

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* (Fluctine® 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,

wie zufriedenstellend der Geschlechtsakt erlebt wurde. Dazu bediente man sich einer Skala, die von 0 Punkten («keinerlei Zufriedenheit») bis 4 Punkte («sehr hohe Zufriedenheit») reichte. Mit Placebo stieg die durchschnittliche Punktzahl bei den Männern von 1,66 auf 1,70 und bei den Partnerinnen von 1,59 auf 1,69, mit der niedrigeren Dapoxetin-Dosis von 1,65 auf 2,21 (Männer) bzw. von 1,62 auf 2,11 (Partnerinnen) und mit der höheren Dapoxetin-Dosis von 1,72 auf 2,31 (Männer) bzw. von 1,74 auf 2,32 (Partnerinnen).⁴

Eine andere Studie mit 1162 Teilnehmern erstreckte sich über 24 Wochen. Sie lieferte ein gleiches Bild, indem beide Dapoxetin-Dosen die Ejakulation signifikant länger hinauszögerten als *Placebo*. Auch der Prozentsatz der Männer, welche die Ejaculatio praecox in der Gesamtbeurteilung als gebessert oder deutlich gebessert einstufte, lag bei Dapoxetin höher: er betrug mit Placebo 16%, mit der niedrigeren Dapoxetin-Dosis 31% und mit der höheren 39%.⁵

Dass Dapoxetin grundsätzlich nicht wirksamer ist als andere SSRI, legt ein Vergleich mit *Paroxetin* (Deroxat® u.a.) nahe. 309 Männer erhielten – allerdings als 12-wöchige *Dauerbehandlung* – doppelblind Dapoxetin (2-mal 30 mg/Tag), Paroxetin (2-mal 10 mg/Tag) oder Placebo. Die IELT verlängerte sich mit Dapoxetin von durchschnittlich 38 Sekunden auf 2 Minuten 59 Sekunden, mit Paroxetin von 31 Sekunden auf 6 Minuten 10 Sekunden und mit Placebo von 34 auf 55 Sekunden.⁶

Unerwünschte Wirkungen

Nebenwirkungen, über die nach Einnahme von Dapoxetin berichtet wurde, waren Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Durchfall, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Mundtrockenheit, vermehrtes Schwitzen, verschwommenes Sehen, Nervosität und Nasopharyngitis. Etwas häufiger als Placebo führte Dapoxetin zu einer orthostatischen Hypotonie. In seltenen Fällen ereigneten sich unter Dapoxetin Synkopen, deren Ursache am ehesten als vasovagal eingeschätzt wurde. Ungefähr 1% der Männer, die Dapoxetin verwendeten, berichteten über sexuelle Störungen (verminderte Libido, erektile Dysfunktion u.a.).^{1,3}

Bei Personen, die Dapoxetin regelmässig einnehmen, kann das Weglassen eventuell zu leichten Entzugssymptomen führen.

Interaktionen

Werden gleichzeitig starke CYP3A4- oder CYP2D6-Hemmer verabreicht, kann die Dapoxetin-Exposition um fast das Doppelte ansteigen. Die Wirkung von CYP3A4-Hemmern auf die Dapoxetin-Clearance ist besonders ausgeprägt, wenn die betreffende Person eine verminderte CYP2D6-Aktivität («poor metabolizer») aufweist. Dapoxetin selbst hat eine gewisse CYP2D6-hemmende Wirkung.

Wird Dapoxetin mit anderen Antidepressiva (SSRI, Trizyklika, Johanniskraut) oder serotoninergen Substanzen kombiniert, besteht die Gefahr eines Serotoninsyndroms. Anwender von Dapoxetin sollten auch keine Substanzen konsumieren, die als «Partydrogen» kursieren, wie Ket-

amin, Methylendioxyamphetamin (MDMA, Ecstasy) oder LSD, weil ein erhöhtes Risiko von Arrhythmien, Hyperthermie und eines Serotoninsyndroms besteht.³

