

Dapoxetina *on demand* nel trattamento dell'eiaculazione precoce

Dapoxetine *on demand* for the treatment of premature ejaculation

Summary

Premature ejaculation (PE) is the most frequent sexual complaint. Its prevalence approaches 30% of the adult male population. Self-help remedies and psychotherapy continue to be widely used with modest results. Due to the role of the serotonin system in the pathophysiology of ejaculation, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) have emerged during the last two decades as drugs capable of delaying ejaculation. Nevertheless none of them has been licensed for the treatment of PE due to their undesirable side effects in chronic administration. On this basis, a rapid-acting short half-life SSRI (dapoxetine) has been studied in the on-demand treatment of premature ejaculation. In double-blind, placebo-controlled trials, dapoxetine administered on demand (1-3 hours prior to intercourse) was seen to improve the intravaginal ejaculatory latency time (IELT) and the perception of control over ejaculation (two pivotal endpoints in clinical trials). Dapoxetine appeared to be safe and did not interfere with other drugs used in sexual complaints, such as PDE-5 inhibitors. More trials are needed to quantify the real long-term impact of on-demand use of this drug on the quality of life of patients and their partners.

De Rose AF, Coppola L, Gentile V. Dapoxetine on demand for the treatment of premature ejaculation. *Trends Med* 2010; 10(1):13-25.

©2010 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

**Aldo Franco De Rose¹,
Lamberto Coppola² Vincenzo
Gentile³**

¹Clinica Urologica "Luciano Giuliani"
Genova

²Centro Medico Biologico TECNOMED,
Nardò (LE)

³Dipartimento di Urologia "U. Bracci",
Università La Sapienza, Roma

Key words:
**ejaculation
premature
serotonin
inhibitor*
dapoxetine**

✉ **Aldo Franco De Rose**
Clinica Urologica "Luciano Giuliani"
Via Donato Somma 77/9
16167 Genova

Il disturbo da eiaculazione precoce (Premature Ejaculation -PE-) è stato descritto sin dall'antichità ma solo a partire dalla metà degli anni '40, è stato oggetto di studi clinici^{1,2}. Fino ad allora veniva considerato solo un "aspetto privato" della vita sessuale maschile e per questo relegato ad un ruolo secondario nei trattati di medicina. La dimensione *privata* del disturbo è comprovata dal fatto che fino all'indagine di Masters e Johnson (1970) non esisteva neppure una definizione di eiaculazione precoce, ed ancora oggi non vi è univocità³⁻⁷. Negli ultimi decenni, in concomitanza con i movimenti di emancipazione sessuale, la PE è divenuta prima un "*problema soggettivo*", poi di coppia e successivamente ha acquisi-

to dignità clinica, sino a divenire un capitolo importante dell'Andrologia (approccio prevalentemente funzionale) e della Sessuologia Clinica (approccio prevalentemente psicologico).

Una prova ulteriore di quanto il disturbo sia stato orfano di attenzioni scientifiche è che ancora oggi le sue basi fisiopatologiche non sono totalmente note e la patogenesi rimbalza da cause organiche a fattori psicologici, con preponderanza delle prime o dei secondi in funzione del terapeuta. Fortunatamente, gli studi di fisiopatologia condotti nelle ultime due decadi hanno delucidato alcuni aspetti neurofisiologici con la possibilità, per la prima volta, di interventi concreti su base farmacologica^{8,9}.

Tabella 1. Definizioni di eiaculazione precoce in vari documenti di consenso: in corsivo sono evidenziate le varie componenti (cliniche, psicologiche e relazionali) che concorrono a formare il profilo del paziente affetto da PE.

Fonte (anno)	Definizione
ICSED-II (2003) ⁵	Eiaculazione <i>più rapida di quanto desiderato</i> con stimolazione minima, <i>prima o immediatamente</i> dopo la penetrazione, che generi insoddisfazione e stress e <i>sfugga ad un adeguato controllo volontario</i> da parte del soggetto.
DSM IV (2000) ⁴	Eiaculazione che, pur con stimolazione minima prima della penetrazione, <i>avvenga sempre o spesso più rapidamente di quanto desiderato</i> , prima durante o immediatamente dopo la penetrazione, con marcato <i>disagio interpersonale e stress</i> .
AUA (2004) ⁶	Eiaculazione che avviene <i>troppo presto rispetto a quanto desiderato</i> , sia prima che immediatamente dopo la penetrazione, e che sia fonte di <i>stress ed insoddisfazione per uno o entrambi i partner</i> .
ISSM (2008) ⁷	Eiaculazione che avviene sempre o quasi sempre entro 1 minuto dalla penetrazione vaginale; il soggetto è inoltre <i>incapace di ritardare l'eiaculazione in tutte o quasi tutte le penetrazioni</i> , con conseguente <i>stress psicologico</i> come disagio, nervosismo, frustrazione e/o evitamento del rapporto sessuale.

Legenda: DSM IV-TR=Diagnostic and Statistic Manual of mental disorders 4th Edition-Text Revision; ICSED-II= Second Internatinal Consulatation on Sexual ed Erectile Dysfunction; AUA=American Urological Association; ISSM= International Society for Sexual Medicine.

Definire la PE

Per quantificare la prevalenza del disturbo nella popolazione generale è necessario definire in modo univoco cosa debba intendersi per eiaculazione precoce. Sino al 2008, quando è stata introdotta la definizione ISSM (International Society for Sexual Medicine) di eiaculazione precoce, le definizioni erano di tipo sostanzialmente *qualitativo*, non definivano cioè un valore soglia per la *precocità*, in questo documento tale valore è stato fissato come <1 minuto⁷.

Il disturbo può essere definito come primario (*lifelong*) o secondario (*acquired*), ovvero acquisito in un qualche momento della vita adulta in un soggetto sino a quel momento "normale". Le definizioni di PE attualmente disponibili

sono quattro, ma quella maggiormente adottata sino ad oggi negli studi clinici è la definizione contenuta nel DSM IV-TR, disponibile sin dal 2004 (tabella 1). Nonostante talune differenze tutte queste definizioni presentano alcuni aspetti comuni: 1) **mancanza di controllo** sul riflesso eiaculatorio; 2) eccessiva **rapidità dell'eiaculazione** rispetto a quanto desiderato 3) **stress psicologico** per uno o entrambi i partner; 4) **insoddisfazione** per il rapporto sessuale.

