

## Dapoxetina (Priligy): il primo farmaco in commercio per il trattamento della eiaculazione precoce

### Background

L'Eiaculazione Precoce (EP) è la più comune disfunzione sessuale maschile, potendo interessare dal 20 al 40% degli uomini a qualsiasi età durante la vita sessuale. Il *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)* definisce l'EP come "la persistente e ricorrente eiaculazione che fa seguito a minime stimolazioni sessuali prima, durante o subito dopo la penetrazione e prima che lo si desideri"<sup>(1,2)</sup>. Dal punto di vista obiettivo, l'EP può essere definita in base al "tempo di latenza eiaculatoria intravaginale", noto con l'acronimo inglese IELT (intravaginal ejaculatory latency time).

L'EP clinicamente viene distinta in:

- primaria ("lifelong") presente già in età giovanile e in quasi tutte le esperienze sessuali del soggetto e che persiste per tutta la vita;
- secondarie (o acquisite) che si manifestano a un certo punto della vita, in relazione a cause:
  1. urologiche (flogosi delle ghiandole accessorie del tratto genitale);
  2. neurologiche (sclerosi multipla, neuropatia periferica, spina bifida, ecc);
  3. endocrinologiche (ipogonadismo, ipertiroidismo);
  4. iatrogene e voluttuarie (agonisti dopaminergici, cocaina, ecc.);
  5. psicologiche (1).

Il sistema di controllo dell'eiaculazione, che risiede in centri sovraspinali, è modulato da diversi neurotrasmettitori, tra cui il più importante sembra essere la serotonina. Si è pertanto ipotizzato che alterate concentrazioni di serotonina nei suddetti centri o l'alterazione della sensibilità dei recettori serotoninergici possano essere alla base dell'EP "lifelong" (1,2).

### Trattamento dell'EP

L'EP è sempre stata considerata essenzialmente come un problema di tipo psicosessuale. Pertanto terapie comportamentali, cognitive e sessuali sono ritenute indispensabili quanto più la componente psichica del problema è predominante (1). Tuttavia, le terapie finora studiate (Squeeze Pausa, Stop-Start, ecc.) si sono dimostrate efficaci solo a breve o brevissimo termine, risultando deludenti a lungo termine<sup>(3,4)</sup>.

La terapia della forma "lifelong" dell'EP e per le forme secondarie deve mirare a rimuovere, ove possibile, la causa determinante (1).

Diverse classi di farmaci con meccanismi differenti sono state utilizzate per la terapia dell'EP:

1. creme a base di anestetici locali (lidocaina 2-5%, xylocaina 5% e prilocaina), che riducono la sensibilità della cute del glande;
2. antidepressivi triciclici, che riducono la captazione della noradrenalina e della serotonina;
3. inibitori della 5-fosfodiesterasi (PDE-5) con azione sulla muscolatura liscia (NO);
4. tramadolo, un oppioide analgesico;
5. inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI).

Sebbene quasi tutte queste classi di farmaci siano in grado di incrementare l'IELT (fatta eccezione per gli inibitori delle PDE-5 i cui esiti sono risultati incerti), trials sistematici di intervento (RTC) sono stati condotti con rigore metodologico e su un significativo numero di pazienti solo per gli SSRI, sia in somministrazione cronica che "on demand". Tuttavia, a causa della loro elevata emivita (1 giorno per la Paroxetina e 5 settimane per la Fluoxetina) e della loro lenta eliminazione, gli SSRI possono presentare diversi effetti indesiderati:

- di tipo colinergico: secchezza delle fauci, nausea e vomito;
- sul sistema nervoso centrale: allucinazioni;
- sulla funzione sessuale: riduzione della libido (40%), anorgasmia (30%) e disfunzione erettile (DE) (fino al 30%).

Pertanto, gli SSRI devono essere utilizzati con molta prudenza come prodotti "off-label" per la EP (2,3,4).

## Dapoxetina

Recentemente è stata posta in commercio in Europa ed in Messico la dapoxetina (Priligy), un SSRI con l'indicazione "per il trattamento della EP negli uomini di età compresa tra i 18 e 64 anni" (5), che, ritardando e controllando l'eiaculazione, può migliorare la soddisfazione nel rapporto sessuale.