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Dapoxetin (Priligy®) ist als Filmtablette zu 30 mg erhältlich und zugelassen zur Behandlung einer Ejaculatio praecox bei Männern im Alter von 18 bis 65 Jahren. Es wird empfohlen, die Tabletten 1 bis 3 Stunden vor geplanter sexueller Aktivität einzunehmen, maximal *einmal* pro 24 Stunden. Sofern die 30-mg-Dosis gut vertragen wird, aber ungenügend wirkt, kann sie auf 60 mg verdoppelt werden. Dapoxetin soll nur bei Bedarf und nicht in Form einer Dauertherapie verwendet werden. Bevor man Dapoxetin verschreibt, müssen Blutdruck und Puls im Liegen und Stehen gemessen werden, um eine Orthostaseneigung auszuschliessen. Bei mässig- oder höhergradiger Leberinsuffizienz darf Dapoxetin nicht eingesetzt werden; unter den Kontraindikationen werden auch eine schwere Nierenfunktionsstörung und Herzerkrankungen aufgeführt.

Dapoxetin wird von den Krankenkassen nicht vergütet. Eine Tablette kostet 10 Franken.

Kommentar

Der ejakulationshemmende Effekt von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) gehört zu ihren bekannten (Neben-)Wirkungen, und wenn nun daraus ein neues Anwendungsgebiet abgeleitet wird, bildet das keine grosse Überraschung. Der Grund, weshalb man dafür Dapoxetin auserkoren hat, ist nicht darin zu suchen, dass es die Ejakulation im Vergleich zu anderen SSRI besonders wirksam verzögerte; vielmehr sind es die pharmakokinetischen Eigenschaften von Dapoxetin, die es für eine Einnahme bei Bedarf als etwas geeigneter erscheinen lassen. Doch allein die Vorstellung, dass man sich einer Tablette bedient, um ein paar Stunden später auf einen 1 bis 2 Minuten längeren Geschlechtsakt zu hoffen, und sich damit aber auch dem Risiko von Synkopen und anderen Nebenwirkungen aussetzt, enthält Aberwitz genug, der für sich als Kommentar zu stehen vermag.

Das Problem der vorzeitigen Ejakulation kann auch mit Lokalanästhetika – zum Beispiel in Form von Crèmes oder beschichteten Kondomen – angegangen werden. Diese Methode ist nicht mit Dapoxetin verglichen worden, dürfte aber mindestens so gut helfen und kaum Nebenwirkungen verursachen.⁷ Umso mehr wird man Dapoxetin als überflüssiges Medikament bezeichnen.

Literatur

- 1 Hoy SM, Scott LJ. *Drugs* 2010; 70: 1433-43
- 2 McMahon CG. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1741-52
- 3 Australian Public Assessment Report for Dapoxetine (<http://goo.gl/hAavFH>)
- 4 Pryor JL et al. *Lancet* 2006; 368: 929-37
- 5 Buvat J et al. *Eur Urol* 2009; 55: 957-67
- 6 Safarinejad MR. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 243-52
- 7 Xia JD et al. *Asian J Androl* 2013; 15: 497-502

Evidenz und Interpretation

Gemäss einer neuen amerikanischen Leitlinie (erarbeitet von einem «Joint National Committee», sogen. JNC8) genügt es, *bei Leuten über 60* den Blutdruck auf Werte unter 150/90 mm Hg zu senken – die frühere Empfehlung, auch bei älteren Menschen einen Blutdruck unter 140/90 mm Hg anzustreben, ist fallengelassen worden. Die Leitlinie wird als «Evidenz-basiert» bezeichnet, jedoch *nicht* von offiziellen Stellen – wie dem «National Heart, Lung, and Blood Institute» – mitgetragen.¹

Etwas später wurde eine andere Leitlinie, nämlich diejenige der «American Society of Hypertension» und der «International Society of Hypertension» veröffentlicht, in der empfohlen wird, *nicht* vor dem Alter von 80 Jahren auf eine intensivere Blutdrucksenkung zu verzichten.² (Auch die europäischen Leitlinien, die ebenfalls 2013 veröffentlicht wurden, setzen die Altersgrenze bei 80.)

Die beiden amerikanischen Leitlinien weichen noch in anderen Punkten voneinander ab, insbesondere in der Wahl der initial einzusetzenden *Medikamente*. So sieht die eine Leitlinie viele valable Varianten für die initiale Pharmakotherapie (Thiazid, Kalziumantagonist, ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorantagonist),¹ während die andere bei «nicht-schwarzen» Personen unter 60 nur gerade ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorantagonisten als Primärtherapie empfiehlt.² (Bei Schwarzen sind sich die beiden Leitlinien einig: initial kommt ein Thiazid oder ein Kalziumantagonist in Frage.)