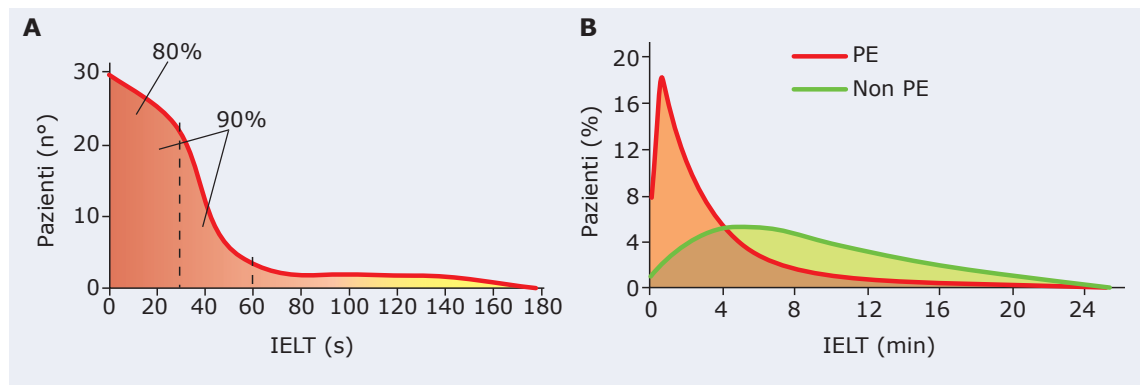
IELT e controllo dell'eiaculazione

Per quantificare i tempi di eiaculazione normale e patologica, Waldinger e collaboratori hanno proposto l'uso di un cronometro manuale, in modo da misurare il tempo

che intercorre dall'inizio della penetrazione all'eiaculazione: questo intervallo è definito tempo di latenza intravaginale (Intravaginal Ejaculatory Latency Time -IELT-)¹⁰. La misura dello IELT è stata utilizzata per la prima volta in trial con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor -SSRI-) in pazienti con PE *lifelong* e IELT <1 minuto^{11,12}. In questi ed in altri studi lo IELT è risultato una misura oggettiva e riproducibile, anche se di comples-

Il disturbo da eiaculazione precoce è frequente in tutte le fasce di età ed impatta psicologicamente sia il soggetto colpito sia la coppia.

Figura 1. Valutazione del tempo di latenza intravaginale (IELT) in una popolazione (n=110) affetta da PE lifelong definita secondo i criteri DSM-IV-TR (A). L'area sotto la gobba della curva (IELT <1 minuto) include oltre il 90% dei soggetti, mentre l'80% eiacula entro 30 secondi. Questi dati sono stati confermati da altri studi comparativi con popolazioni di controllo senza PE, evidenziando una sovrapposizione fra le due curve (B). (Dati da Waldinger 1998¹⁶ e Patrick 2005¹³).



sa esecuzione, della precocità eiaculatoria. Sulla base di rilevamenti epidemiologici e clinici effettuati dallo stesso Waldinger, e successivamente da altri Autori, lo IELT è mediamente <1.0 minuto nei soggetti con PE e pari a circa 3-6 minuti nei controlli senza PE (figura 1B). Inoltre, con lo IELT è possibile classificare anche la gravità del disturbo, come molto severo se il T<1 minuto e moderato se T compreso fra 1 e 2 minuti.

La PE è però una condizione multifattoriale di cui lo IELT è solo una delle componenti che, se utilizzata da sola, non è esaustiva della gravità del vissuto psicologico. Un altro parametro rilevante è la percezione di **controllo sull'eiaculazione**. Il controllo sull'eiaculazione assume grande importanza sia perchè il tempo di latenza (IELT) è diversamente percepito dai vari soggetti, sia perchè le due curve hanno aree di sovrapposizione, mentre tutti lamentano la mancanza di controllo come un forte limite ad una performance accettabile. La presenza di aree di sovrapposizione fra pazienti PE e con-

trolli evidenzia che lo stesso IELT è ritenuto soddisfacente per alcuni ma non per altri^{13,14}. Il ruolo fondamentale del controllo nel definire la gravità della PE è stato confermato recentemente da Shabsigh, che ha anche dimostrato come un migliorato controllo influenzi direttamente anche altri parametri della PE, come l'autostima e la soddisfazione per il rapporto sessuale¹⁵.

Dimensioni del problema

È evidente che se la misura dello IELT con un timer è proponibile negli studi clinici, in cui un ridotto campione di coppie accetta di compiere

tale misurazione, essa non è praticabile in studi epidemiologici, nei quali la misurazione coinvolge migliaia di coppie. In questi casi è più maneggevole la somministrazione di questionari appositamente elaborati. Un'indagine di questo tipo è stata condotta negli USA su un campione di 1.158 maschi eterosessuali adulti, cui era stata posta la domanda se ritenevano di essere affetti da PE definita secondo lo standard DSM-IV-TR; il questionario conteneva inoltre numerose altre domande circa gli aspetti psicologici del disturbo¹³. Lo studio ha evidenziato che quasi un terzo degli intervistati era affetto da PE, ma con impatto psicologico assai

Tabella 2. Prevalenza ed impatto psicologico del disturbo da eiaculazione precoce. (Dati da Patrick DL et al 2005¹³).

Disturbo	Frequenza (%)
Eiaculazione precoce	
-si	32.6
-no	67.4
Impatto psicologico	
-E' un problema poco o per nulla rilevante	49
-E' un problema rilevante	51

La PE si presenta come una patologia multicomponente dove ad un ridotto IELT si affiancano l'inadeguato controllo sull'eiaculazione, il disagio psicologico e la scarsa soddisfazione sessuale.

diverso (tabella 2). La richiesta di cure è risultata associata non solo alla brevità dello IELT, quanto alla percezione soggettiva di incapacità di controllo dell'eiaculazione o di inadeguatezza nei confronti della partner, due fattori che assumono quindi un ruolo cruciale nel profilo clinico del disturbo.

Questi dati suggeriscono che su una popolazione adulta di 100 maschi il disturbo è presente in circa un terzo dei soggetti; di questi solo la metà (16 individui) ritiene che il disturbo sia un problema da risolvere assolutamente. La discrepanza fra grande disagio psicologico e richiesta di cura risiede appunto nel modo di vivere il disturbo da parte del soggetto e/o della coppia. Sotto il profilo quantitativo questi dati confermano precedenti studi

sui disturbi della sfera sessuale che mostrano tassi di prevalenza simili nella popolazione adulta, con sostanziale omogeneità fra le diverse fasce di età (25-35%) e con basso tasso di remissione una volta che il problema si è manifestato (figura 2A).

Nel più recente studio PEPA (PE Prevalence and Attitude) condotto su un campione (n=12.133) di maschi adulti (18-70 anni) in USA, Germania ed Italia (figura 2B) è stata confermata una prevalenza media pari al 22.7% con piccole variazioni fra le tre popolazioni studiate¹⁷. Sulla base di questi rilevamenti e di studi comparativi con altre patologie della sfera sessuale, l'eiaculazione precoce risulta essere il disturbo sessuale di gran lunga prevalente.

Diagnosi e interazione della PE con altri disturbi sessuali

La diagnosi di eiaculazione precoce è semplice e si basa sul colloquio con il paziente ed eventualmente con la partner. Come suggerito dalle Line Guida AUA, non è ne-

cessario alcun esame obiettivo se non per escludere patologie concomitanti o favorevoli, come la disfunzione erettile (DE) o una sindrome prostatica cronica. Dati utili per la valutazione diagnostica e la scelta della terapia sono: 1) la durata (congenito o acquisito) e la frequenza del disturbo; 2) se esso è presente solo in alcuni casi e/o con una certa partner; 3) se il soggetto presenta disturbi concomitanti ed assume farmaci che possano interferire con il riflesso eiaculatorio; 4) l'impatto sulla qualità di vita, soggettiva e di coppia. In figura 3 è riportato un questionario di autovalutazione, con score compreso fra 0 e 20, di semplice compilazione, che consente non solo di porre diagnosi di PE (score ≥ 11) ma anche di valutare l'atteggiamento psicologico nei confronti della malattia. Posta diagnosi di PE è però necessario fare valutazioni cliniche di carattere più generale sulla base delle quali impostare la terapia. Di seguito riportiamo una proposta di algoritmo diagnostico-terapeutico elaborato sulla base dei dati at-

Figura 2. Stratificazione per fascia di età del disturbo da eiaculazione precoce (A). In (B) prevalenza registrata in vari Paesi. (Dati da Laumann EO 1999¹⁸ e Porst H 2007¹⁷).

