

**Behandlungsoptionen der**

**Ejaculatio praecox:**

**Schwerpunkt auf Dapoxetin**

Sommer F, Gerwe M

*Blickpunkt der Mann 2010; 8 (1)*

29-36

**Homepage:**

**[www.kup.at/dermann](http://www.kup.at/dermann)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH  
Verlag für Medizin und Wirtschaft  
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf  
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Behandlungsoptionen der Ejaculatio praecox: Schwerpunkt auf Dapoxetin

F. Sommer<sup>1</sup>, M. Gerwe<sup>2</sup>

**Kurzfassung:** Die Ejaculatio praecox („premature ejaculation“ [PE]) ist eine häufige sexuelle Dysfunktion bei Männern verbunden mit erheblichen negativen Auswirkungen sowohl auf die Psyche und das Sexualleben der Betroffenen als auch auf deren Partnerschaft. Insgesamt gibt es zahlreiche therapeutische Ansätze zur Behandlung einer PE. Da die PE in früheren Zeiten noch als rein psychosomatische Funktionsstörung galt, kamen vor allem psycho- und verhaltenstherapeutische Maßnahmen zum Einsatz. Diese können kurzfristige Erfolge zeigen, aber für den Langzeiterfolg liegt kein abschließender Nachweis vor. Neuere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass der Neurotransmitter Serotonin, welcher überwiegend hemmende Impulse in der zentralen Steuerung der Ejakulation vermittelt, eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der PE spielt.

Die meisten pharmakologischen Therapien heutzutage werden „off label“ eingesetzt. Positive Effekte sind dokumentiert für Lokalanästhetika, chronische Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), die üblicherweise zur Behandlung von Depressionen eingesetzt werden, und bei gleichzeitiger Erektionsstörung für Phosphodiesterase-5-Hemmer. Die Anwendung dieser Substanzen wird jedoch durch unerwünschte Nebenwirkungen eingeschränkt. Insbesondere langwirksame SSRI können mit Absetzphänomenen und Störungen von Sexualfunktion und Stimmung einhergehen.

Dapoxetin, ein neuer, kurz wirksamer SSRI, ist das erste Medikament, das aktuell in 7 europäischen Ländern, einschließlich Deutschland, darüber hinaus in Südkorea und Mexiko für die Behandlung der PE zugelassen ist. Aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften mit schneller Anflutung und rascher Elimination ist es für die Bedarfsbehandlung geeignet. Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Dapoxetin wurde bei > 6000 Patienten und de-

ren Partnerinnen in 5 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien weltweit untersucht. Eine internationale 24-wöchige Studie wurde in 22 Ländern vorwiegend in Europa und Südamerika durchgeführt. Die Ergebnisse dieser internationalen Studie waren vergleichbar mit denen der 4 anderen Studien. 30 mg und 60 mg Dapoxetin bei Bedarf zeigten gegenüber Placebo sowohl eine signifikante Zunahme der durchschnittlichen intravaginalen Ejakulations-Latenzzeit (IELT), eine verbesserte Kontrolle über die Ejakulation, einen verringerten PE-bezogenen Leidensdruck und verringerte zwischenmenschliche Schwierigkeiten als auch eine erhöhte Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr bei Patienten und Partnerinnen. Dapoxetin war in allen Studien im Allgemeinen gut verträglich. Häufigste unerwünschte Ereignisse waren Übelkeit, Schwindel und Kopfschmerzen. Nach Evaluierung mit validierten Instrumenten ergaben sich keine Hinweise auf SSRI-typische Effekte unter der Behandlung mit Dapoxetin.

**Abstract:** Premature ejaculation (PE) is a common male sexual dysfunction that may have significant negative impact on men's emotional health and self-esteem, sexual satisfaction and relationship with female partners. For the management of PE a number of treatments have been employed. Historically, PE was considered a psychosomatic problem, therefore psychological therapies, such as behavioral and psychotherapeutic approaches, were a key component of PE management. Although successful in the short term, data concerning the long-term effects of these methods are sparse. Nowadays, it is hypothesized that the action of the neurotransmitter serotonin in the ejaculatory modulating centers in the central nervous system plays an important role in the pathophysiology of PE. Most of the currently available pharmacological treatments are used „off label“.

Positive effects have been documented for local anesthetics, chronic use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), and phosphodiesterase-5 inhibitors in case of concomitant erectile dysfunction. However, the usefulness of these drugs may be limited by unwanted side effects. Particularly long-acting SSRI, commonly used in the treatment of depression, have been associated with discontinuation syndrome and negative effects on sexual functioning and mood.

Dapoxetine is a novel short-acting SSRI, which has recently been approved in 7 European countries including Germany, furthermore in South Korea and Mexico, as the first pharmacological treatment for PE. Due to its pharmacokinetic properties with rapid absorption and elimination it is well-suited for on-demand use. Its clinical efficacy, safety, and tolerability have been extensively investigated in 5 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical phase-III trials that comprised > 6000 patients and their partners worldwide. One international 24-week trial was conducted in 22 countries, mainly in Europe and South America. Results of this international study are consistent with the findings of the 4 other studies. 30 mg and 60 mg dapoxetine as needed resulted in a significant increase in mean intravaginal ejaculatory latency time (IELT) compared to placebo. A significantly enhanced treatment effect over placebo was also observed for the patient's and his female partner's perception of control over ejaculation, sexual satisfaction, PE-related personal distress, and interpersonal difficulty as well as severity of disease. Dapoxetine was generally well-tolerated. Nausea was the most common adverse event followed by dizziness and headache. Evaluation with validated instruments demonstrated no SSRI class-related effects concerning akathisia, anxiety, changes in mood, suicidality, withdrawal syndrome or sexual dysfunction with dapoxetine use. **Blickpunkt DER MANN 2010; 8 (1): 29–36.**

## ■ Einführung

Die Ejaculatio praecox („premature ejaculation“ [PE]) ist eine der häufigsten sexuellen Funktionsstörungen des Mannes. Weltweit zeigen 20–40 % aller Männer zu irgendeinem Zeitpunkt ihres Lebens Symptome einer PE, die in eine lebenslange (primäre) oder erworbene (sekundäre) Form unterteilt werden kann [1–4]. Die lebenslange Form ist vermutlich neurobiologisch begründet und charakterisiert durch eine zu frühe Ejakulation bereits mit den ersten sexuellen Aktivitäten bei fast jedem Verkehr mit fast jeder Partnerin. Dagegen tritt die

erworbene Form erst nach einer Periode mit normaler Ejakulationsfunktion auf und kann in Zusammenhang mit urologischen, psychogenen, andrologischen, thyreoidalen oder neurologischen Problemen stehen [5–7]. In Deutschland leiden ungefähr 20 % aller Männer an einer lebenslangen PE [8]. Im Gegensatz zur erektilen Dysfunktion (ED), die gehäuft im höheren Lebensalter auftritt, ist die Prävalenz der PE über alle Lebensabschnitte ungefähr gleich hoch [8, 9].

Lebensqualität, Sexualität und Partnerbeziehungen des Mannes können durch eine PE erheblich beeinträchtigt sein und mit Scham- und Schuldgefühlen, reduzierter Selbstachtung, Angst, Depression und mangelndem Selbstvertrauen einhergehen [10–14]. Aber die PE des Mannes kann auch einen negativen Einfluss auf die Partnerinnen haben – die sexuelle Zufriedenheit der Frau nimmt ab, zwischenmenschliche Schwierig-

Aus dem <sup>1</sup>Institut für Männergesundheit, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und von <sup>2</sup>Janssen-Cilag GmbH, Neuss

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Frank Sommer, Institut für Männergesundheit, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, D-20246 Hamburg, Martinistraße 52; E-Mail: sommer@maennergesundheit.info

keiten nehmen zu und sexuelle Fehlfunktionen treten nachweislich häufiger auf [12, 14, 15].