Die Begründung der JNC8-Autoren, weshalb Personen über 60 eine weniger «rigorose» Blutdrucksenkung benötigten, soll auf dem *Fehlen von eindeutigen Nachweisen* eines (zusätzlichen) Nutzens im Alter beruhen. Interessanterweise ist aber offenbar auch bei jüngeren Leuten der Nutzen einer Senkung des systolischen Blutdrucks auf weniger als 140 mm Hg nicht genügend nachgewiesen.³

Im Vergleich mit den beiden neuen amerikanischen Leitlinien, die offensichtlich eine möglichst einfache Basis der Hypertoniebehandlung darstellen wollen, ist das entsprechende europäische Dokument wesentlich differenzierter und deshalb auch viel länger und komplexer.⁴ Ein offensichtlicher Vorteil der *europäischen Leitlinie* ist z.B. die detaillierte Beschreibung der Blutdruck-Diagnostik (Heimmessung? 24-Stunden-Messung?) und die Berücksichtigung von anderen Risikofaktoren. Als nachteilig muss die fast prohibitive Länge des Dokumentes (über 70 Seiten) bezeichnet werden.

Allen aktuellen Leitlinien ist gemeinsam, dass sie – zumindestens für gewisse Personengruppen – Empfehlungen formulieren, die nicht auf «bester» Evidenz beruhen. Daraus ergeben sich dann teilweise Unterschiede in den Empfehlungen.

Was können wir in der Praxis daraus ableiten? Zunächst ist bemerkenswert, dass auch für ein so alltägliches Pro-

blem wie die arterielle Hypertonie noch bedeutsame Evidenz-Lücken bestehen. Diese Lücken liessen sich nur mit weiteren grossen Studien füllen, beispielsweise solchen, in denen spezifisch Informationen zu bestimmten Altersgruppen gesucht werden. Es ist jedoch wenig wahrscheinlich, dass nächstens solche Studien – genügend gross und aussagekräftig – durchgeführt werden. Andererseits muss man wohl anerkennen, dass die Frage, ob der Blutdruck wirklich bei *allen* Leuten auf einen Höchstwert von 140/90 mm Hg (statt 150/90 mm Hg) gesenkt werden muss, gegenüber anderen Problemen der Blutdruckbehandlung wenig Bedeutung hat. Wirklich wichtig ist ja wohl, dass man sich überhaupt um den Blutdruck kümmert – was leider in vielen Teilen der Welt vernachlässigt wird. In dieser Hinsicht ist das Defizit in unseren Breitengraden glücklicherweise gering. So darf man wohl annehmen, dass bei uns Personen mit erhöhtem Blutdruck in der Regel nicht nach einer «Schema F»-Leitlinie, sondern unter Berücksichtigung der individuellen Lebensumstände (Risikofaktoren, Alter usw.) behandelt werden.

Das Beispiel «Hypertonie» erinnert daran, dass wir die verfügbare Evidenz nicht mit der naturwissenschaftlichen Wahrheit gleichsetzen können. Was uns zur Verfügung steht, ist eine – oft sehr dürftige – *Annäherung an die Wahrheit*. Ich denke, dass wir uns viel zu wenig bewusst sind, wieviele Annahmen und Interpretationen in «Evidenz-basierten» Aussagen stecken. Nur schon die einfache Feststellung, es bestehe ein signifikanter Unterschied z.B. zwischen zwei Behandlungsvarianten, beruht auf der – unbewiesenen – Annahme, dass ein Unterschied in der Grössenordnung von $p < 0,5$ bedeutsam sei. Tatsächlich ist ein solcher Unterschied im klinischen Kontext öfter nicht wirklich von Belang – weshalb wir dann auch zwischen statistischer Signifikanz und *klinischer Relevanz* zu unterscheiden versuchen (wobei die klinische Relevanz allerdings auch nicht sehr eindeutig definierbar ist).