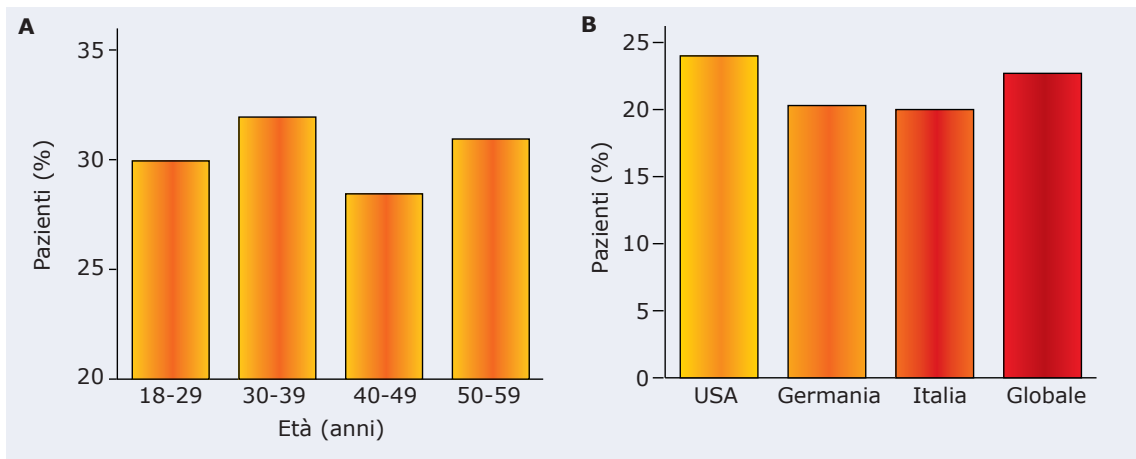
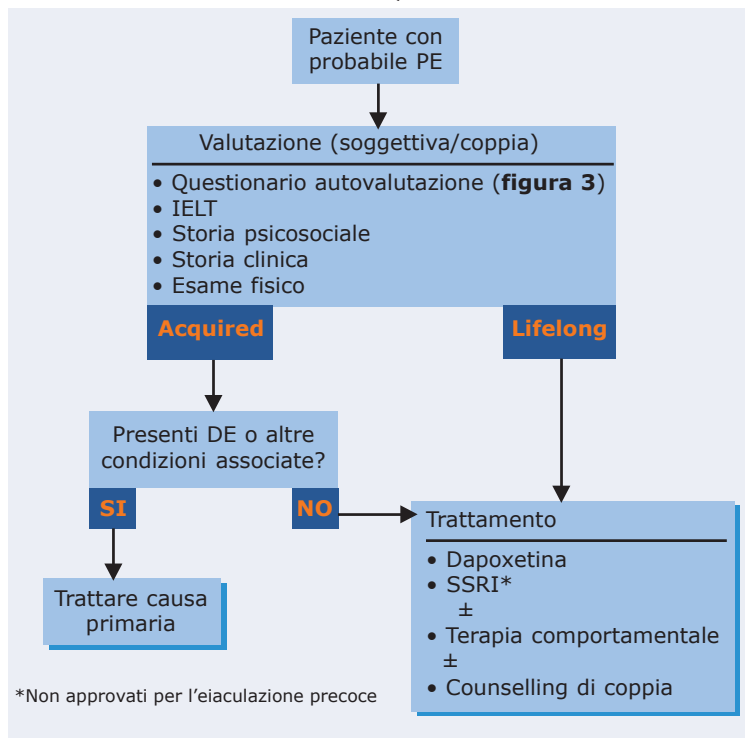


Figura 3. Eiaculazione precoce: questionario di autovalutazione. (Dati da Symonds 2007¹⁴ e www.prolutssh.com²⁰).

	Per niente difficile	Un po' difficile	Moderatamente difficile	Molto difficile	Estremamente difficile
1 Quanto è difficile per lei ritardare l'eiaculazione?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
	Quasi mai o mai 0%	Meno di metà delle volte 25%	Circa metà delle volte 50%	Più della metà delle volte 75%	Quasi sempre o sempre 100%
2 Arriva all'eiaculazione prima di quando vorrebbe?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
3 Arriva all'eiaculazione con pochissima stimolazione?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
	Per niente	Leggermente	Moderatamente	Molto	Estremamente
4 Prova un senso di frustrazione perchè ha l'eiaculazione prima di quando vorrebbe?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5 Quanto è preoccupato che il tempo che impiega per arrivare all'eiaculazione lasci la sua partner sessualmente insoddisfatta?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

tualmente disponibili in letteratura circa la patogenesi, le modalità di presentazione, l'impatto psicologico e le possibili opzioni terapeutiche (figura 4). Inoltre, molto utile ai fini del monitoraggio nel tempo è ricostruire il PEP del paziente (*Premature Ejaculation Profile*), in modo da valutare quanto sia importante per il soggetto ciascuna delle 4 principali problematiche associate dell'eiaculazione precoce, i cosiddetti *Patients Reported Outcomes* (PROs): 1) controllo sull'eiaculazione; 2) soddisfazione per il rapporto sessuale; 3) disagio personale; 4) disagio con la partner^{13,14,19}. La valutazione dei PROs è eseguita attraverso l'uso di un questionario a 4 items, con punteggio per ciascuna domanda da 0 a 4, con 0 (problema massimo) e 4 (nessun

Figura 4. Proposta di un algoritmo per la gestione ottimale del paziente con eiaculazione precoce. (Adattata ed aggiornata da McMahon 2005²¹ e Morales 2007²²).



problema) (figura 5). Utilizzato negli studi clinici è in realtà di semplice compilazione e potrebbe anche essere usato nella consulenza ambulatoriale fornendo un follow-up accurato della risposta al trattamento. Recentemente il suo uso è stato validato su un vasto campione²³. La risposta è

misurabile anche con un questionario a domanda singola (PGI) con 7 possibilità di risposta (figura 5).

Impatto sulla qualità di vita

L'impatto psicologico della PE è in alcune coppie devastante. Il disturbo determina

insicurezza e riduzione dell'autostima nella metà dei soggetti e ciò induce ansia anticipatoria, che compromette ulteriormente il controllo sull'eiaculazione con comportamenti di evitamento del rapporto sessuale. Lo stato ansioso può in questi casi alterare l'erezione, mimando un di-

Figura 5. Eiaculazione precoce: questionario di monitoraggio e valutazione del trattamento (Patient-reported Global Impression of change). (Da Patrick et al 2005¹³, Giuliano et al 2008¹⁹ e Patrick et al 2009²³).

