

Medikamentöse Therapieansätze bei Ejaculatio praecox

Ergebnisse einer Metaanalyse

Der vorzeitige Samenerguss ist eine der am häufigsten berichteten sexuellen Beschwerden bei Männern und kann die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Sexualpartner erheblich beeinträchtigen. In den letzten Jahren sind verschiedene pharmakologische Ansätze zur Behandlung von Patienten mit dieser Störung in Studien untersucht worden. Eine europäische Arbeitsgruppe hat die Effektivität und das Sicherheitsprofil der diversen eingesetzten Substanzen im Rahmen eines Literaturreviews mit Metaanalyse genauer unter die Lupe genommen.

European Urology

Die Prävalenz des vorzeitigen Samenergusses (Ejaculatio praecox, EP) liegt laut mehreren epidemiologischen Studien zwischen 20 und 30 Prozent. Dennoch fehlte über lange Zeit eine allgemein akzeptierte Definition dieser Symptomatik, was die Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten in der Vergangenheit stark eingeschränkt hat. Dies änderte sich erst im Jahr 2008 mit der von der International Society for Sexual Medicine (ISSM) vorgeschlagenen evidenzbasierten Definition

einer lebenslangen EP, die demnach durch «eine Ejakulation, welche immer oder fast immer vor oder während einer Minute vaginaler Penetration auftritt, und die Unfähigkeit, den Samenerguss während sämtlicher oder nahezu sämtlicher vaginaler Penetrationen hinauszuzögern, einhergehend mit negativen persönlichen Auswirkungen wie Verzweiflung, Beunruhigung, Frustration und/oder Vermeiden sexueller Intimität» gekennzeichnet ist. Die erworbene EP dagegen ist charakterisiert durch einen graduellen oder plötzlichen Beginn irgendwann im Leben eines Mannes, der über ein zuvor normales Ejakulationsverhalten berichtet und bei dem es nun innerhalb von etwa 3 Minuten während der vaginalen Penetration zum Samenerguss kommt. Aufgrund der ungeklärten (Patho-) Physiologie der Ejakulation und ihrer Störungen sowie der diesbezüglich verfügbaren sehr heterogenen Daten wurden geeignete Behandlungsansätze lange eher auf dem Gebiet der Psychosexualität verortet. Trotzdem hat sich durch die pharmakologische Forschung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) eine neurobiologisch-genetische Sicht auf die EP etablieren können. Nach der initialen Studie mit Paroxetin wurden mehrere andere SSRI untersucht und im «Off-label»-Gebrauch auch klinisch eingesetzt. Heute stellen SSRI, Lokalanästhetika (LA) und seit Neuestem auch

Tramadol die häufigsten zur Behandlung der EP eingesetzten Wirkstoffe (on- und off-label) dar.

Ziel des hier referierten systematischen Reviews mit Metaanalyse war es, einen Überblick über die Wirksamkeit der derzeit verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen bei EP (siehe *Tabelle*) im Sinne einer Verlängerung der intravaginalen Ejakulationslatenzzeit (intravaginal ejaculation latency time, IELT) zu liefern.

Datenauswertung für diverse Substanzklassen

Die zu diesem Zweck am 10. April 2015 in den Datenbanken PubMed und Scopus durchgeführte Literaturrecherche fahndete nach bis dato erfassten englischsprachigen Veröffentlichungen prospektiver, randomisierter, placebo-kontrollierter Studien zur pharmakologischen EP-Behandlung von mindestens 18 Jahre alten Männern. Übersichtsartikel, Metaanalysen, Fallstudien oder Kongressberichte waren ebenso ausgeschlossen wie Studien zum Vergleich kombinierter Behandlungen, solche mit 10 oder weniger Individuen pro Arm oder Studien, welche auch Patienten mit anderen andrologischen Symptomen wie erektiler Dysfunktion (ED) eingeschlossen hatten. Letztlich fanden die Daten von insgesamt 22 Studien Eingang in die Metaanalyse.