La dapoxetina è un SSRI con brevissima emivita (1.3 ore) e rapida eliminazione (1 giorno), che viene assorbita rapidamente (picco plasmatico dopo 1-1.5 ore dall'assunzione). Poiché la cinetica del farmaco non cambia anche se viene assunto in più dosi, non si verificano fenomeni di accumulo, a differenza degli SSRI long-acting (2,3,5). Questi dati di farmacocinetica non sono influenzati da fattori etnici (6).

Negli ultimi 4 anni, sono stati pubblicati consistenti trials randomizzati di fase III, condotti in diverse parti del mondo (USA, Europa, Asia-Pacifico, Nord America), che hanno arruolato più di 6000 soggetti, documentando un significativo incremento dell'IELT nel gruppo trattato, rispetto al gruppo di controllo in trattamento con placebo, con miglioramento del controllo dell'eiaculazione e con aumento della soddisfazione del rapporto sia per il partner maschile che per quello femminile (3).

Gli effetti indesiderati sono risultati rari (in generale < 6%), dipendenti dalla dose utilizzata (30 o 60 mg) e con impatto trascurabile sulla sfera sessuale, a differenza degli SSRI long-acting. In particolare, i disturbi descritti sono stati: nausea, cefalea, diarrea, vertigini, sensazione di testa vuota e sonnolenza. L'incidenza di effetti collaterali più seri è stata dell'1-5% dei casi. L'influenza del farmaco sull'umore e sulla sfera affettiva è

stata < 1% (3). La dapoxetina non deve essere assolutamente assunta in caso di cardiopatie (con o senza aritmie), epatopatie, nefropatie, coagulopatie, epilessia, depressione, schizofrenia e disturbo bipolare. Infine, il Priligy non deve essere prescritto ai soggetti che assumono alcool od altri farmaci quali benzodiazepine, litio, inibitori delle monoamino-ossidasi, tioridazina, ketoconazolo, anti HIV (ritonavir, nelfinavir e atazanavil), o facciano uso di sostanze voluttuarie come LSD ed ecstasy (5).

In Italia è attualmente in corso uno studio osservazionale che mira a definire meglio gli eventuali effetti indesiderati a lungo termine del farmaco nella pratica clinica.

In Italia il Priligy è prescrivibile in fascia C, con modalità di somministrazione "on-demand" da 1-3 ore prima del rapporto, con la start dose di 30 mg, al prezzo di circa € 37.00; in caso di fallimento del primo dosaggio, si consiglia di raddoppiare la posologia (60 mg).

## Conclusioni

L'EP è un comune disturbo sessuale che ha un serio impatto sulla vita di relazione di coppia. I trattamenti farmacologici e non che sono stati sinora utilizzati non si sono dimostrati efficaci a lungo termine. In particolare, alcuni farmaci hanno mostrato importanti e numerosi effetti indesiderati. La dapoxetina, uno short-acting SSRI, ha evidenziato, in una cospicua serie di studi randomizzati contro placebo, di essere efficace nell'incrementare l'IELT e nel migliorare il controllo dell'ejaculazione e la soddisfazione del rapporto da parte dei due sessi con scarsi e minori effetti indesiderati. Per tale ragione è stata messa in commercio con l'indicazione di "farmaco urologico" per l'ejaculazione precoce (5).

## Bibliografia

- 1) Forti G. Patologia della ejaculazione. In "Sessuologia Medica: Trattato di psicosessuologia e medicina della sessualità." Jannini EA, Lenzi A e Maggi M eds, Elsevier Masson 2007: 317-9.
- 2) Giuliano F & Hellstrom WJG. The pharmacological treatment of premature ejaculation. BJUI 2008: 668-75.
- 3) Hellstrom WJG. Emerging treatments for premature ejaculation: focus on paroxetine. Neuropsych Dis Treat 2009: 37-46.
- 4) La Vignera S, Bonaffini C, Calogero AE. Terapia della ejaculazione precoce. In "Sessuologia Medica: Trattato di psicosessuologia e medicina della sessualità." Jannini EA, Lenzi A e Maggi M eds, Elsevier Masson 2007: 324-8.
- 5) Foglietto illustrativo di Priligy (Janssen-Cilag SpA) pag. 1.
- 6) Thyssen A, Sharma O, Tianmei S, et al. Pharmacokinetics of Dapoxetine hydrochloride in healthy Chinese, Japanese, and Caucasian men. J Clin Pharmacol, 2010 Jan 23 (in press).