PROs		
Controllo	Come è stato il suo controllo sull'eiaculazione durante il rapporto sessuale?	<input type="checkbox"/> 0 Molto scarso <input type="checkbox"/> 1 Scarso <input type="checkbox"/> 2 Discreto <input type="checkbox"/> 3 Buono <input type="checkbox"/> 4 Molto buono
Disagio personale	Quanto grande è il disagio a causa dell'eiaculazione precoce durante il rapporto sessuale?	<input type="checkbox"/> 0 Estremamente <input type="checkbox"/> 1 Molto <input type="checkbox"/> 2 Moderatamente <input type="checkbox"/> 3 Lievemente <input type="checkbox"/> 4 Per nulla
Soddisfazione per il rapporto	Quanta è stata la sua soddisfazione per il rapporto sessuale?	<input type="checkbox"/> 0 Molto scarsa <input type="checkbox"/> 1 Scarsa <input type="checkbox"/> 2 Discreta <input type="checkbox"/> 3 Buona <input type="checkbox"/> 4 Molto buona
Disagio con la partner	Quanto grande è il disagio che l'eiaculazione precoce le procura con la sua partner?	<input type="checkbox"/> 0 Estremamente <input type="checkbox"/> 1 Molto <input type="checkbox"/> 2 Moderatamente <input type="checkbox"/> 3 Lievemente <input type="checkbox"/> 4 Per nulla
PGI		
Variazione della PE	Rispetto all'inizio dello studio lei descriverebbe oggi la sua condizione come...	<input type="checkbox"/> -3 Assai peggiorata <input type="checkbox"/> -2 Peggiorata <input type="checkbox"/> -1 Leggermente peggiorata <input type="checkbox"/> 0 Nessuna variazione <input type="checkbox"/> 1 Un po' meglio <input type="checkbox"/> 2 Meglio <input type="checkbox"/> 3 Molto meglio

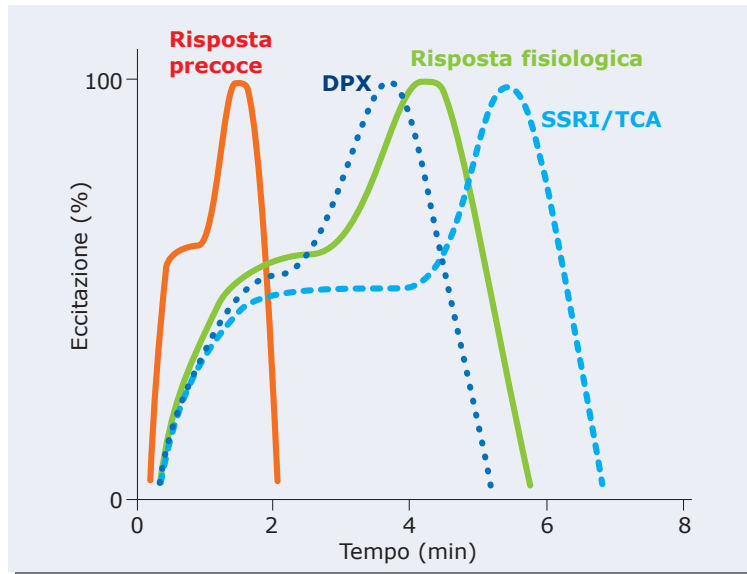
sturbo erettile. Quando i due disturbi coesistono, sulla base delle linee guida AUA, la DE *va trattata prima*⁶. Se diagnosticate patologie favorenti in un paziente con forma *acquired*, queste dovranno essere rimosse prima di iniziare qualunque piano terapeutico per la PE²⁴.

Nelle coppie in formazione la presenza di PE può essere una barriera importante alla costruzione di un rapporto maturo e durevole poiché, diversamente da altri disturbi della sfera sessuale, l'eiaculazione precoce non induce empatia nella partner, che solo nella metà dei casi raggiunge l'orgasmo e solo per il 38% si dichiara soddisfatta della propria vita sessuale¹³. Esistono casi documentati nei quali la PE ha contribuito al fallimento del rapporto sia nella fase di costruzione sia successivamente^{25,26}. Inoltre, in presenza di questi traumi raramente si cerca una nuova compagna, evitando relazioni stabili e dure.

Alterazioni nell'eiaculazione precoce

Allo stato attuale delle acquisizioni i meccanismi alla base del riflesso eiaculatorio e le relative alterazioni sono solo in parte note. Per comprendere le principali alterazioni sottese al disturbo è utile esaminare le fasi della curva eccitatoria maschile (figura 6). Le quattro fasi della risposta sessuale (erezione, mantenimento, eiaculazione, detumescenza) sembrerebbero coinvolgere prima l'attivazione di circuiti periferici (recettori sensoriali penieni e vie afferenti), poi aree sensoriali talamiche e

Figura 6. Risposta sessuale nel maschio sano (curva verde) e nel paziente affetto da PE (curva rossa). La curva tratteggiata rappresenta la risposta nei soggetti trattati con triciclici (TCA) o SSRI alle stesse dosi utilizzate per il disturbo depressivo, mentre quella a puntini rappresenta la risposta mediamente osservata (IELT ~3.8 min) dopo somministrazione di dapoxetine on demand ed è quella che si avvicina maggiormente alla risposta fisiologica. (Dati da Kim 1998³⁰, Waldinger 2004³¹).



corticali (area mediale preoptica, nuclei paraventricolari, nuclei paragigantocellulari, corteccia frontale), dove i segnali sono processati ed integrati, quindi le vie efferenti di comando del riflesso eiaculatorio²⁷⁻²⁹. La maggior parte delle aree coinvolte nei processi di generazione e trasmissione dei segnali nervosi sono a prevalente *mediazione serotoninergica*, e ciò spiega l'impatto dei farmaci attivi sul sistema della serotonina nel controllo del riflesso eiaculatorio. L'eiaculazione vera e propria è un processo coordinato di notevole complessità, che inizia con la contrazione ritmica della muscolatura liscia delle vescicole seminali e dei deferenti, segue deposizione del fluido seminale nell'uretra posteriore e successiva contrazione del collo vescicale per prevenire il flusso re-

trogrado; dopo questa fase si ha l'apertura dello sfintere uretrale esterno con espulsione pulsatile del contenuto uretrale. Questi aspetti sono stati studiati in vari modelli animali con complesse tecniche endourologiche³²⁻³⁵. Nel soggetto con PE l'analisi delle curve di figura 6 evidenzia alterazioni a carico delle prime due fasi, con un'impennata più rapida della fase eccitatoria iniziale ed un *plateau* più breve prima dell'eiaculazione.

Ruolo della serotonina nella PE

Benché siano coinvolti numerosi neurotrasmettitori ed ormoni (dopamina, acido γ -aminobutirrico, noradrenalina ed ossitocina), il ruolo della serotonina sembra preminente nella corretta modulazione dei segnali a livello centrale^{36,37}. Sulla base di studi con-

dotti su modelli animali e sull'uomo, è stato ipotizzato che l'accorciamento della risposta eiaculatoria sia mediato da ridotta sensibilità della subunità 2c del recettore per la serotonina (5-HT_{2c}), piuttosto che da esagerata risposta della subunità 1a dello stesso recettore (5-HT_{1a}), o in alternativa dall'alterazione di entrambi i siti recettoriali. Queste varianti, geneticamente trasmesse, renderebbero più bassa la soglia eiaculatoria³⁸. La componente genetica è stata recentemente confermata in soggetti con mutazioni del gene che codifica per la proteina di membrana preposta al reuptake della serotonina (genotipo LL), nei quali lo IELT si riduce sensibilmente rispetto ai soggetti con genotipo SS o SL (IELT normale o poco alterato), e ciò è stato osservato in diverse etnie^{39,40}. Il coinvolgimento cruciale della serotonina nella trasmissione del segnale è avallato dall'osservazione trentennale che il trattamento con i vecchi antidepressivi (imipramina, clomipramina) o con i nuovi SSRI (fluoxetina, sertralina, etc) che incrementano il tono serotoninergico, rallentano il riflesso eiaculatorio^{41,42}.