Lokalanästhetika (LA)

LA stellen die historische Off-label-Medikation bei EP dar. Ein häufig eingesetztes solches Präparat ist eine Kombination aus Lidocain und Prilocain enthaltende Creme (Emla®). In den Studien mit LA, welche für die Metaanalyse herangezogen wurden, waren nur minimale Nebenwirkungen aufgetreten. Mögliche unerwünschte Wirkungen solcher Cremes umfassen Taubheitsgefühle an Penis oder Vagina, welche eventuell zu ausbleibender Ejakulation beim Mann beziehungsweise Anorgasmie beim weiblichen Partner führen. Die Ergebnisse dreier Studien konnten hinsichtlich der durchschnittlichen IELT-Werte quantitativ erfasst werden, während zwei Untersuchungen aufgrund fehlender Standardabweichungen der IELT-Werte zum Studienende lediglich qualitativ ausgewertet wurden. Die gepoolte Analyse der allerdings recht heterogenen Daten ergab signifikant

MERKSÄTZE

- ❖ Die aus randomisierten, kontrollierten Studien verfügbaren Daten zur medikamentösen Behandlung der Ejaculatio praecox sind gekennzeichnet durch ein unklares oder hohes Risiko für Verzerrung und enthalten sehr heterogene Resultate.
- ❖ Dapoxetin ist derzeit das einzige verfügbare Medikament, dessen Wirksamkeit in einer Metaanalyse nachgewiesen werden konnte.
- ❖ Das bedeutet nicht unbedingt, dass Dapoxetin wirksamer ist als die anderen untersuchten Substanzen, sondern vielmehr, dass es in grösseren sowie besser geplanten und beschriebenen Studien getestet worden ist.

Tabelle:

Wirkungsweise pharmakologischer Therapieansätze bei Ejaculatio praecox

Substanz	Wirkungsweise	Dosis	Darreichungsform	Dosierungsschema
Dapoxetin	Schnell wirksamer SSRI	30–60 mg	Oral (Tablette)	Bei Bedarf
Sertralin	SSRI	50–200 mg	Oral (Tablette)	Täglich oder bei Bedarf
Fluoxetin	SSRI	20–40 mg	Oral (Tablette)	Täglich oder bei Bedarf
Paroxetin	SSRI	10–40 mg	Oral (Tablette)	Täglich oder bei Bedarf
Citalopram	SSRI	20–40 mg	Oral (Tablette)	Täglich oder bei Bedarf
Tramadol	Schwacher MOR-Agonist: 1. MOR-Stimulation in hypothalamischer MPOA 2. Hemmung der 5-HT-Wiederaufnahme	25–100 mg	Oral (Tablette)	Bei Bedarf
Emla®	LA: vermindert sensorische Stimulation des Rückenmarks nach peniler Anästhesie	Je 2,5% Lidocain und Prilocain	Topisch (Creme)	Bei Bedarf
Tempe®	LA: vermindert sensorische Stimulation des Rückenmarks nach peniler Anästhesie	7,5 mg Lidocain + 2,5 mg Prilocain	Topisch (Spray)	Bei Bedarf
Sildenafil	PDE5i: reduziert kontraktile Antwort von Samenbläschen und -leiter	50–200 mg	Oral (Tablette)	Bei Bedarf
Vardenafil	PDE5i: reduziert kontraktile Antwort von Samenbläschen und -leiter	10–20 mg	Oral (Tablette)	Bei Bedarf
Tadalafil	PDE5i: reduziert kontraktile Antwort von Samenbläschen und -leiter	5–20 mg	Oral (Tablette)	Bei Bedarf

SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; MOR: μ -Opioid-Rezeptor; MPOA: «medial preoptic area»; LA: Lokalanästhetikum; 5-HT: 5-Hydroxytryptophan; PDE5i: Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor.

längere IELT-Werte in der LA- gegenüber der Plazebogruppe (durchschnittliche Differenz [mean difference, MD]: 4,44 min; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,85–7,04; $p = 0,0008$).

PDE-5-Hemmer

Phosphodiesterase-Typ-5-(PDE-5-)Inhibitoren stellen den Goldstandard zur First-line-Therapie der ED dar und wurden in jüngster Zeit auch zur Behandlung der EP vorgeschlagen. Bis anhin wurden in dieser Indikation Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil in Studien untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen umfassten Kopfschmerzen, Gesichtsröte und Dyspepsie.