Im Vordergrund für betroffene Männer steht die mangelnde Kontrolle über die Ejakulation [16]. Ihre subjektive Wahrnehmung steht in engem Zusammenhang mit ihrer sexuellen Zufriedenheit sowie dem PE-bezogenen persönlichen Leidensdruck und den zwischenpartnerschaftlichen Schwierigkeiten beim Geschlechtsverkehr. Bei der PE werden diese 4 Merkmale von beiden Partnern gleichermaßen empfunden. Sie sind wichtige Prädiktoren einer PE [15, 17, 18].

Trotz der hohen Prävalenz der PE und dem damit verbundenen Leidensdruck ist die PE ein unterdiagnostiziertes und -versorgtes Leiden. Sexuelle Probleme werden lediglich von ungefähr 9 % der Betroffenen aktiv beim Arzt angesprochen [8, 19–21]. Gründe dafür sind unter anderem Scham und mangelnde Kenntnis über die zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen [8, 12, 14].

Bis heute liegt noch keine einheitliche und überall angewandte Definition der PE vor. Die im klinischen Alltag und in klinischen Studien am häufigsten verwendete Definition ist die „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Edition, Text Revision“- (DSM-IV-TR-) Definition der American Psychiatric Association aus dem Jahr 2000. Sie beschreibt die PE als „persistierende oder rekurrende Ejakulation bei minimaler sexueller Stimulation vor, während oder kurz nach der Penetration und eher, als der Patient dies wünscht. Der behandelnde Arzt muss Faktoren berücksichtigen, die die Dauer der Erregungsphase beeinflussen, wie etwa das Alter, die Dauer der Beziehung oder die Situation und die derzeitige Häufigkeit der sexuellen Aktivität. Die Störung führt zu deutlichem Leidensdruck oder zwischenmenschlichen Schwierigkeiten. Die vorzeitige Ejakulation ist nicht ausschließlich auf die direkte Wirkung einer Substanz zurückzuführen (z. B. Opioid-Entzug)“ [7]. Probleme mit der DSM-IV-TR-Definition ergeben sich vorwiegend aus der fehlenden Quantifizierung eines zeitlichen Grenzwertes für die intravaginale Ejakulations-Latenzzeit (IELT) [7, 22]. In der „International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> Edition“ (ICD-10) wird die PE wie folgt definiert: „Unfähigkeit, die Ejakulation ausreichend zu kontrollieren, damit der Geschlechtsverkehr für beide Partner befriedigend ist. (Wenn ein Zeitlimit erforderlich ist: vor oder innerhalb von 15 Sekunden nach Beginn der Vereinigung [7]) Oder die Ejakulation findet statt bei Fehlen einer ausreichenden Erektion, die eine Vereinigung ermöglicht“ [4]. Nach evidenzbasierter Untersuchung der IELT bei der Normalpopulation und Betroffenen mit Symptomen einer PE [23–27] und damit dem Vorliegen von entsprechenden Grenzwerten für eine IELT wurde kürzlich von der „International Society for Sexual Medicine“ (ISSM) eine erweiterte Definition der PE veröffentlicht. Ihr zufolge ist eine lebenslange PE „eine männliche sexuelle Fehlfunktion, gekennzeichnet durch eine Ejakulation, die immer oder fast immer vor oder innerhalb von etwa einer Minute nach Einführen des Gliedes in die Scheide erfolgt; und durch die Unfähigkeit zur Verzögerung der Ejakulation bei jeder oder fast jeder vaginalen Penetration; und die negative persönliche Folgen hat, wie etwa Leidensdruck, Ärger, Frustration und/oder die Vermeidung sexueller Intimität“ [28].

## ■ Physiologie der Ejakulation und die Rolle von Serotonin

Die Ejakulation ist ein vom autonomen Nervensystem gesteuerter lumbosakraler Reflex, der aus der Emissions- und Expulsionsphase besteht. Er wird von spinalen Ejakulationszentren – insbesondere dem spinalen Ejakulationsgenerator – koordiniert. Mehrere interkonnektierte supraspinale Zentren im Thalamus, Hirnstamm, Mittelhirn und Hypothalamus, im Besonderen das mediale präoptische Areal (MPOA) des Hypothalamus, die ihrerseits unter der Kontrolle kortikaler Strukturen stehen, kontrollieren die Ejakulation [29–32]. Supraspinale und spinale Signale werden von einer Reihe von regulatorischen Neurotransmittern übermittelt [33]. Sie werden bei der Steuerung sexuell exzitatorischer und inhibitorischer Mechanismen freigesetzt, welche gegenseitiger Rückkopplung unterliegen und das autonome Nervensystem kontrollieren. Sexuell exzitatorische Mechanismen werden durch Dopamin (DA), Noradrenalin (NA), Melanocortin und Oxytocin hauptsächlich im MPOA und ventralen tegmentalen Areal (VTA) mit Projektionen zu verschiedenen limbischen und kortikalen Regionen vermittelt. Das inhibitorische System wird durch endogene Opioide, Endocannabinoid und Serotonin (5-HT) vor allem im frontalen Kortex, Nucleus accumbens, MPOA, lateralen Hypothalamus, und VTA aktiviert [34]. Neurotransmitter wie Acetylcholin (Ach), Adrenalin, GABA und Nitratoxid (NO) scheinen eine eher sekundäre Rolle in der Steuerung der Ejakulation zu spielen. Bei der PE konnten bis dato Anomalien der Serotonin-, Dopamin- und Noradrenalin-vermittelten Leitungsbahnen nachgewiesen werden [35, 36]. Aufgrund seiner ejakulationshemmenden Wirkung scheint 5-HT eine Schlüsselrolle zu spielen. Die Mehrheit der serotonergen Zellkörper ist im Bereich des Hirnstamms, MPOA, Hypothalamus, Amygdala, präoptischen Nucleus und der Stria terminalis lokalisiert [30]. Bisher wurden 3 5-HT-Rezeptorsubtypen identifiziert (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>2C</sub>), die für die Regulierung der 5-HT-Neurotransmission bei der Ejakulation verantwortlich sind [23, 32, 37]. Es wird vermutet, dass auf spinaler Ebene die 5-HT-Ausschüttung aus terminalen Axonen in L3–5 einen inhibitorischen Effekt auf die Ejakulation hat, während auf zentraler Ebene der serotonerge Einfluss auf das MPOA eine tragend hemmende Rolle spielt [30]. Jedoch ist die serotonerge Steuerung der Ejakulation von den verschiedenen Rezeptoren abhängig. So führt eine serotonerge Stimulation des Raphé-Kerns zu einer Förderung der Ejakulation [30].

Vermutlich handelt es sich bei der PE um eine neurobiologische Erkrankung, die auf einer zentralen serotonergen Hypoaktivität beruht, also einer unzureichenden biochemischen Hemmung des Ejakulationsreflexes. Es wird postuliert, dass Männer mit lebenslanger PE an einem kongenitalen Ungleichgewicht der 5-HT-Rezeptoraktivität leiden, was zu veränderten 5-HT-Spiegeln führt [6, 37]. Psychophysiologisch spielen bei der PE wahrscheinlich dysfunktionelle Antwortmuster auf die genitale Stimulation, den Prozess des Geschlechtsaktes und die sexuelle Erregung eine Rolle. Psychosomatische Überlagerung kann zur Aufrechterhaltung der Fehlfunktion führen [36, 38].

## ■ Derzeitige Behandlungsoptionen der Ejaculatio praecox

Derzeit gibt es verschiedene Therapieansätze für die PE. Die „American Urological Association“ (AUA) empfiehlt, dass die Wahl der Therapie sich nach dem ärztlichen Urteil und der Patienten- und Partnerinnenpräferenz richten sollte. Oberstes Behandlungsziel sollte die Zufriedenheit der Patienten sein [39].

