

Jahrgang 35

Nummer 12/2013

Dapoxetin (UP. Masche)	45
Mit Dapoxetin kann eine «vorzeitige» Ejakulation hinausgezögert werden. Dass es sich dabei um ein überflüssiges und teures «Lifestyle»-Mittel handelt, versteht sich ohne weitere Erläuterung.	
Evidenz und Interpretation	47
Abschluss des Jahrgangs, Hinweise	48

Synopsis

Dapoxetin

UP. Masche

Dapoxetin (Priligy®) wird zur Behandlung bei Ejaculatio praecox angeboten.

Chemie/Pharmakologie

Dapoxetin, das strukturell verwandt ist mit *Fluoxetin* (Fluoxetine® u.a.), bindet sich an Proteine, über die der Transport von Neurotransmittern abläuft, und blockiert die Wiederaufnahme hauptsächlich von Serotonin. Es lässt sich somit ebenfalls den *selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern* (SSRI) zuordnen. Die Wirkung von Dapoxetin bei Ejaculatio praecox ist nicht klar. Man nimmt an, dass durch die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung der spinale Reflexbogen beeinflusst wird, der die Ejakulation vermittelt. Da man mit dem Nucleus paragigantocellularis lateralis eine Struktur im Hirnstamm kennt, die den Ejakulationsreflex mitzusteuern hilft, werden für Dapoxetin auch supraspinale Wirkmechanismen postuliert.^{1,2}

Pharmakokinetik

Dapoxetin wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert. Der Plasmaspitzen Spiegel lässt sich nach 1 bis 1,5 Stunden messen. Die biologische Verfügbarkeit liegt im Durchschnitt bei rund 40%, zeigt jedoch eine grosse Streubreite. Dapoxetin wird zu verschiedenen Metaboliten umgewandelt, was vor allem durch CYP3A4, CYP2D6 und die Flavin-abhängige Monooxygenase des Typs 1 (FMO1) katalysiert wird. Der Hauptmetabolit, Dapoxetin-N-Oxid, ist pharmakologisch kaum aktiv; ein anderer Metabolit, Desmethyl-Dapoxetin, besitzt ungefähr die gleiche pharmakologische Aktivität wie die Muttersubstanz, kommt aber im Plasma nur in geringer Menge vor. Die endgültige Aus-

scheidung der – konjugierten – Metaboliten findet über die Nieren statt. Die Elimination von Dapoxetin verläuft biphasisch, mit einer initialen Halbwertszeit von ungefähr 1,5 Stunden und einer terminalen Halbwertszeit in der Grössenordnung von 20 Stunden. Bei eingeschränkter Leberfunktion kann die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bis auf das Dreifache ansteigen.^{1,3}

Klinische Studien

In den Phase-III-Studien wurde Dapoxetin bei erwachsenen Männern mit Ejaculatio praecox doppelblind mit *Placebo* verglichen. Die Vorzeitigkeit der Ejakulation war dadurch definiert, dass sie in mindestens 75% der Fälle innerhalb von 2 Minuten nach Eindringen in die Scheide stattfand; basierend auf DSM-IV-Kriterien («Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders») hatte daraus auch ein entsprechender psychischer Leidensdruck zu entspringen, damit eine Studienteilnahme in Frage kam. Die Männer, die sich an den Studien beteiligten, wurden angeleitet, mit ihren Partnerinnen mehrmals pro Monat einen Geschlechtsverkehr vorzusehen und Dapoxetin 1 bis 3 Stunden davor einzunehmen (maximal *eine* Dosis pro 24 Stunden). Als primärer Endpunkt wurde die Zeit festgelegt, die nach der Penetration bis zum Eintreten der Ejakulation verstrich, die sogenannte «intravaginal ejaculatory latency time» (IELT).

Zwei Studien, die nach demselben Protokoll durchgeführt worden waren, fasste man in einer Publikation zusammen, was ein Gesamtkollektiv von 2614 Männern vereinigte. Daraus wurden drei Gruppen gebildet, in denen Dapoxetin (30 mg oder 60 mg) oder *Placebo* verwendet wurde. Ein signifikanter Unterschied der IELT zugunsten von Dapoxetin war bereits nach der ersten Dosis feststellbar. Nach 12 Wochen hatte die IELT mit *Placebo* im Durchschnitt von 54 Sekunden auf 1 Minute 45 Sekunden zugenommen, mit der niedrigeren Dapoxetin-Dosis von 55 Sekunden auf 2 Minuten 47 Sekunden und mit der höheren Dosis von 55 Sekunden auf 3 Minuten 19 Sekunden. Als sekundärer Endpunkt wurde unter anderem ermittelt,