In vier der eingeschlossenen Studien wurden PDE-5-Hemmer gegen Plazebo geprüft, sie erwiesen sich bei ebenfalls ausgeprägter Heterogenität der verfügbaren Daten hinsichtlich der IELT-Verlängerung als vergleichsweise signifikant effektiver (MD: 2,44 min; 95%-KI: 1,52–3,35; $p < 0,00001$).

Tramadol

Als Opioid wird Tramadol gewöhnlich zur Linderung moderater bis mässig starker Schmerzen eingesetzt. Drei Untersuchungen zur Effektivität von Tramadol bei EP erfüllten die Einschlusskriterien der Metaanalyse, und in allen hatte eine On-demand-(OD-) Behandlung mit Tramadol die IELT-Werte im Vergleich mit Plazebo signifikant erhöht (MD: 2,02 min; 95%-KI: 0,80–3,25; $p < 0,00001$). Auch in diesen Daten herrschte jedoch eine starke Heterogenität. An Nebenwirkungen waren am häufigsten Juckreiz und Schläfrigkeit aufgetreten. Daneben hatte Tramadol aber auch ungünstige Effekte auf die Vigilanz sowie seltener Übelkeit, Erbrechen und Schwindel ausgelöst.

SSRI

SSRI werden typischerweise als Antidepressiva zur Behandlung depressiver oder Angststörungen eingesetzt. Insgesamt konnten 14 Studien, in denen die Wirksamkeit von SSRI bei EP unter-

sucht wurde, für die Metaanalyse ausgewertet werden, darunter 11 Studien, die lang wirksame SSRI (Paroxetin, Fluoxetin, Sertralin, Citalopram, Fluvoxamin) geprüft hatten, und 3, in denen das kurz wirksame Dapoxetin zum Einsatz gekommen war. Die SSRI wurden dabei entweder nach Bedarf (OD-Behandlung) oder aber täglich eingenommen.

Bei der Analyse der Daten zu lang wirksamen SSRI zeigte sich sowohl bei täglicher (MD: 1,83 min; 95%-KI: 1,05–2,57; $p < 0,00001$) als auch bei OD-Gabe (MD: 1,01 min; 95%-KI: 0,42–2,44; $p < 0,00001$) ein gegenüber Plazebo signifikant grösserer Effekt auf die IELT. Am ausgeprägtesten war diese Wirkung bei täglicher Einnahme von Paroxetin 20 mg.

Unter der kurzzeitigen Behandlung mit lang wirksamen SSRI kam es zu leichter Fatigue, Gähnen, leichter Übelkeit, weichem Stuhl sowie Schwitzen, während unter der Langzeiteinnahme eine Gewichtszunahme zu beobachten war. Patienten, die lang wirksame SSRI ein-

nehmen, sollten diese Medikamente generell nicht abrupt absetzen, da es sonst zu Entzugserscheinungen (Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Ataxie, Benommenheit, Angstzustände, Erregung, Schlaflosigkeit) kommen kann.

Aufgrund seines pharmakokinetischen Wirkprofils eignet sich der kurz wirkende SSRI Dapoxetin bevorzugt zur OD-Behandlung der EP und ist das einzige von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) in dieser Indikation zugelassene Medikament. Drei grosse industriegesponsorte, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studien haben die Effekte einer Bedarfsmedikation mit Dapoxetin (30 und 60 mg) bei EP untersucht, und insgesamt ergaben sich unter dem Wirkstoff im Vergleich mit Plazebo signifikant längere IELT (MD: 1,39 min; 95%-KI: 1,23–1,54; $p = 0,00001$), und zwar sowohl mit der 60-mg- (MD: 1,62 min; 95%-KI: 1,40–1,84; $p < 0,00001$) als auch mit der 30-mg-Dosis (MD: 1,15

min; 95%-KI: 0,93–1,37; $p = 0,00001$). Dabei unterschieden sich die Effektstärken beider Dosierungen ebenfalls statistisch signifikant mit Vorteil aufseiten der 60-mg-Dosis.