Ursprünglich wurde die PE ätiologisch als psychogenes oder psychosomatisches Problem angesehen [40]. Daher galten verhaltens-, psycho- oder paartherapeutische Maßnahmen lange als Therapie der Wahl. Verhaltenstherapeutisch kommen die 1956 von Semans eingeführte „Start-Stopp-Technik“ und die von Masters und Johnson 1970 zuerst beschriebene „Squeeze“-Technik zum Einsatz [41, 42]. Kognitive psycho- und paartherapeutische Ansätze sind u. a. auf Gefühle und Wahrnehmungen, Kommunikation, Selbstvertrauen, die Erweiterung sexueller Fertigkeiten und Angstabbau gerichtet [41]. Verhaltenstherapie kann in bestimmten Situationen erfolgreich sein [43]. Trotz nachgewiesener kurzfristig positiver Effekte gilt die Langzeitwirksamkeit als noch nicht abschließend gesichert [3, 40, 41].

Seitdem neurobiologische Faktoren in der Ätiologie der PE Anerkennung finden, werden verschiedene pharmakologische Therapien in der Behandlung der PE eingesetzt, u. a. Lokalanästhetika, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE-5-I). Mit Ausnahme von Dapoxetin, einem kurz wirksamen SSRI, verfügt bisher keine der medikamentösen Behandlungsformen weder in Europa noch in den USA über eine regulatorische Zulassung für die Behandlung der PE. In der Regel erfolgt die Verabreichung daher „off label“ entweder täglich oder bei Bedarf (PRN) [3, 4, 6]. Im klinischen Alltag werden viele der nachfolgenden Therapien kombiniert verwendet. Jedoch wurde bisher selten eine Kombination im Rahmen kontrollierter Studien evaluiert [4].

Eine ältere Behandlungsform der PE ist die topische Behandlung der Glans penis. Das Auftragen von Lokalanästhetika führt zu herabgesetzter Glanssensitivität, verändert aber nicht die Wahrnehmung und damit die Kontrolle über die Ejakulation. In mehreren Studien mit Lidocain-/Prilocain-haltigen Formulierungen konnte eine Verlängerung der medianen IELT nachgewiesen werden [4, 43–46]. In 2 Studien mit einem sich in Entwicklung befindlichen topischen eutektischen Lidocain-/Prilocain-haltigen Aerosol (TEMPE) kam es gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung der IELT [43, 46]. Eine koreanische Creme auf pflanzlicher Basis mit lokalanästhetischen Eigenschaften, „Severance Secret“- (SS-) Creme, zeigte in 2 Studien signifikant verlängerte Ejakulations-Latenzzeiten und eine signifikant verbesserte sexuelle Zufriedenheit [6].

Mögliche Vorteile einer lokalen Behandlung sind fehlende systemische Wirkungen und die Behandlungsmöglichkeit bei Bedarf [6, 43]. Jedoch kann es zu unerwünschten Nebenwirkungen einschließlich lokaler Reizungen und signifikanter Hypästhesie des Penis bis hin zu Erektionsstörungen beim Mann

sowie bei Nichtverwenden eines Kondoms zu transvaginaler Absorption mit vaginaler Taubheit und Anorgasmie bei der Frau kommen. Die Handhabung topischer Medikamente kann schwierig sein und als störend empfunden werden, da die sexuelle Spontanität aufgrund bestimmter Applikationszeiten und anschließendem Abwaschen der Mittel vor dem Geschlechtsverkehr eingeschränkt sein kann [3, 4, 7, 43]. Zudem stellt sich die Frage der Eignung einer topischen Behandlung bei Patienten mit lebenslanger PE, da es Anhaltspunkte dafür gibt, dass diese Patienten bereits an einer Hyposensitivität von Penis und Glans leiden und insofern der eigentliche Wirkmechanismus damit infrage gestellt werden kann [36].

Häufig erfolgt die Behandlung der PE „off label“ mit langwirksamen, täglich eingenommenen SSRI, die üblicherweise zur Behandlung von Depressionen oder anderen psychiatrischen Erkrankungen eingesetzt werden. Ejakulationsverzögerungen sind eine gut dokumentierte klassische Nebenwirkung dieser Substanzgruppe [7, 47]. Studien mit verschiedenen SSRI und einer Dauer von 4–6 Wochen belegen, dass die tägliche Einnahme von SSRI zu einer signifikanten Verlängerung der durchschnittlichen IELT führt [48–51]. Ein klinisch relevanter Effekt stellt sich allmählich ansteigend innerhalb von 1–3 Wochen ein [7]. Eine Metaanalyse von 8 gut kontrollierten Studien zu SSRI und Clomipramin in der Behandlung der PE mit einer Dauer von mindestens 2 Wochen kam zu dem Ergebnis, dass Paroxetin, Clomipramin, Sertralin und Fluoxetin bei täglicher Einnahme eine klinisch relevante ejakulationsverzögernde Wirksamkeit gegenüber Placebo haben. Dabei zeigte sich, dass Paroxetin die stärkste Ejakulationsverzögerung bewirkt, gefolgt von Clomipramin, Sertralin und Fluoxetin [23, 52]. Fluvoxamin hatte keinen klinisch relevanten Effekt auf die Ejakulation [50]. Die klinische Relevanz von Citalopram für die Behandlung der PE ist nicht ausreichend nachgewiesen [4, 6, 47]. Ebenso ist die Wirksamkeit von langwirksamen SSRI als Bedarfsmedikation in der Behandlung der PE nicht sicher belegt [4, 6, 53, 54].

Ein möglicher Nachteil der langwirksamen SSRI in der Behandlung der PE kann deren Nebenwirkungsprofil sein, das die Patientencompliance negativ beeinflussen kann. Unter Paroxetin, Sertralin, Fluoxetin, Fluvoxamin und Citalopram wurden bei bis zu 60 % aller Männer und Frauen mit unterschiedlichen Grunderkrankungen ungewollte sexuelle Fehlfunktionen wie Libidoverlust, Anorgasmie und Erektionsstörungen beobachtet [4, 47, 55, 56]. Stimmungsveränderungen treten signifikant gehäuft auf [57]. In den ersten Monaten der Behandlung kann das Suizidrisiko unter langwirksamen SSRI erhöht sein [4]. Es können meist leichte bis mittelschwere somatische Beschwerden auftreten wie Müdigkeit, Übelkeit, Durchfälle, und starkes Schwitzen, die unter Clomipramin besonders ausgeprägt sind [3, 4, 7]. Ein plötzliches Absetzen von langfristig eingenommenen SSRI kann in einem Absetzsyndrom resultieren, das sich als Häufung verschiedener somatischer und psychischer Symptome äußert [3, 4, 7]. Überdosierungen können zum so genannten „Serotonin-Syndrom“ führen [3, 4].

PDE-5-Hemmer sind für die Behandlung von Erektionsstörungen (erektile Dysfunktion [ED]) zugelassen [3]. Eine Reihe von Studien weist darauf hin, dass PDE-5-I bei gleich-

zeitigem Vorliegen einer ED und einer PE auch einen positiven Effekt auf eine PE haben können [37, 58]. Bisher liegt allerdings noch kein abschließender Nachweis für die Wirksamkeit von Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil bei Männern mit PE und normaler Erektionsfunktion vor [4, 7, 59]. Die Kombinationsbehandlung von täglich eingenommenem Paroxetin und Sildenafil bei Bedarf kann zu einer signifikant verlängerten IELT im Vergleich zu Paroxetin alleine führen. Jedoch ist das Risiko von Nebenwirkungen wie gastrointestinalen Störungen, Kopfschmerzen, erythematösen Hitzewallungen und Libidoverlust im Vergleich zur Monotherapie ebenfalls erhöht [58, 60]. Insgesamt sollte der Einsatz von PDE-5-I derzeit nur bei gleichzeitig bestehender ED als Monotherapie oder in Kombination mit SSRI in Erwägung gezogen werden [7, 58].