Il trattamento ideale

Il farmaco ideale dovrebbe soddisfare tutti i requisiti che definiscono il disturbo da PE, ovvero:

1. aumentare lo IELT;
2. aumentare il controllo volontario;
3. ridurre il disagio psicologico;
4. aumentare la soddisfazione sessuale;
5. essere maneggevole nell'assunzione e ben tollerato.

Inoltre, questi obiettivi dovrebbero essere raggiunti (possibilmente) con: 1) una sola dose ad esordio relativamente breve (1-3 ore) e copertura temporale adeguata; 2) rapida clearance (poche ore); 3) assenza di tachifilassi recettoriale e predisposizione ad una nuova assunzione *al bisogno*.

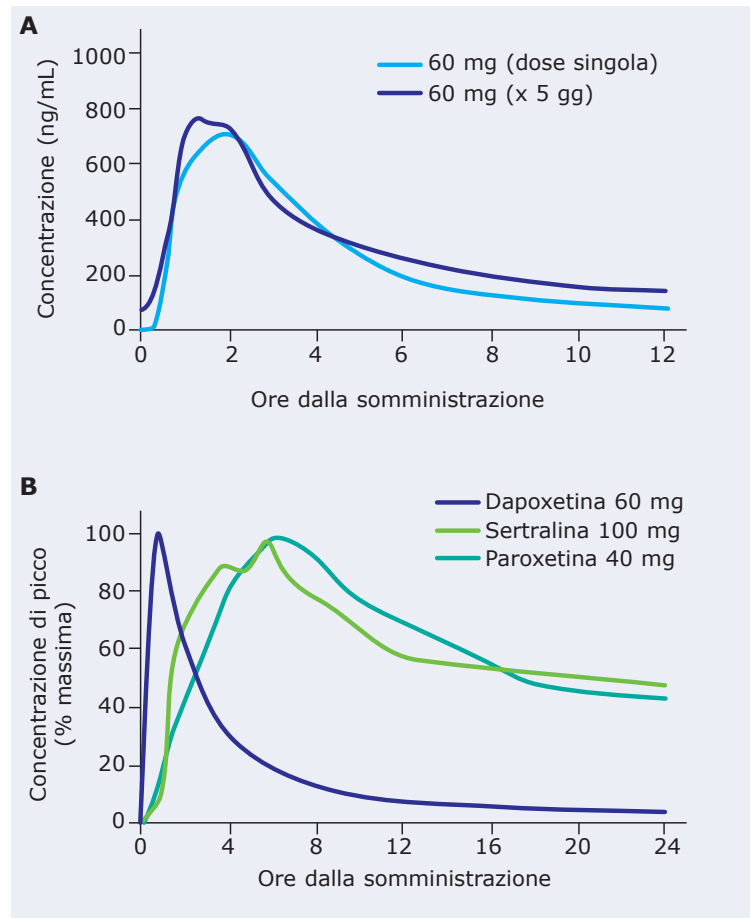
Limiti degli SSRI tradizionali nella PE

Data la natura della malattia la correzione del complesso meccanismo neurofisiologico alla base del riflesso eiaculatorio non dovrebbe essere ottenuta con una terapia cronica,

come si è fatto sin dai primi anni '90 con farmaci che incrementano lentamente (almeno 3 settimane) le concentrazioni intrasynaptiche di serotonina, (TCA e SSRI) a causa dei numerosi eventi avversi nell'uso cronico di queste molecole.

Benché sia i TCA che gli SSRI abbiano dimostrato di aumentare lo IELT, il loro uso presenta limitazioni oggettive⁴³. La clomipramina è ormai utilizzata con parsimonia anche nella depressione maggiore per i suoi effetti avversi, numerosi ed importanti, ivi compreso un aumentato

Figura 7. Assorbimento ed eliminazione di dapoxetina alle dosi terapeutiche (A). Si noti la sovrapposibilità della curva relativa alla dose singola rispetto alle dosi multiple. In (B) comparazione della cinetica di dapoxetina (60 mg) con paroxetina (40 mg) e sertralina (100 mg). (Dati da Andersson KE et al 2006⁴⁸).



rischio di diabete mellito⁴⁴. Per gli SSRI l'incremento dei valori pressori osservato nell'uso cronico costituisce un limite oggettivo nei pazienti con aumentato rischio cardiovascolare^{45,46}. Inoltre pochi trial, condotti in modo sporadico (off label) e con campioni esigui, hanno dimostrato che per ottenere risultati apprezzabili sono necessari molti giorni per raggiungere lo *steady state* e quando tale condizione è raggiunta compaiono tutti gli effetti avversi tipici di questa classe: insonnia, ipereccitazione, iperidrosi, nausea, vomito, diarrea/stipsi e riduzione della libido, fino alla *disfunzione erettile*. Sono inoltre frequente i casi di consistente aumento del peso corporeo^{43,47}. Se tali effetti indesiderati possono essere compensati dai benefici in pazienti con disturbo depressivo maggiore (rischio di vita), il loro peso è giudicato sproporzionato nella PE e, per tali motivi, non sono mai stati autorizzati in questa patologia.

Dapoxetina

Dapoxetina è un inibitore selettivo del trasporto della serotonina ma diverge profondamente dagli SSRI convenzionali per struttura chimica (nessun residuo alogenato) e caratteristiche farmacocinetiche (rapide concentrazioni di picco e rapida *clearance* renale). Sotto l'aspetto terapeutico essa soddisfa i più importanti requisiti per la gestione ottimale del paziente PE. Le peculiarità del farmaco, che lo rendono realmente innovativo, sono correlate al rapido assorbimento della molecola, alla pronta attivazione dei recettori bersaglio ed alla sua rapida *clearance*, che si completa nell'arco di 12-24 ore (figura 7).

Effetti di dapoxetina sul tempo di latenza (IELT)

Le peculiari caratteristiche farmacologiche evidenziate in figura 7 suggeriscono che dapoxetina possiede molte delle caratteristiche del farmaco ideale per la PE. Questa im-

Dapoxetina on demand (~2 ore prima) è rapidamente assorbita ed efficace, con effetto perdurante per le successive 4-6 ore ed eliminazione renale completa entro le successive 12-24 ore.

pressione è in effetti suffragata dagli studi clinici che hanno fornito eccellenti risultati sui vari end-point, inclusi IELT, capacità di controllo e soddisfazione psicologica. Dopo gli studi di dose-finding che hanno individuato in 30 e 60 mg *on demand* il dosaggio ottimale, sono stati condotti vari trial volti a verificare l'impatto del trattamento sugli obiettivi prima menzionati. In un trial di registrazione, 2.614 maschi adulti con diagnosi di PE secondo il DSM IV-TR (IELT medio 0.9 minuti) furono randomizzati a ricevere placebo (n=870), dapoxetina 30 mg (n=874) o dapoxetina 60 mg (n=870) *on demand* (1-3 ore prima del rapporto) per la durata di 12 settimane, al fine di verificare la risposta sia alla prima sia alle successive dosi⁴⁹. End-point primario dello studio era lo IELT e gli effetti sono apparsi ampi e significativi (figura 8).