Dapoxetin zeigte ein günstiges Sicherheitsprofil mit einer akzeptablen Prävalenz von Nebenwirkungen (dosisabhängig; meist Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel). Entzugserscheinungen bei plötzlichem Absetzen waren nicht beobachtet worden.

Heterogenität der Daten limitiert Therapieempfehlungen

In den letzten 30 Jahren ist eine Fülle von Wirkstoffen zur Behandlung der EP in Studien untersucht worden. Diese Studien waren grösstenteils durch Limitationen wie geringe Stichprobengrössen, das Fehlen eines korrekten Plazebokontrollarms sowie ein unklares Randomisierungs- beziehungsweise Verblindungsprozedere gekennzeichnet. Aus diesem Grund ist eine Vielzahl von Medikamenten auf den Markt gekom-

men, ohne dass eine solide wissenschaftliche Basis für deren Effektivität vorhanden war. Während mit Dapoxetin offiziell nur eine einzige Substanz zur EP-Therapie zugelassen ist, gibt es etliche Wirkstoffe, die für den Off-label-Gebrauch ohne Weiteres zur Verfügung stehen, und bei der Auswahl der individuell geeigneten Substanz kommt es sehr stark auf die Kenntnisse des verschreibenden Arztes und die Patientenpräferenz an. Zudem haben mehrfache Änderungen der Definition der EP die Lage nicht gerade übersichtlicher gemacht und zu sehr heterogenen Literaturdaten geführt, deren systematische Auswertbarkeit begrenzt ist. Das Hauptziel der EP-Therapie ist eine Verlängerung der IELT, doch trotz existierender Cut-off-Werte zur Diagnose einer EP ist nach wie vor unklar, wie gross die minimale klinisch bedeutsame Differenz aus Patientensicht eigentlich ist. Wenn etwa eine grosse Gruppe von lebenslangen EP-Patienten mit initialen IELT-Werten von 30 s nach Behandlung

auf Werte von 59 s kommt, wäre ein solcher Anstieg vermutlich statistisch signifikant, obwohl er hinsichtlich der Definition der EP (IELT < 1 min) klinisch kaum relevant wäre. Würde auf der anderen Seite in einer Gruppe von lebenslangen EP-Patienten der mittlere IELT-Wert von 50 s auf 65 s ansteigen, wäre die Mehrzahl dieser Patienten gemäss ISSM-Definition «geheilt», obwohl eine Verbesserung in dieser Grössenordnung auf individueller Ebene sicher vernachlässigbar wäre. Hinzu kommt, dass nur in wenigen Studien zwischen lebenslanger und erworbener EP differenziert wurde, für die unterschiedliche IELT-Cut-off-Werte (< 1 min vs. < 3 min) gelten. Dies kann zum Teil erklären, warum zahlreiche Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen eine Effektivität in der Behandlung der EP zeigen konnten.

Was die in der hier zusammengefassten Metaanalyse untersuchten einzelnen Substanzklassen betrifft, so stellen die Autoren des Reviews aufgrund ihrer Datenauswertung fest, dass die gegen-

über Placebo beobachtete Verbesserung der IELT durch die Behandlung mit lang wirksamen SSRI, obwohl statistisch signifikant, aufgrund der Heterogenität der Daten und der unzureichenden oder nicht erfassbaren Studienqualität grösstenteils keine klinische Relevanz erreicht. Lediglich Fluoxetin und Sertralin sind bei täglicher Einnahme diesbezüglich als effektiv anzusehen. Dennoch ist insgesamt gesehen beim Einsatz von lang wirksamen SSRI zur Therapie von EP, obwohl von diversen Leitlinien als optional empfohlen, aufgrund der schlechten Datenlage Vorsicht geboten. Gleiches gilt für Lokalanästhetika, für PDE-5-Hemmer wie auch für Tramadol, deren Einsatz ebenfalls aufgrund der grossen Heterogenität der Daten der in die Metaanalyse einbezogenen Studien nur eingeschränkt empfohlen werden kann. Bei Tramadol muss zusätzlich das bis anhin nicht hinreichend geklärte Suchtpotenzial vor allem für Patienten mit häufigem Geschlechtsverkehr mit ins Kalkül gezogen werden.