## ■ Medikamentöse Bedarfsbehandlung der PE mit Dapoxetin

### Wirkmechanismus und Pharmakokinetik

Dapoxetin, ein neuer kurzwirksamer SSRI, verfügt seit Kurzem in 7 europäischen Ländern, einschließlich Deutschland, darüber hinaus in Südkorea und Mexiko, als erstes Medikament über die regulatorische Zulassung zur Bedarfsbehandlung einer PE. Ziel bei der pharmakologischen Entwicklung von Dapoxetin war es, eine chronische tägliche Medikamenteneinnahme und unerwünschte Nebenwirkungen der herkömmlichen langwirksamen SSRI zu vermeiden [23, 61]. Ähnlich wie langwirksame SSRI wirkt Dapoxetin vermutlich über die Hemmung der neuronalen Serotonin-Wiederaufnahme mit minimaler Hemmaktivität der Noradrenalin- und Dopamin-Transporter und der darauf folgenden Potenzierung der Wirkung des Neurotransmitters auf die prä- und postsynaptischen Rezeptoren [6]. Es wurde eine signifikante Hemmung des ejakulatorischen Expulsionsreflexes auf supraspinaler Ebene durch Dapoxetin beschrieben [62]. Langwirksame SSRI mit Zulassung zur Behandlung von Depressionen und anderen psychiatrischen Erkrankungen erreichen Steady-State-Konzentrationen nach Tagen bis Wochen und verfügen über eine lange Halbwertszeit zwischen ungefähr 14 bis > 60 Stunden. Im Gegensatz dazu wird Dapoxetin rasch resorbiert und eliminiert. Dapoxetin verfügt damit über ein pharmako-

kinetisches Profil, das einen schnellen Wirkeintritt ermöglicht und sich als Bedarfsmedikation eignet [61]. Nach oraler Einnahme von 30 mg oder 60 mg Dapoxetin wird die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) ca. 1–2 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Elimination erfolgt schnell mit einer initialen Halbwertszeit von ca. 90 Minuten. Nach 24 Stunden sind Plasmakonzentrationen auf ca. < 5 % der Peak-Werte gesunken, sodass Mehrfachgaben lediglich zu minimaler Akkumulation ohne klinische Relevanz führen können [61, 63]. Das pharmakokinetische Profil von Dapoxetin ist altersunabhängig und bleibt nahezu unbeeinflusst von Nahrungsaufnahme [64], Alkohol [65] oder gleichzeitiger Einnahme von PDE-5-I [66].

### Klinisches Studienprogramm

Die klinische Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Dapoxetin wurde in 5 multizentrischen Phase-III-Studien mit weltweit > 6000 Patienten untersucht, davon 2 12-wöchigen US-Studien [67], einer 24-wöchigen internationalen Studie in 22 vorwiegend europäischen und südamerikanischen Ländern [68], einer 12-wöchigen asiatisch-pazifischen Studie [57, 69] und einer 9-wöchigen nordamerikanischen Studie [70] (Tab. 1). In die randomisierten, placebokontrollierten doppelblinden Parallelgruppenstudien wurden Männer zwischen 18 und 64 Jahren in stabilen heterosexuellen Beziehungen ( $\geq 6$  Monate) mit einer PE gemäß DSM-IV-TR-Kriterien und einer IELT von  $\leq 2$  Minuten (in  $\geq 75$  % der Koitusversuche während einer 2–4-wöchigen Screeningphase) eingeschlossen [57, 67, 68, 70]. Primärer Wirksamkeitsparameter war in 4 Studien die Stoppuhr-gemessene IELT, in der nordamerikanischen Studie wurde die IELT nicht gemessen [57, 67, 68]. Sekundäre Wirksamkeitsparameter waren die „Patient-Reported Outcomes“ (PRO) von Patient und Partner gemessen mit dem „Premature Ejaculation Profile“ (PEP) [57, 68, 70] und die Veränderung des klinischen Zustandes gemäß „Clinical Global Impression of Change“-Skala (CGI-C) [57, 67, 68, 70]. Das PEP ist eine im Rahmen einer amerikanischen und europäischen Studie validierte 5-Punkte Likert-Skala zur Messung der PRO: Kontrolle über die Ejakulation, Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr, PE-bezogener persönlicher Leidensdruck und zwischenmenschliche Schwierigkeiten aufgrund der PE [18, 71]. Mit der validierten 7-Punkte Likert-CGI-C-Skala wurde die allgemeine Zu-

**Tabelle 1:** Dapoxetin-Studienprogramm der Phase III

Studie [Referenz]	Behandlungsdauer (Wochen)	Patienten (n)	Wirksamkeitsparameter
US-Studie (NCT00211094) [67]	12	1294	IELT, Kontrolle über die Ejakulation, Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr
US-Studie (NCT00211107) [67]	12	1320	IELT, Kontrolle über die Ejakulation, Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr
Internationale Studie <sup>a</sup> (NCT00229073) [68]	24	1162	IELT, Kontrolle über die Ejakulation, Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr, persönlicher Leidensdruck, zwischenmenschliche Schwierigkeiten
Nordamerikanische Studie <sup>b</sup> (NCT00210613) [70]	9	1238	IELT, Kontrolle über die Ejakulation, Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr
Studien im asiatisch-pazifischen Raum (NCT00210704) [69]	12	1067	IELT, Kontrolle über die Ejakulation, Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr, persönlicher Leidensdruck, zwischenmenschliche Schwierigkeiten

IELT: intravaginale Ejakulations-Latenzzeit; <sup>a</sup> Durchgeführt in 22 Ländern, u. a. in Europa, Nordamerika, Südamerika, Israel und Südafrika; <sup>b</sup> Durchgeführt in den USA und Kanada

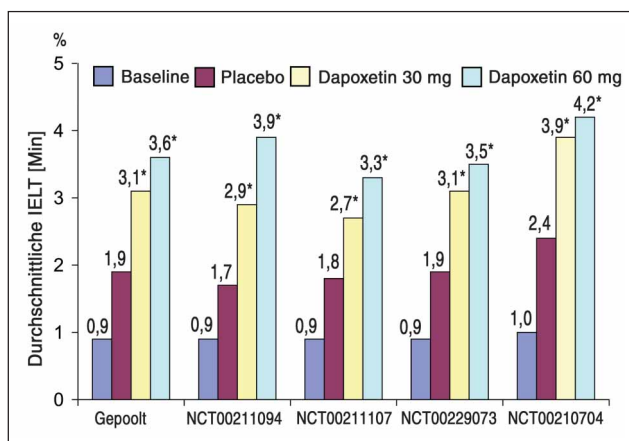
standsveränderung von „viel besser“ bis „viel schlechter“ beurteilt [68]. Verträglichkeit und Sicherheit wurden anhand der Erfassung von Vital- und Laborparametern, unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen beurteilt [57, 67, 68, 70]. Zusätzlich wurde besonderes Augenmerk auf die Beurteilung von möglichen SSRI-typischen Effekten mittels validierter Skalen („International Index of Erectile Function“, „Beck Depression Inventory“, „Hamilton Anxiety Scale“, „Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale“, „Barnes Akathisia Rating Scale“ und „Discontinuation Emergent Signs and Symptoms Checklist“) gelegt [68, 70, 72, 73].