La somministrazione di dapoxetina *on demand* ha triplicato il tempo di latenza rispetto ai valori basali già alla dose minima (30 mg), arrivando quasi a quadruplicare questo parametro alla dose di 60 mg e con un guadagno al netto dell'effetto placebo superiore all'80%. Se si esamina la curva di figura 1B, si può rilevare che oltre il 50% dei soggetti "sani" ha un IELT compreso fra 2.5 e 5 minuti: ciò significa che il trattamento con dapoxetina ha

Figura 8. Effetti del trattamento con dapoxetina sul tempo di latenza intravaginale. (Dati da Pryor et al 2006⁴⁹).

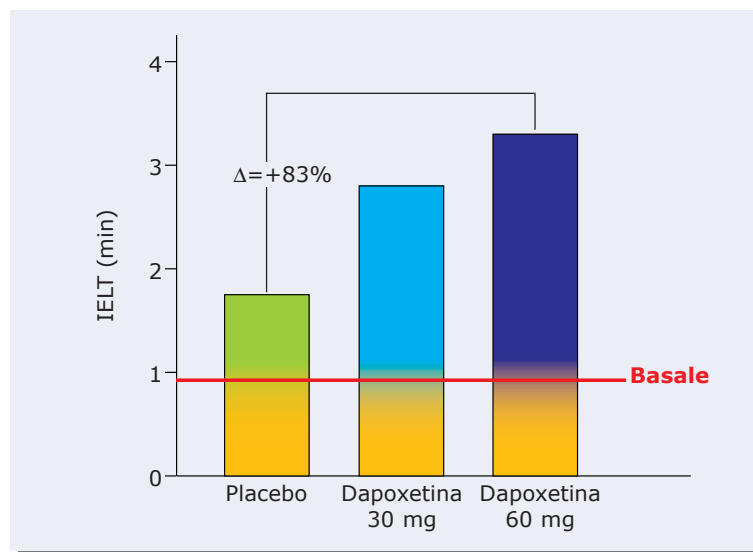
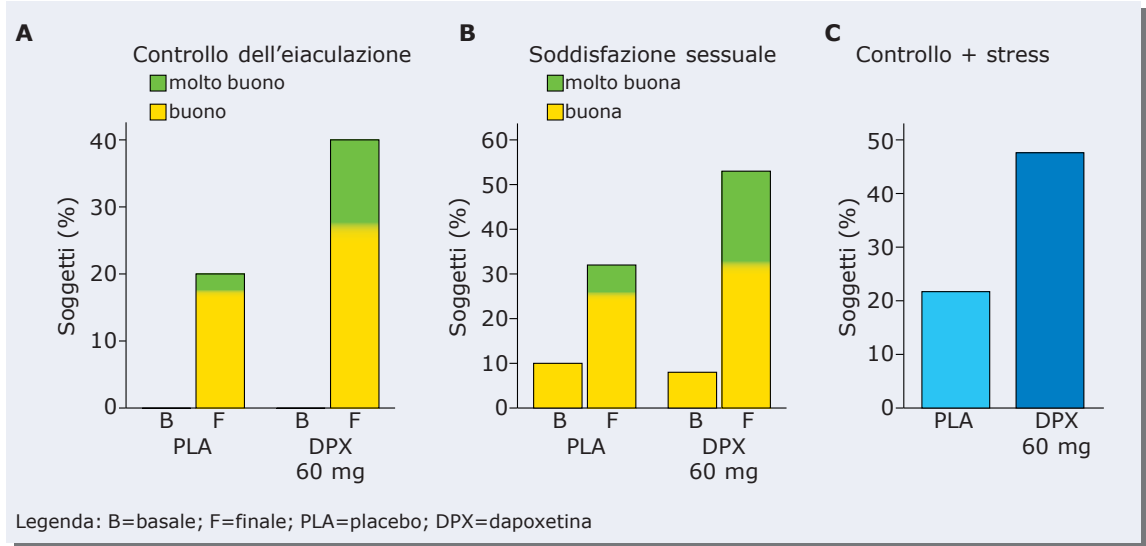


Figura 9. Effetti di dapoxetina 60 mg *on demand* sul controllo dell'eiaculazione (A), sulla soddisfazione sessuale (B) o sull'end point integrato costituito da controllo più stress soggettivo al termine del trial (C). (Dati da Kaufman JM et al. 2009¹⁵).



sostanzialmente normalizzato il parametro oggettivo della malattia, avvicinando la curva dei pazienti PE a quella dei soggetti non PE (figura 6). Inoltre, in questo trial i risultati ottenuti con la prima dose si sono mantenuti per tutta la durata dello studio, evidenziando come ciascuna assunzione *on demand* sia indipendente dalle altre sotto il profilo farmacologico, senza effetti da accumulo o di riduzione della risposta.

Effetti di dapoxetina sull'autocontrollo

Dapoxetina è in grado di migliorare la capacità di autocontrollo, un'importante fonte di frustrazione per il paziente PE. Gli effetti di dapoxetina sono in questo contesto sia di tipo diretto, ovvero correlati alle proprietà farmacodinamiche di dapoxetina, sia di tipo indiretto e cioè correlati alla crescente consapevolezza del soggetto di essere in grado di controllare l'eiaculazione, consapevolezza che si autorin-

forza con la ripetizione di esperienze positive. In figura 9A si nota come circa il 40% dei pazienti che hanno assunto dapoxetina riferisca un controllo buono o molto buono dell'eiaculazione¹⁵.

Questi dati sono stati ottenuti da Kaufman su una popolazione di 1.238 adulti con diagnosi di PE (DSM IV-TR) persistente da almeno 6 mesi e trattati per 9 settimane con tre distinte schedule: dapoxetina 60 mg u.i.d. vs placebo *on demand*; dapoxetina 60 mg *on demand* vs placebo u.i.d.; placebo u.i.d. vs placebo *on demand*¹⁵. Al momento, lo studio riporta solo i risultati del braccio dapoxetina *on demand* verso placebo, mentre quelli relativi al braccio dapoxetina 60 mg u.i.d. sono attesi a breve. Risultati altrettanto positivi sono stati ottenuti anche sulla soddisfazione sessuale (figura 9B) e sull'end point combinato costituito dal controllo più distress soggettivo (figura 9C).

E' utile ricordare che gli effet-

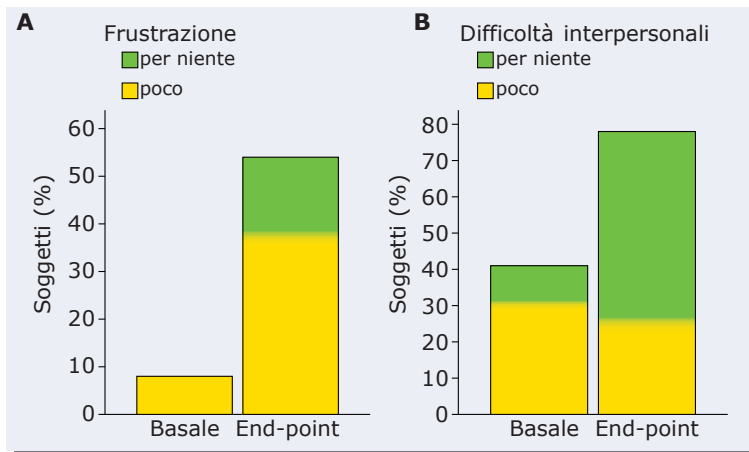
ti sul controllo sono stati osservati sin dalle prime assunzioni, laddove interventi psicologico-comportamentali (start/stop, squeezing, etc) condotti sin dalla metà degli anni '70 avevano impiegato diverse settimane prima di raggiungere un certo controllo, comunque più modesto e su un numero minore di soggetti; inoltre, i risultati così conseguiti sono stati raramente mantenuti per più di due anni se il soggetto non era sottoposto a training costante⁵⁰.

