Panik)
- Weitere psychiatrische Symptome (Psychosen, Delir, Kognitionsstörungen) [6, 13]

Die Halbwertszeit eines Wirkstoffs scheint Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Absetzphänomenen zu haben. Demnach gilt das abrupte Absetzen von Fluoxetin, dem SSRI mit der längsten Halbwertszeit, teilweise sogar als „unbedenklich“. Paroxetin gilt unter den SSRI als der Wirkstoff mit dem höchsten Risiko für Absetzphänomene [6]. Für den SSNRI Venlafaxin mit einer besonders kurzen Halbwertszeit wird sogar das Auftreten von Absetzsymptomen bereits bei geringfügiger Verschiebung des Einnahmezeitpunkts um wenige Stunden beschrieben [1, 14].

Die Symptome eines Absetzphänomens sistieren in der Regel rasch nach Wiedersetzen des Antidepressivums [8]. Wenn das Ziel der Behandlung jedoch ist, das Antidepressivum vollständig abzusetzen, dann ist dies eine unbefriedigende Möglichkeit. Eine Behandlungsoption stellt hier „tapering“, das schrittweise, langsame Ausdosieren des Antidepressivums über mehrere Monate hinweg, dar [7]. Hier kann die Darreichung der Wirkstoffe als Lösung (Saft, Tropfen) hilfreich sein,

### Take-home messages

- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen können auch erst nach dem Absetzen eines Antidepressivums in Form von Absetzphänomenen auftreten.
- Durch das sogenannte „tapering“, das heißt das langsame Ausdosieren des Antidepressivums über mehrere Monate hinweg, können Absetzphänomene gelindert oder sogar vermieden werden.
- Wenn das Ziel die Umstellung von einem SSRI auf ein anderes Antidepressivum ist, dann sollte zur ersten Dosisreduktion des abzusetzenden Antidepressivums das neue Antidepressivum eindosiert werden, sodass beide Wirkstoffe über einen gewissen Zeitraum überlappend verabreicht werden.
- Patienten sollten unbedingt bereits vor Beginn der Arzneitherapie mit einem Antidepressivum über die Möglichkeit von Absetzphänomenen aufgeklärt werden.

um zum Ende des „taperings“ besonders geringe, subtherapeutische Dosen zu verabreichen.

Wenn das Ziel die Umstellung von einem Antidepressivum auf einen anderen Wirkstoff ist, dann sollten diese im Rahmen eines sogenannten „cross-taper-switch“ überlappend verabreicht werden. Hier wird zur ersten Dosisreduktion des abzusetzenden Wirkstoffs bereits das neu anzusetzende Antidepressivum in einer niedrigen Dosierung eingeführt, sodass der Patient über einen gewissen Zeitraum beide Wirkstoffe einnimmt [9]. In dem oben genannten Fall konnte durch eine Kombination beider Methoden, „tapering“ und „cross-taper-switch“, eine Symptomlinderung bewirkt werden: Die Patientin erfuhr durch ein langsames Ausdosieren des Sertralins bei gleichzeitiger Aufdosierung des Milnaciprans eine deutliche Besserung des PGAD.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist eine ausreichende Psychoedukation des Patienten. Um einer versehentlichen Induktion von Absetzphänomenen vorzubeugen, muss der Patient darüber aufgeklärt werden, dass eine regelmäßige Einnahme unabdingbar ist [8]. Diese Empfehlung hat bereits in der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung der unipolaren Depression Eingang gefunden [3].

### Interessenkonflikterklärung

JS, SB, DD, ER, RG: Keine Interessenkonflikte

ST: Vortragshonorare Janssen-Cilag GmbH, Otsuka/Lundbeck und Servier, Advisory Board Otsuka

### Literatur

1. Campagne DM. Venlafaxine and serious withdrawal symptoms: warning to drivers. *Med Gen Med* 2005;7:22.
2. Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? *Addict Behav* 2019;97:111–21.
3. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, et al. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage 2015. Doi: 10.6101/AZQ/000364.
4. Facelle TM, Sadeghi-Nejad H, Goldmeier D. Persistent genital arousal disorder: characterization, etiology, and management. *J Sex Med* 2013;10:439–50.
5. Haddad PM, Anderson IM. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. *Advances in Psychiatric Treatment* 2007;13:447–57.
6. Henssler J, Heinz A, Brandt, Bschor T. Antidepressant withdrawal and rebound phenomena. *Dtsch Arztebl Int* 2019;116:355–61.
7. Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *Lancet Psychiatry* 2019;6:538–46.
8. Jha MK, Rush AJ, Trivedi MH. When discontinuing SSRI antidepressants is a challenge: management tips. *Am J Psychiatry* 2018;175:1176–84.
9. Keks N, Hope J, Keogh S. Switching and stopping antidepressants. *Aust Prescr* 2016;39:76–83.
10. Leiblum SR, Nathan SG. Persistent sexual arousal syndrome: a newly discovered pattern of female sexuality. *J Sex Marital Ther* 2001;27:365–80.
11. Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B. *Psychopharmaka*. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2015*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2015.
12. Mann AM, Macpherson AS. Clinical experience with imipramine (G22355) in the treatment of depression. *Can Psychiatr Assoc J* 1959;4:38–47.
13. Nielsen M, Hansen EH, Gotzsche PC. What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors. *Addiction* 2012;107:900–8.
14. Ninan PT, Musgnung J, Messig M, Buckley G, et al. Incidence and timing of taper/posttherapy-emergent adverse events following discontinuation of desvenlafaxine 50 mg/d in patients with major depressive disorder. *Prim Care Companion CNS Disord* 2015;17. Doi: 10.4088/PCC.14m01715 (Zugriff am 25.02.2020).
15. Waldinger MD. Psychiatric disorders and sexual dysfunction. In: Vodušek DB, Boller F (editors). *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier, 2015: 480–1.
16. Waldinger MD, de Lint GJ, Venema PL, van Gils AP, et al. Successful transcutaneous electrical nerve stimulation in two women with restless genital syndrome: the role of adelta- and C-nerve fibers. *J Sex Med* 2010;7:1190–9.
17. Waldinger MD, Schweitzer DH. Persistent genital arousal disorder in 18 Dutch women: Part II. A syndrome clustered with restless legs and overactive bladder. *J Sex Med* 2009;6:482–97.
18. Yafi FA, April D, Powers MK, Sangkum P, et al. Penile priapism, clitoral priapism, and persistent genital arousal disorder: A contemporary review. *Sex Med Rev* 2015;3:145–59.