### Wirksamkeit von Dapoxetin

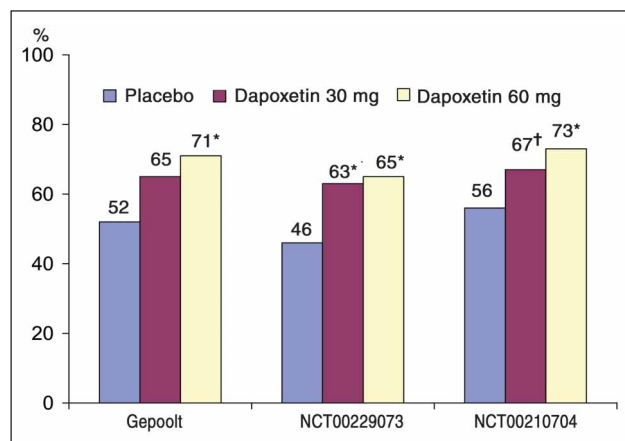
In allen Studien zeigte sich konsistent eine signifikant bessere Wirksamkeit in Bezug auf die Verlängerung der IELT, alle patienten- und partnerbezogenen PROs und auf den klinischen Gesamteindruck unter den beiden untersuchten Dosierungen Dapoxetin 30 mg und 60 mg bei Bedarf im Vergleich zu Placebo. Dabei zeigte sich eine Dosis-Linearität mit höheren Ansprechraten unter Dapoxetin 60 mg bei Bedarf im Vergleich zu Dapoxetin 30 mg bei Bedarf [57, 67, 68, 70].

In der mit 24 Wochen längsten internationalen Studie, bei der 1162 Männer eingeschlossen wurden, erhöhte sich die durchschnittliche IELT (SD) zum Studienende von anfangs 0,9 (0,5) Minuten auf 1,9 (2,89) Minuten unter Placebo und 3,1 (4,88) bzw. 3,5 (3,80) Minuten unter Dapoxetin 30 mg und 60 mg bei Bedarf ( $p < 0,001$ ) [68]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für die beiden US-Studien und die asiatisch-pazifische Studie [57, 67] (Abb. 1). Die Verlängerung der IELT trat bereits nach der ersten Gabe auf und blieb bis zum Endpunkt erhalten ( $p \leq 0,0001$ ). Die im Vergleich zu Placebo überlegene Wirksamkeit von Dapoxetin bei Bedarf war unabhängig davon, ob die IELT zu Baseline  $\leq 1$  min oder zwischen 1 bis  $\leq 2$  min betrug und auch unabhängig davon, ob bei den Patienten eine lebenslange oder erworbene PE vorlag [68, 74].

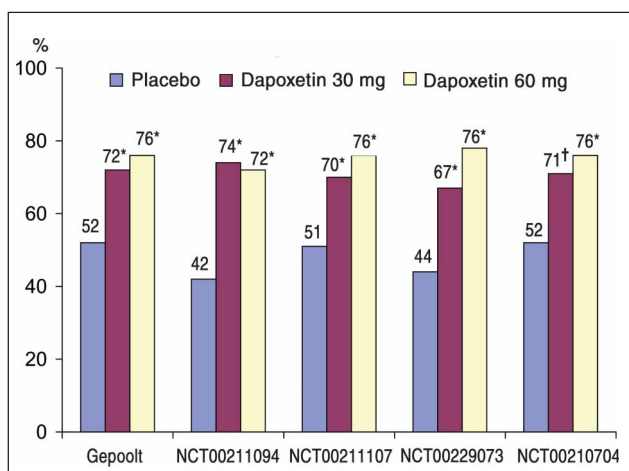
In allen Studien führten Dapoxetin 30 mg und 60 mg bei Bedarf im Vergleich zu Placebo und zu Baseline vom ersten Untersuchungszeitpunkt an zu signifikant verbesserten PROs sowie einer Verbesserung des Schweregrades der PE gemäß CGI-C ( $p < 0,001$ ) [57, 67, 68, 70] (Abb. 2–4). In der internationalen Studie waren die in Woche 12 und 24 ermittelten kli-



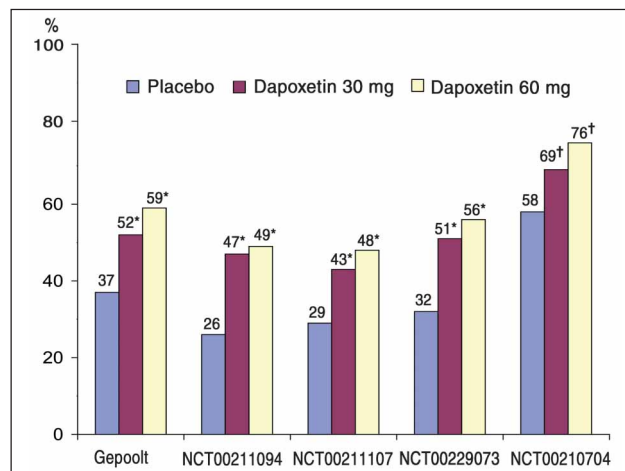
**Abbildung 1:** Durchschnittliche IELT nach Studien und Behandlung zum Endpunkt (Woche 12 [gepoolt, NCT00211094, NCT00211107, NCT00210704] oder Woche 24 [NCT00229073] oder der letzte beobachtete Wert [LOCF] [67–70]) (\* $p < 0,001$  vs. Placebo ANCOVA).



**Abbildung 3:** PE-bezogener persönlicher Leidensdruck (Anteil mit  $\geq 1$ -Kategorie bezüglich der Ejakulation in Woche 12, \* $p < 0,001$  vs. Placebo, † $p < 0,01$  vs. Placebo). Woche 12 (gepoolt, NCT00229073, NCT00210704) oder der letzte beobachtete Wert (LOCF) [67–70].



**Abbildung 2:** Kontrolle über die Ejakulation, Anteil mit  $\geq 1$ -Kategorie, Woche 12 (†Woche 12 [NCT00211094, NCT00211107, NCT00229073, NCT00210704] oder der letzte beobachtete Wert [LOCF] [67–70]) (\* $p < 0,001$  vs. Placebo, † $p < 0,01$  vs. Placebo)



**Abbildung 4:** Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr (Anteil mit Verbesserung von  $\geq 1$ -Kategorie, Woche 12) (\* $p < 0,001$  vs. Placebo CMH; † $p < 0,01$  vs. Placebo CMH). Woche 12 (NCT00211094, NCT00211107, NCT00229073, NCT00210704) oder der letzte beobachtete Wert (LOCF) [68, 69]. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Test

nisch relevanten Ansprechraten unter Dapoxetin – definiert als eine mindestens um 2 Kategorien verbesserte Kontrolle über die Ejakulation plus einen um mindestens eine Kategorie verringerten, PE-bezogenen persönlichen Leidensdruck – 2–3× so hoch wie unter Placebo: In Woche 12 (ähnlich auch in Woche 24) betrug sie 25,3 % bzw. 37,1 % unter 30 mg bzw. 60 mg Dapoxetin bei Bedarf und 13,0 % in der Placebogruppe ( $p < 0,001$ ) [68, 75]. Diese Ergebnisse stimmten mit den Ansprechraten aus den beiden US- und der nordamerikanischen Studie überein [16, 70]. Ähnliches zeigte sich auch in den klinisch relevanten Ansprechraten gemessen mit dem CGI-C: Zum Endpunkt gaben hierbei 30,6 % bzw. 39,2 % der Männer unter Dapoxetin 30 mg bzw. 60 mg bei Bedarf eine mindestens um 2 Kategorien gebesserte Zustandsänderung gegenüber 15,6 % unter Placebo ( $p < 0,001$ ) und analog 57,7 % bzw. 72,4 % gegenüber 32 % der Männer eine mindestens um eine Kategorie gebesserte Zustandsänderung ( $p < 0,001$ ) an [68, 75].