Im Zusammenhang mit systematischen Übersichten und Meta-Analysen spielt sodann eine grosse Rolle, nach welchen Kriterien die Studien ausgewählt werden, die die Basis der Übersicht darstellen. Je nach klinischer Problematik lassen sich ja durchaus valable Gründe für die eine oder andere Auswahl formulieren – dem Ermessen der Forschenden ist deshalb oft viel Raum gegeben. Schliesslich lassen sich auch die Resultate einer solchen umfassenden Analyse recht unterschiedlich interpretieren. Dies trifft nicht nur für systematische Übersichten zu, sondern erst recht für Leitlinien. Ich zweifle zwar nicht, dass es eine naturwissenschaftliche Wahrheit gibt, so gut 2x2 4 ergibt. Ich halte es aber für wesentlich, die in einer Meta-Analyse bewusst oder unbewusst verwendeten Annahmen zu bedenken und die Resultate nicht einfach für bare Münze zu nehmen.

Etzel Gysling

1 James PA et al. JAMA 2014; 311: 507-20

2 Weber MA et al. J Clin Hypertens 2014; 16: 14-26

3 Peterson ED et al. JAMA 2014; 311: 474-6

4 Mancia G et al. J Hypertens 2013; 31: 1281-1357

Hinweise

Abschluss des Jahrgangs

Mit der vorliegenden Nummer ist der Jahrgang 35 (2013) abgeschlossen. Neben den zwölf Print-Nummern gehören die folgenden *zehn Online-Texte* zu diesem Jahrgang

- Interaktionen mit Grapefruitsaft
- Langwirkende Betamimetika für Kinder
- Drei neue Antikoagulantien im Vergleich
- Behandlung von Insektenstichen
- Chronische nicht-krebsbedingte Schmerzen
- Tinnitus
- Arzneimittelinteraktionen mit Tabakrauch
- Statine bei alten Leuten
- Medikamentös induzierte periphere Neuropathien
- Insulinpumpen

Abonnentinnen und Abonnenten haben jederzeit Zugang zu den vollständigen Texten; alle Texte sind auch in Form von PDF-Dateien druckbar.

Webadresse: http://www.infomed.ch/pk_index.php

Bad Drug News

Auf unserer Website (www.infomed.ch) finden Sie weitere, allgemein verfügbare Informationen zu Medikamenten, insbesondere zu medikamentösen Problemen. Im Jahr 2013 haben wir insgesamt 60 «*Bad Drug News*» mit aktuellen Meldungen veröffentlicht.

Flipboard-Magazin

Die bis 2013 offerierte Dienstleistung «Infomed Fulltexts» (Aussendungen von Weblinks zu medizinischen Volltexten) wurde im Laufe des Jahres vom – ebenfalls kostenlos verfügbaren – *Infomed Flipboard-Magazin* abgelöst. Flipboard ist für Smartphones und Tablets als eigenständige App verfügbar; unser Magazin kann aber auch am gewöhnlichen Computer via <http://goo.gl/Ywi9dc> erreicht werden.

info-pharma

Unser Auskunftsdienst *info-pharma* ist nach wie vor bereit, Ihre Arzneimittelfragen kritisch und kostenlos zu beantworten. Sie erreichen uns telefonisch (071-910-0866), per Fax (071-910-0877) und selbstverständlich auch via e-mail (sekretariat@infomed.ch).

Dank

Die folgenden Personen haben zu diesem Jahrgang als Autorinnen oder Autoren beigetragen oder bei der Durchsicht der Texte geholfen. Wir möchten ihnen sehr herzlich danken.

Markus Anliker, Zug
Mario Bargetzi, Aarau
Hans Gammeter, Wattwil
Markus Gnädinger, Steinach
Philipp Gysling, Toronto (Kanada)
Gallus Heeb, St. Gallen
Urs Hess, St. Gallen
Ursula Hollenstein, Wien (Österreich)
Benedikt Holzer, Thun
Christoph Hürny, St. Gallen
Barbara Loeliger, Paeroa (Neuseeland)
Niklaus Löffel, Bern
Ulrich Mey, Chur
Pie Müller, Basel
Margrit Padrutt, St. Gallen
Jakob Passweg, Basel
Felix Schürch, Zürich
Rolf Solèr, Zürich
Andreas Stuck, Bern
Reinhard Zenhäusern, Brig
Peter Zingg, Münchenbuchsee

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch
e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etzel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urs peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 35 (2013): 92 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2014 Infomed Wil. All rights reserved.