Dapoxetina su soddisfazione sessuale e frustrazione

Come sopra riportato, la percezione di una buona performance sessuale origina sia dal dato oggettivo, lo IELT, sia dalla consapevolezza di possedere un buon controllo sul ri-

Dapoxetina migliora tutte le componenti della PE: IELT, controllo, frustrazione e difficoltà relazionali.

Figura 10. Frustrazione (A) e difficoltà interpersonali (B) dopo trattamento con dapoxetine. La quota di pazienti "poco frustrati" o con "poche difficoltà interpersonali" al basale è molto bassa. Dopo trattamento la quota di soggetti con poco o completamente liberi dal problema è aumentata sensibilmente. (Dati da Kaufman JM et al 2009¹⁵).



flesso eiaculatorio, tanto è vero che questi due PROs sono i driver più forti nella ricerca di cure da parte del paziente PE⁵¹. Un ruolo cruciale è svolto anche dalla soddisfazione sessuale e dal disagio soggettivo che il disturbo induce, sicché migliorare queste due componenti significa migliorare complessivamente la malattia. I risultati del trial di Kaufman prima citato dimostrano che dapoxetine mi-

gliora tutte le componenti del disturbo, inclusa la frustrazione e le difficoltà relazionali PE-associate (figura 10).

Dapoxetine: comodità, sicurezza e tollerabilità

Il profilo di sicurezza e la tollerabilità della molecola, da sola o in associazione ad altri farmaci potenzialmente utilizzabili nel paziente PE, sono stati oggetto di opportune indagini. Trattandosi di una pa-

tologia che affligge tutte le fasce di età, è stato in primo luogo valutato se l'assorbimento, la distribuzione e l'eliminazione di dapoxetine siano influenzate dall'età, non rilevandosi in tal senso alcuna differenza significativa fra soggetti giovani ed anziani, così come nessuna influenza si rileva se l'assunzione avviene in concomitanza con un pasto grasso⁵².

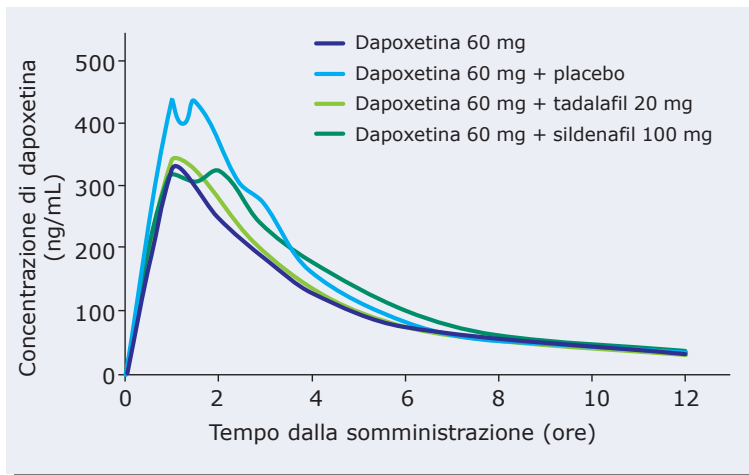
Interferenze farmacologiche

Poiché fra i pazienti con PE può coesistere il disturbo erettile, è stata testata l'eventuale interferenza con inibitori della PDE-5: la farmacocinetica di dapoxetine non è stata influenzata dall'assunzione di sildenafil o tadalafil ai dosaggi approvati per la disfunzione erettile (figura 11).

Reazioni avverse

Gli effetti avversi di dapoxetine sono quelli tipici di tutti i farmaci ad azione serotoninergica, ma con ridotta frequenza e gravità sia per le caratteristiche intrinseche della molecola sia per la diversa modalità di assunzione (al bisogno *vs* cronica). Nello studio di Pryor precedentemente citato, la somministrazione della compressa da 30 mg ha determinato nausea nel 8.7% dei soggetti, seguita da cefalea (5.9%), nervosismo (<4%) ed altri effetti minori per frequenza ed intensità. L'incidenza è risultata dose-dipendente. Complessivamente quindi l'assunzione *on demand* di dapoxetine si dimostra comoda per il paziente, con pochi effetti avversi e di entità modesta.

Figura 11. Assenza di interazioni fra dapoxetine (60 mg) ed etanolo (0.5 g/Kg) e sildenafil (100 mg) o tadalafil (20 mg). (Dati da Modi NB 2006⁵³ e Dresser MJ 2006⁵⁴).



Conclusioni

L'eiaculazione precoce è una condizione ad elevata preva-

lenza nella popolazione maschile di ogni fascia di età. I casi noti costituiscono la punta di un iceberg la cui base conta molti milioni di persone potenzialmente accessibili con un trattamento *on demand* che si dimostrasse realmente efficace. La disponibilità di un farmaco attivo al bisogno renderà visibile quella importante quota di

pazienti che, sino ad oggi, non hanno chiesto assistenza nella consapevolezza di non vedere esaudite le proprie aspettative. Dapoxetina si presenta come l'unico farmaco approvato per la PE, con un profilo assai simile al trattamento ideale, per semplicità di utilizzo, assenza di effetti avversi legati all'uso cronico e risposta certa e pre-

vedibile nella grande maggioranza dei trattati. I benefici dell'uso a lungo termine potrebbero andare oltre quanto atteso sulla base della risposta dopo poche assunzioni, grazie alla maggiore consapevolezza di possedere un maggior controllo sull'eiaculazione, in un circuito virtuoso di rinforzo positivo. **TiM**