Positive Effekte einer Dapoxetin-Behandlung zeigten sich auch in Bezug auf die PROs der Partnerinnen. So bewerteten die Partnerinnen die Kontrolle ihrer Männer über die Ejakulation nach Behandlung mit Dapoxetin 30 mg bzw. 60 mg bei Bedarf im Vergleich zu Placebo signifikant häufiger als „gut“ oder „sehr gut“. Der Anteil der Männer mit einer „guten“ oder „sehr guten“ Kontrolle über die Ejakulation gemäß dem Urteil der Partnerinnen lag bei Studienbeginn lediglich bei  $\leq 5$  % und stieg zum Studienendpunkt auf 25,0 % bzw. 32,3 % unter Dapoxetin 30 mg bzw. 60 mg bei Bedarf im Vergleich zu 14,4 % unter Placebo ( $p < 0,001$ ) an. Analog erhöhte sich die als „gut“ oder „sehr gut“ empfundene Zufriedenheit der Frauen mit dem Geschlechtsverkehr von anfangs  $< 16$  % auf 33,8 % bzw. 39,1 % zum Studienendpunkt (Dapoxetin 30 mg bzw. 60 mg bei Bedarf) gegenüber 19,4 % unter Placebo ( $p < 0,001$ ). Ähnlich besserte sich die Wahrnehmung in Bezug auf die zwischenmenschlichen Schwierigkeiten aufgrund der PE [76]. Einen vergleichbar positiven Behandlungseffekt mit Dapoxetin auf die Kontrolle über die Ejakulation und die Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr gegenüber Placebo äußerten die Frauen auch in den beiden US-Studien [67].

**Verträglichkeit und Sicherheit**

Insgesamt wurden 6081 Patienten in die Phase-III-Studien eingeschlossen, von denen 1857 mit Placebo, 1616 mit Dapoxetin 30 mg bei Bedarf, 2106 Dapoxetin 60 mg bei Bedarf und 502 mit Dapoxetin 60 mg täglich behandelt wurden. 1849 Patienten (30,4 %) beendeten die Studien vorzeitig; häufigste Gründe dafür waren Widerruf der Einverständniserklärung (aufgrund von mangelnder Wirksamkeit und persönlichen Gründen). Unerwünschte Ereignisse (UE) führten bei 1,0 %, 3,5 %, 8,8 % und 10,0 % der Patienten unter Behandlung mit Placebo, Dapoxetin 30 mg bei Bedarf, Dapoxetin 60 mg bei Bedarf und Dapoxetin 60 mg täglich zu einem vorzeitigen Studienabbruch.

Über alle 5 Studien betrachtet traten unerwünschte Ereignisse bei insgesamt 651 (35,1 %), 760 (47,0 %) und 1270 (60,3 %) Patienten unter Placebo, Dapoxetin 30 mg bei Bedarf und Dapoxetin 60 mg bei Bedarf auf. Häufigste UE waren dabei

**Tabelle 2:** Unerwünschte Ereignisse ( $\geq 2$  %) mit möglichem Zusammenhang zur Studienmedikation in allen Studien [67–70]

	Placebo	Dapoxetin 30 mg <sup>a</sup>	Dapoxetin 60 mg <sup>a</sup>	Dapoxetin gesamt
n	1857	1616	1616	4224
<b>Unerwünschtes Ereignis [n (%)]</b>				
Übelkeit	41 (2,2)	178 (11,0)	467 (22,2)	731 (17,3)
Schwindel	40 (2,2)	94 (5,8)	230 (10,9)	399 (9,4)
Kopfschmerz	89 (4,8)	91 (5,6)	185 (8,8)	332 (7,9)
Durchfall	32 (1,7)	56 (3,5)	145 (6,9)	248 (5,9)
Somnolenz	10 (0,5)	50 (3,1)	98 (4,7)	166 (3,9)
Müdigkeit	23 (1,2)	32 (2,0)	86 (4,1)	164 (3,9)
Insomnie	28 (1,5)	34 (2,1)	83 (3,9)	161 (3,8)
Nasopharyngitis	43 (2,3)	51 (3,2)	61 (2,9)	129 (3,1)

<sup>a</sup> Dapoxetin bei Bedarf [67–70]

Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerz und Durchfall, die vom behandelnden Arzt als in mindestens möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft wurden (Tab. 2). Die meisten UE waren von leichter bis mäßiger Ausprägung, traten vorwiegend in der frühen Behandlungsphase auf und waren häufig dosisabhängig. Bei lediglich wenigen Patienten traten schwere (ungefähr 3 %) oder schwerwiegende ( $\leq 1$  %) UE auf [57, 67, 68, 70].

Die Gesamtinzidenz der UE betrug in der internationalen 24-wöchigen Studie 38,4 %, 56,2 % bzw. 68,1 % für Placebo, Dapoxetin 30 mg bei Bedarf und Dapoxetin 60 mg bei Bedarf und war damit gegenüber der Inzidenz in den anderen 12-wöchigen Studien geringfügig höher. Häufigstes UE in der internationalen Studie war Übelkeit, die bei 2,9 %, 16,5 % bzw. 30,6 % der Männer unter Placebo, Dapoxetin 30 mg bei Bedarf bzw. 60 mg bei Bedarf dokumentiert wurde und bei 0,3 %, 1,0 % und 2,6 % der Männer zum Therapieabbruch führte [68]. Die Gesamtinzidenz an Therapieabbrüchen aufgrund von UE lag in der internationalen Studie für Placebo, Dapoxetin 30 mg bei Bedarf und 60 mg bei Bedarf bei 1 %, 4 % und 8 % [68] und in den beiden US-Studien bei 0 %, 5 % und 10 % [55].

Über alle Studien betrachtet traten Synkopen (einschließlich Bewusstseinsverlust) in 0,05 %, 0,06 % und 0,23 % der Fälle unter Placebo, Dapoxetin 30 mg und Dapoxetin 60 mg auf. Die Synkopen waren vasovagaler Genese, traten im Allgemeinen innerhalb der ersten 3 Stunden nach erster Medikamenteneinnahme auf oder waren mit studienspezifischen Maßnahmen wie z. B. Blutabnahmen oder orthostatischen Manövern assoziiert [57, 67, 68, 70].

Die unter langwirksamen SSRI in unterschiedlicher Häufigkeit zu beobachtenden Nebenwirkungen auf sexuelle Funktionsfähigkeit, Stimmung und Affekt wurden unter Dapoxetin nicht gehäuft beobachtet. Es traten im Vergleich zu Placebo weder vermehrt Libidoverlust, Orgasmus- und Erektionsstörungen [67, 72, 77] noch Angststörungen und Depressionen [72, 73] auf. Es gab keine Anhaltspunkte für eine Absetzsymptomatik [67, 68, 73] oder Suizidalität [67] unter Dapoxetin. Insgesamt ergaben sich nach Evaluierung mit validierten Instrumenten keine Hinweise auf SSRI-typische unerwünschte Effekte unter der Behandlung mit Dapoxetin.

## ■ Zusammenfassung

Trotz hoher Prävalenz und hohem Leidensdruck der Männer mit PE aber auch deren Partnerinnen gibt es Hinweise für eine deutliche Unterversorgung in Bezug auf Diagnose und Behandlung dieser sexuellen Funktionsstörung. Als mögliche Gründe werden unter anderem uneinheitliche diagnostische Definitionen, psychologische Hemmnisse der Patienten, einen Arzt aufzusuchen, eine mangelnde Patienteninformation bezüglich der therapeutischen Möglichkeiten und auch begrenzte therapeutische Optionen diskutiert. So werden die meisten der bisher verfügbaren Medikamente, einschließlich Lokalanästhetika, langwirksamer SSRI und PDE-5-I, einerseits „off label“ verschrieben, andererseits verfügen sie über unterschiedlich gut dokumentierte Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofile. Die unerwünschten Nebenwirkungen und die Notwendigkeit einer täglichen chronischen Einnahme schränken so zum Beispiel die Anwendung von langwirksamen SSRI trotz ihrer nachgewiesenen Wirksamkeit ein. Mit Dapoxetin, einem neuen, kurz wirksamen SSRI, steht nun seit der Zulassung in 7 europäischen Ländern, einschließlich Deutschland, darüber hinaus in Südkorea und Mexiko, erstmals ein Medikament zur Behandlung der PE zur Verfügung, das bei Bedarf angewendet wird und dessen Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in 5 randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Phase-III-Studien mit weltweit > 6000 Patienten und deren Partnerinnen untersucht wurde.