Die grösste Datenbasis existiert hinsichtlich der Effektivität und der Sicherheit des Einsatzes von Dapoxetine bei EP, der bis anhin einzigen in dieser Indikation zugelassenen Substanz, deren Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich der Verlängerung der IELT auch in dieser Metaanalyse bei relativ geringer Heterogenität der verfügbaren Daten, jedoch zum Teil auch hier mangelhafter Patientenklassifikation (lebenslange vs. erworbene EP) zwar mit statistischer Signifikanz, allerdings aufgrund der relativ geringen absoluten Effekte mit fragwürdiger klinischer Relevanz nachgewiesen werden konnte. ❖

Ralf Behrens

Quelle: Castiglione F et al.: Current pharmacological management of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.12.028>.

Interessenlage: Einer der Autoren der Metaanalyse ist als Berater für die Firmen Allergan, Menarini, Lilly und GSK tätig.

Kurzfachinformationen

FLUTIFORM® Dosieraerosol

Z: Wirkstoffe: Fluticasonpropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat: Dosieraerosol à 50/5 µg, 125/5 µg, 250/10 µg. Hilfsstoffe: Apafluran (HFA227), Natriumcromoglicat, Ethanol. I: Asthma bronchiale bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, wenn ein Kombinationspräparat angezeigt ist. Nicht zur Initialbehandlung des leichten Asthmas geeignet. D: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Zweimal täglich morgens und abends zwei Inhalationen à 50/5 µg, 125/5 µg oder 250/10 µg (nur Erwachsene). *Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankungen:* Keine Daten vorhanden. *Ältere Patienten:* Keine Dosisanpassung nötig. *Kinder und Jugendliche:* Keine Anwendung unter 12 Jahren. Keine Anwendung von FLUTIFORM® 250/10 µg bei Jugendlichen. Verwendung der Vorschaltkammer AeroChamber Plus® möglich. KI: Überempfindlichkeit gegenüber Wirkstoff/sonstigem Bestandteil. **WH/VM:** Nicht zur Behandlung von akuten Asthmasymptomen, COPD oder zur Prophylaxe bei anstrengungsinduziertem Asthma. Behandlung nicht plötzlich beenden, sondern schrittweise ausschleichen. Vorsicht bei Patienten mit bestehender QTc-Verlängerung, Diabetes, Lungentuberkulose, schweren kardiovaskulären Erkrankungen, Hypokaliämie, Nebennierensuppression, schwerer Leberfunktionseinschränkung oder chronischen/unbehandelten Infektionen. Bei paradoxem Bronchospasmus umgehend mit kurz wirksamem inhalativem Bronchodilatator behandeln. Verschlechterung der Asthmakontrolle ist potenziell lebensbedrohlich, zusätzliche Kortikosteroidtherapie erwägen. Bei hohen Dosen über längere Zeit können systemische unerwünschte Wirkungen auftreten. **IA:** Vorsicht mit starken CYP-3A4-Hemmern wie Ritonavir oder Ketoconazol und nicht kaliumsparenden Diuretika (Hypokaliämie, EKG Veränderung) sowie bei L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol. Vorsicht bei gleichzeitiger Verabreichung von β-Blockern und Arzneimitteln, welche das QTc-Intervall verlängern wie z.B. trizyklische Antidepressiva und MAO-Hemmer. **Schwangerschaft/Stilzeit:** Nutzen-Risiko-Abwägung. Abstillen oder Behandlung mit FLUTIFORM® unterbrechen. **UW:** Gelegentlich: Schlafstörungen, Insomnie, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Tremor, Benommenheit, Palpitationen, ventrikuläre Extrasystolen, Exazerbation, Dysphonie, Rachenreizung, Mundtrockenheit. **P:** 50/5 µg, 125/5 µg, 250/10 µg: Packung mit 1 Aerosol mit 120 Einzeldosen. **VK:** B. Zulassungsinhaber: Mundipharma Medical Company, Hamilton/Bermuda, Zweigniederlassung Basel, St. Alban-Rheinweg 74, 4052 Basel. www.mundipharma.ch. **Stand der Information:** Mai 2015.

© FLUTIFORM ist eine registrierte Marke. Die vollständige Fachinformation ist unter www.swissmedicinfo.ch publiziert.