Bibliografia

1. Schapiro B. Premature ejaculation: a review of 1.130 cases. *J Urol* 1943; 3:374-379.
2. Semans JH. Premature ejaculation: a new approach. *South Med J* 1956; 49:353-358.
3. Masters WM, Johnson VE. *Human Sexual Inadequacy*. Boston: Little, Brown; 1970.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th edition. Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000.
5. Second International Consultation on Sexual and Erectile Dysfunction. Paris 2003.
6. American Urological Association Consensus Panel. Guidelines on the management of premature ejaculation. 2004; 1-19.
7. McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD, *et al*. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med*. 2008; 5:1590-606.
8. Althof S. The psychology of premature ejaculation: therapies and consequences. *J Sex Med* 2006; 3 (Suppl 4):324-331.
9. Dean J, Eardley I, Hackett G, *et al*. Is premature ejaculation all in the mind? *BJU Int*. 2005; 96:234-236.
10. Waldinger MD, Zwinderman AH, *et al*. Proposal for a definition of lifelong premature ejaculation based on epidemiological stopwatch data. *J Sex Med* 2005; 2:498-507.
11. Waldinger MD, van De Plas A, Pattij T, *et al*. The selective serotonin re-uptake inhibitors fluvoxamine and paroxetine differ in sexual inhibitory effects after chronic treatment. *Psychopharmacology* 2002; 160:283-289.
12. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. On-demand treatment of premature ejaculation with clomipramine and paroxetine: a randomized, double-blind fixed-dose study with stopwatch assessment. *Eur Urol* 2004; 46:510-505.
13. Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, *et al*. Premature Ejaculation: An Observational Study of Men and Their Partners. *J Sex Med* 2005; 2:358-367.
14. Symonds T, Perelman MA, Althof S, *et al*. Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. *Eur Urol* 2007; 52:565-573.
15. Kaufman JM, Rosen RC, Muddumbi RV, *et al*. Treatment benefit of dapoxetine for premature ejaculation: results from a placebo-controlled phase III trial. *BJU Intern* 2009; 103:651-658.
16. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, *et al*. An empirical operationalization study of DSM-IV diagnostic criteria for premature ejaculation. *Int J Psychiatry Clin Pract* 1998; 2:287-293.
17. Porst H, Montorsi F, Rosen RC, *et al*. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) Survey: Prevalence, Comorbidities, and Professional Help-Seeking. *Eur Urol* 2007; 51:816-824.
18. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281:537-544.
19. Giuliano F, Patrick DL, Porst H, *et al*. 3004 Study Group. Premature ejaculation: results from a five-country European observational study. *Eur Urol* 2008; 53:1048-1057.
20. <http://www.prolutssh.com>. Ultimo accesso Novembre 2009.
21. McMahon CG, Abdo C, Incrocci L, *et al*. Disorders of orgasm and ejaculation in men. In Lue TF, Basson R, Rosen R *et al* (eds). *Sexual Medicine: sexual dysfunctions in men and women*. Edition 21. Paris; 2550:411-468.
22. Morales A, Barada J, Wylliet MG. A review of the current status of topical treatments for premature ejaculation. *BJU* 2007; 100:493-501.
23. Patrick DL, Giuliano F, Ho KF, *et al*. The Premature Ejaculation Profile: validation of self-reported outcome measures for research and practice. *BJU Int* 2009; 103:358-364.
24. Shamloul R, el-Nashaar A. Chronic prostatitis in premature ejaculation: a cohort study in 153 men. *J Sex Med* 2006; 3:150-154.
25. Revicki D, Howard K, Hanlon J, *et al*. Characterizing the burden of premature ejaculation from a patient and partner perspective: a multi-country qualitative analysis. *Health Qual Life*

- Outcomes 2008; 6:33.
26. **Sotomayor M.** The burden of premature ejaculation: the patient's perspective. *J Sex Med.* 2005 May;2 Suppl 2:110-4. Review.
 27. **Xin ZC, Chung WS, Choi YD, et al.** Penile sensitivity in patients with primary premature ejaculation. *J Urol* 1996; 156:979-981.
 28. **Donatucci CF.** Etiology of ejaculation and pathophysiology of premature ejaculation. *J Sex Med* 2006; 3 (Suppl. 4):303-308.
 29. **Giuliano F, Clement P.** Neuroanatomy and physiology of ejaculation. *Annu Rev Sex Res* 2005; 16:190-216.
 30. **Kim SC, Seo KK.** Efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol.* 1998; 159:425-427.
 31. **Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, et al.** Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res* 2004; 16:369-381.
 32. **Coolen ML, Allard J, Truitt WA, et al.** Central regulation of ejaculation. *Physiology & Behavior* 2004; 83:203-215.
 33. **Gerstenberg TC, Levin RJ, & Wagner G.** Erection and ejaculation in man. Assessment of the electromyographic activity of the bulbocavernosus and ischio-cavernosus muscles. *Br J Urol* 1990; 65:395-402.
 34. **Bohlen D, Hugonnet CL, Mills RD, et al.** Five meters of H(2)O: the pressure at the urinary bladder neck during human ejaculation. *Prostate* 2000; 44:339-341.
 35. **Perretti A, Catalano A, Mironne V, et al.** Neurophysiologic evaluation of central-peripheral sensory and motor pudendal pathways in primary premature ejaculation. *Urology* 2003; 61:623-628.
 36. **Kimura Y, Kisaki N, Sakurada S, et al.** On the brain monoaminergic systems relatint to ejaculation. II. Brain serotonin and ejaculation. *Andrologia* 1977; 9:50-54.
 37. **de Jong TR, Venning JG, Waldinger MD, et al.** Serotonin and the neurobiology of the ejaculatory threshold. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30:893-907.
 38. **Waldinger MD.** Premature ejaculation: different pathophysiologies and etiologies determine its treatment. *J Sex Marital Ther* 2008; 34:1-13.
 39. **Safarinejad MR.** Polymorphisms of the serotonin transporter gene and their relation to premature ejaculation in individuals from Iran. *J Urol* 2009; 181:2656-2661.
 40. **Janssen PK, Bakker SC, Réthelyi J, et al.** Serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in Dutch men with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med* 2009; 6:276-284.
 41. **Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B.** SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:556-560.
 42. **Giuliano F, Clément P.** Physiology of ejaculation: emphasis on serotonergic control. *Eur Urol* 2005; 48:408-417.
 43. **Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al.** Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1.022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 3):10-21.
 44. **Brown LC, Majumdar SR, Johnson JA.** Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:61-67.
 45. **Jerrell JM, McIntyre RS.** Cardiovascular and neurological adverse events associated with antidepressant treatment in children and adolescents. *J Child Neurol* 2009; 24:297-304.
 46. **Patten SB, Williams JV, Lavo-rato DH, et al.** Major depression, antidepressant medication and the risk of obesity. *Psychother Psychosom* 2009; 78:182-186.
 47. **Balon R.** SSRI-associated sexual dysfunction. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1504-1509.
 48. **Andersson KE, Mulhall JP, Wyllie MG.** Pharmacokinetic and pharmacodynamic features of dapoxetine, a novel drug for 'on-demand' treatment of premature ejaculation. *BJU Int* 2006; 97:311-315.
 49. **Pryor JL, Althof SE, Steidle C, et al.** Dapoxetine Study Group. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2006; 368:929-937.
 50. **Wright J, Perreault R, Mathieu M.** The treatment of sexual dysfunction: a review. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34:881-890.
 51. **Shabsigh R, Rowland D.** The diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision as an appropriate diagnostic for premature ejaculation. *J Sex Med* 2007; 4:1468-1478.
 52. **Dresser MJ, Kang D, Staehr P, et al.** Pharmacokinetics of dapoxetine, a new treatment for premature ejaculation: Impact of age and effects of a high-fat meal. *J Clin Pharmacol* 2006; 46:1023-1029.
 53. **Modi NB, Dresser MJ, Simon M, et al.** Single- and multiple-dose pharmacokinetics of dapoxetine hydrochloride, a novel agent for the treatment of premature ejaculation. *J Clin Pharmacol* 2006; 46:301-309.
 54. **Dresser MJ, Desai D, Gidwani S, et al.** Dapoxetine, a novel treatment for premature ejaculation, does not have pharmacokinetic interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Impot Res* 2006; 18:104-110.

PROXANA

sigma-tauTM

INTEGRATORE ALIMENTARE

a base di Licopene, Epigallocatechin gallato,
Acido ellagico, Selenio e Zinco

**Utile per mantenere sana
la Prostata**