## ■ Relevanz für die Praxis

- Die Ejaculatio praecox („premature ejaculation“ [PE]) ist eine häufige sexuelle Dysfunktion bei Männern verbunden mit erheblichen negativen Auswirkungen sowohl auf die Psyche und das Sexualleben der Betroffenen als auch auf deren Partnerschaft.
- Trotz einer hohen Prävalenz und dem damit verbundenen Leidensdruck ist die PE ein unterdiagnostiziertes und -versorgtes Leiden.
- Bisherige therapeutische Optionen weisen entweder ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Profil auf, werden „off label“ eingesetzt oder weisen eine unzureichende Evidenz auf.
- Mit Dapoxetin, einem neuen, kurz wirksamen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, steht erstmalig in 7 europäischen Ländern, einschließlich Deutschland, sowie in Mexiko und Südkorea eine zugelassene medikamentöse Therapie zur Verfügung.
- Die Sicherheit, Verträglichkeit und die Wirksamkeit von Dapoxetin bezogen auf intravaginale Ejakulations-Latenzzeit, Kontrolle über die Ejakulation, PE-bezogenen Leidensdruck und andere patientenrelevante Endpunkte wurde an insgesamt > 6000 Patienten und deren Partnerinnen untersucht.

**Interessenskonflikt:** Dr. med. Martin Gerwe ist Mitarbeiter der Firma Janssen-Cilag. Dr. Roschke hat als Medical Writer Unterstützung bei der Erstellung eines Draftmanuskriptes geleistet. Prof. Dr. Frank Sommer ist Principal Investigator einer Dapoxetin-Studie.

## Literatur:

- Rosen RC. Prevalence and risk factors of sexual dysfunction in men and women. *Curr Psychiatry Rep* 2000; 2: 189–95.
- Jannini EA, Lenzi A. Ejaculatory disorders: epidemiology and current approaches to definition, classification and subtyping. *World J Urol* 2005; 23: 68–75.
- Porst H. The role of pharmacotherapy in the treatment of premature ejaculation. *Touch Briefings*, London, 2008.
- Sadeghi-Nejad H, Watson R. Premature ejaculation: current medical treatment and new directions (CME). *J Sex Med* 2008; 5: 1037–50.
- Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002; 168: 2359–67.
- Abdel-Hamid IA. Pharmacologic treatment of rapid ejaculation: levels of evidence-based review. *Curr Clin Pharmacol* 2006; 1: 243–54.
- Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs* 2007; 67: 547–68.
- Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, Alexander J. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *Eur Urol* 2007; 51: 816–23.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537–44.
- Symonds T, Roblin D, Hart K, Althof S. How does premature ejaculation impact a man's life? *J Sex Marital Ther* 2003; 29: 361–70.
- Hartmann U, Schedlowski M, Krüger TH. Cognitive and partner-related factors in rapid ejaculation: differences between dysfunctional and functional men. *World J Urol* 2005; 23: 93–101.
- Sotomayor M. The burden of premature ejaculation: the patient perspective. *J Sex Med* 2005; 2 (Suppl 2): 110–4.
- Rowland DL, Patrick DL, Rothman M, Gagnon DD. The psychological burden of premature ejaculation. *J Urol* 2007; 177: 1065–70.
- Rosen RC, Althof S. Impact of premature ejaculation: the psychological, quality of life, and sexual relationship consequences. *J Sex Med* 2008; 5: 1296–307.
- Porst H, Giuliano F, Patrick D, La Pera G, Kokoszka A, Merchant S, Rothman M, Gagnon DD, Polverejan E. Impact of premature ejaculation profile (PE) on female partners: results from a 5-country European observational study. *Eur Urol Suppl* 2008; 7: 187.
- Shabsigh R, Patrick DL, Rowland DL, Bull SA, Tesfaye F, Rothman M. Perceived control over ejaculation is central to treatment benefit in men with premature ejaculation: results from phase III trials with dapoxetine. *BJU Int* 2008; 102: 824–8.
- Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, Rosen R, Rowland DL, Ho KF, McNulty P, Rothman M, Jamieson C. Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. *J Sex Med* 2005; 2: 358–67.
- Giuliano F, Patrick DL, Porst H, La Pera G, Kokoszka A, Merchant S, Rothman M, Gagnon DD, Polverejan E, 3004 Study Group. Premature ejaculation: results from a five-country European observational study. *Eur Urol* 2008; 53: 1048–57.
- Nicolosi A, Laumann EO, Glasser DB, Moreira ED Jr, Paik A, Gingell C; Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors Investigators' Group. Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: the global study of sexual attitudes and behaviors. *Urology* 2004; 64: 991–7.
- Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, Wang T; GSSAB Investigators' Group. Sexual problems among women and men aged 40–80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005; 17: 39–57.
- Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O'Muircheartaigh CA, Waite LJ. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med* 2007; 357: 762–74.
- Waldinger MD, Schweitzer DH. The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: a contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V. *J Sex Med* 2008; 5: 1079–87.
- Waldinger MD. Lifelong premature ejaculation: definition, serotonergic neurotransmission and drug treatment. *World J Urol* 2005; 23: 102–8.
- Waldinger MD, Olivier B. Animal models of premature and retarded ejaculation. *World J Urol* 2005; 23: 115–8.
- Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer DH, Boolell M. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med* 2005; 2: 492–7.
- Waldinger MD, Schweitzer DH. Retarded ejaculation in men: an overview of psychological and neurobiological insights. *World J Urol* 2005; 23: 76–81.
- Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B, Schweitzer DH. Proposal for a definition of lifelong premature ejaculation based on epidemiological stopwatch data. *J Sex Med* 2005; 2: 498–507.
- McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Sharlip ID, Adaiyan PG, Becher E, Broderick GA, Buvat J, Dabees K, Giraldi A, Giuliano F, Hellstrom WJ, Incrocci L, Laan E, Meuleman E, Perelman MA, Rosen RC, Rowland DL, Segraves R. 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. *Sex Med* 2008; 5: 1590–606.
- Allard J, Truitt WA, McKenna KE, Coolen LM. Spinal cord control of ejaculation. *World J Urol* 2005; 23: 119–26.
- Giuliano F, Clément P. Neuroanatomy and physiology of ejaculation. *Ann Rev Sex Res* 2005; 16: 190–216.
- Holstege G. Central nervous system control of ejaculation. *World J Urol* 2005; 23: 109–14.
- Giuliano F, Clément P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. *Eur Urol* 2006; 50: 454–66.
- Donatucci CF. Etiology of ejaculation and pathophysiology of premature ejaculation. *J Sex Med* 2006; 3 (Suppl 4): 303–8.
- Pfaus JG. Pathways of sexual desire. *J Sex Med* 2009; 6: 1506–33.
- Krüger TH, Hartmann U, Schedlowski M. Prolactinergic and dopaminergic mechanisms underlying sexual arousal and orgasm in humans. *World J Urol* 2005; 23: 130–8.
- Salonia A, Saccà A, Briganti A, Del Carro U, Dehò F, Zanni G, Rocchini L, Ribaer M, Guazzoni G, Riggatti P, Montorsi F. Quantitative sensory testing of peripheral thresholds in patients with lifelong premature ejaculation: A case-controlled study. *J Sex Med* 2009; 6: 1755–62.
- Giuliano F, Hellstrom WJ. The pharmacological treatment of premature ejaculation. *BJU Int* 2008; 102: 668–75.
- Rowland DL. Psychophysiology of ejaculatory function and dysfunction. *World J Urol* 2005; 23: 82–8.

39. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, Nehra A, Sharlip ID; AUA Erectile Dysfunction Guideline Update Panel. AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. *J Urol* 2004; 172: 290–4.
40. Assalian P. Guidelines for the pharmacotherapy of premature ejaculation. *World J Urol* 2005; 23: 127–9.
41. Althof SE. Psychological treatment strategies for rapid ejaculation: rationale, practical aspects, and outcome. *World J Urol* 2005; 23: 89–92.
42. Gurkan L, Oommen M, Hellstrom WJ. Premature ejaculation: current and future treatments. *Asian J Androl* 2008; 10: 102–9.
43. Dinsmore WW, Wyllie MG. PSD502 improves ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when applied topically 5 min before intercourse in men with premature ejaculation: results of a phase III, multi-centre, double-blind, placebo-controlled study. *BJU Int* 2009; 103: 940–9.
44. Busato W, Galindo C. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a proof of concept study. *BJU Int* 2004; 93: 227–81.
45. Atan A, Basar MM, Tuncel A, Ferhat M, Agras K, Tekdogan U. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation. *Urology* 2006; 67: 388–91.
46. Dinsmore WW, Hackett G, Goldmeier D, Waldinger M, Dean J, Wright P, Callander M, Wylie K, Novak C, Keywood C, Heath P, Wyllie M. Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): a novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. *BJU Int* 2007; 99: 369–75.
47. Madeo B, Bettica P, Milleri S, Balestrieri A, Granata AR, Carani C, Rochira V. The effects of citalopram and fluoxetine on sexual behavior in healthy men: evidence of delayed ejaculation and unaffected sexual desire. A randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy, parallel group study. *J Sex Med* 2008; 5: 2431–41.
48. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1377–9.
49. Kara H, Aydin S, Yücel M, Agargün MY, Odabas O, Yılmaz Y. The efficacy of fluoxetine in the treatment of premature ejaculation: a double-blind placebo controlled study. *J Urol* 1996; 156: 1631–2.
50. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 274–81.
51. Arafa M, Shamloul R. A randomized study examining the effect of 3 SSRI on premature ejaculation using a validated questionnaire. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 527–31.
52. Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, Olivier B. 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: 369–81.
53. McMahon CG, Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind placebo controlled crossover studies. *J Urol* 1999; 161: 1826–30.
54. 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: 510–5.
55. Kendirci M, Salem E, Hellstrom WJ. Dapoxetine, a novel selective serotonin transport inhibitor for the treatment of premature ejaculation. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 277–89.
56. Corona G, Ricca V, Bandini E, Mannucci E, Lotti F, Boddì V, Rastrelli G, Sforza A, Faravelli C, Forti G, Maggi M. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Sex Med* 2009; 6: 1259–69.
57. Hellstrom WJ. Emerging treatments for premature ejaculation: focus on dapoxetine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 37–46.
58. Wang WF, Minhas S, Ralph DJ. Phosphodiesterase 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *Int J Androl* 2006; 29: 503–9.
59. Mathers MJ, Klotz T, Toth S, Lümmen G, Sommer F. Safety and efficacy of vardenafil versus sertraline in the treatment of premature ejaculation: a randomized, prospective and crossover study. *Andrologia* 2009; 41: 169–75.
60. Salonia A, Maga T, Colombo R, Scattoni V, Briganti A, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol* 2002; 168: 2486–9.
61. 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: 311–5.
62. Clément P, Bernabé J, Gengo P, Denys P, Laurin M, Alexandre L, Giuliano F. Supraspinal site of action for the inhibition of ejaculatory reflex by dapoxetine. *Eur Urol* 2007; 51: 825–32.
63. Modi NB, Dresser MJ, Simon M, Lin D, Desai D, Gupta S. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of dapoxetine hydrochloride, a novel agent for the treatment of premature ejaculation. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 301–9.
64. Dresser MJ, Kang D, Staehr P, Gidwani S, Guo C, Mulhall JP, Modi NB. Pharmacokinetics of dapoxetine, a new treatment for premature ejaculation: Impact of age and effects of a high-fat meal. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 1023–9.
65. Modi NB, Dresser M, Desai D, Edgar C, Wesnes K. Dapoxetine has no pharmacokinetic or cognitive interactions with ethanol in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 315–22.
66. Dresser MJ, Desai D, Gidwani S, Seftel AD, Modi NB. Dapoxetine, a novel treatment for premature ejaculation, does not have pharmacokinetic interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Impot Res* 2006; 18: 104–10.
67. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Rosen RC, Hellstrom WJ, Shabsigh R, Miloslavsky M, Kell S; 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: 929–37.
68. Buvat J, Tesfaye F, Rothman M, Rivas DA, Giuliano F. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries. *Eur Urol* 2009; 55: 957–67.
69. McMahon CG, Park NC, Zhao Y, Rothman M, Rivas D. Treatment of premature ejaculation (PE) in the Asia-Pacific Region: results from a phase III double-blind, parallel-group study of dapoxetine. *J Sex Med* 2008; 5 (Suppl 5): 226–7.
70. Kaufman JM, Rosen RC, Mudumbi RV, Tesfaye F, Hashmonay R, Rivas D. Treatment benefit of dapoxetine for premature ejaculation: results from a placebo-controlled phase III trial. *BJU Int* 2009; 103: 651–8.
71. Patrick DL, Giuliano F, Ho KF, Gagnon DD, McNulty P, Rothman M. The Premature Ejaculation Profile: validation of self-reported outcome measures for research and practice. *BJU Int* 2008; 103: 358–64.
72. Casey R, Tesfaye F, Mudumbi R, Rothman M, Rivas D. Effects of dapoxetine (DPX) for the treatment of premature ejaculation (PE) on the erectile function and scales of mood and affect. *Eur Urol Suppl* 2008; 7: 186.
73. Giuliano F, Levine SB, Buvat J, Rosen RC, Kaufman JM, Tesfaye F, Rothman M, Rivas D. Lack of withdrawal syndrome or effects on anxiety with dapoxetine (DPX) for the treatment of premature ejaculation (PE): results from 2 Phase III trials. *Eur Urol Suppl* 2008; 7: 187.
74. Porst H, Sharlip I, McMahon CG, Althof SE, Rothman M, Rivas DA. Ergebnisse der PROs (Patient Reported Outcomes) und der intravaginalen Ejakulations-Latenzzeit bei mit Dapoxetin behandelten Männern mit lebenslanger oder erworbener Ejaculatio praecox: Gepoolte Analyse der Phase-III-Studien. Poster: 61. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V., 16.–18. September 2009, Dresden.
75. Buvat J, Giuliano F, Tesfaye F, Rothman M, Rivas D. Patient-reported treatment benefit of dapoxetine (DPX) for the treatment of premature ejaculation (PE) in 22 countries. *J Sex Med* 2008; 5 (Suppl 1): 30.
76. Buvat J, Giuliano F, Tesfaye F, Rothman M, Rivas D. Improvement in sexual functioning of female partners of men with premature ejaculation (PE) treated with dapoxetine (DPX). *Eur Urol Suppl* 2008; 7: 186.
77. Shabsigh R, Pryor JL, Tesfaye F. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: low incidence of sexual side-effects. *J Sex Med* 2007; 4 (Suppl 2): 118.

**Professor Dr. med. Frank Sommer**

Geboren 1967. Medizinstudium in Köln, danach ärztliche Tätigkeit in London. Später an der Universitätsklinik in Köln beschäftigte er sich schwerpunktmäßig mit der Lehre und Forschung männlicher Sexualstörungen. 1996 wurde er beim Europäischen Urologenkongress in Paris mit dem ersten Preis für seine Forschungstätigkeiten ausgezeichnet. 2005 Ruf an die Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, er ist damit weltweit der erste Arzt, der Universitätsprofessor für Männergesundheit ist.

Im Vorstand bzw. Beirat verschiedener wissenschaftlicher Gesellschaften. Im Dezember 2005 wurde er zum Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Mann und Gesundheit gewählt.

