

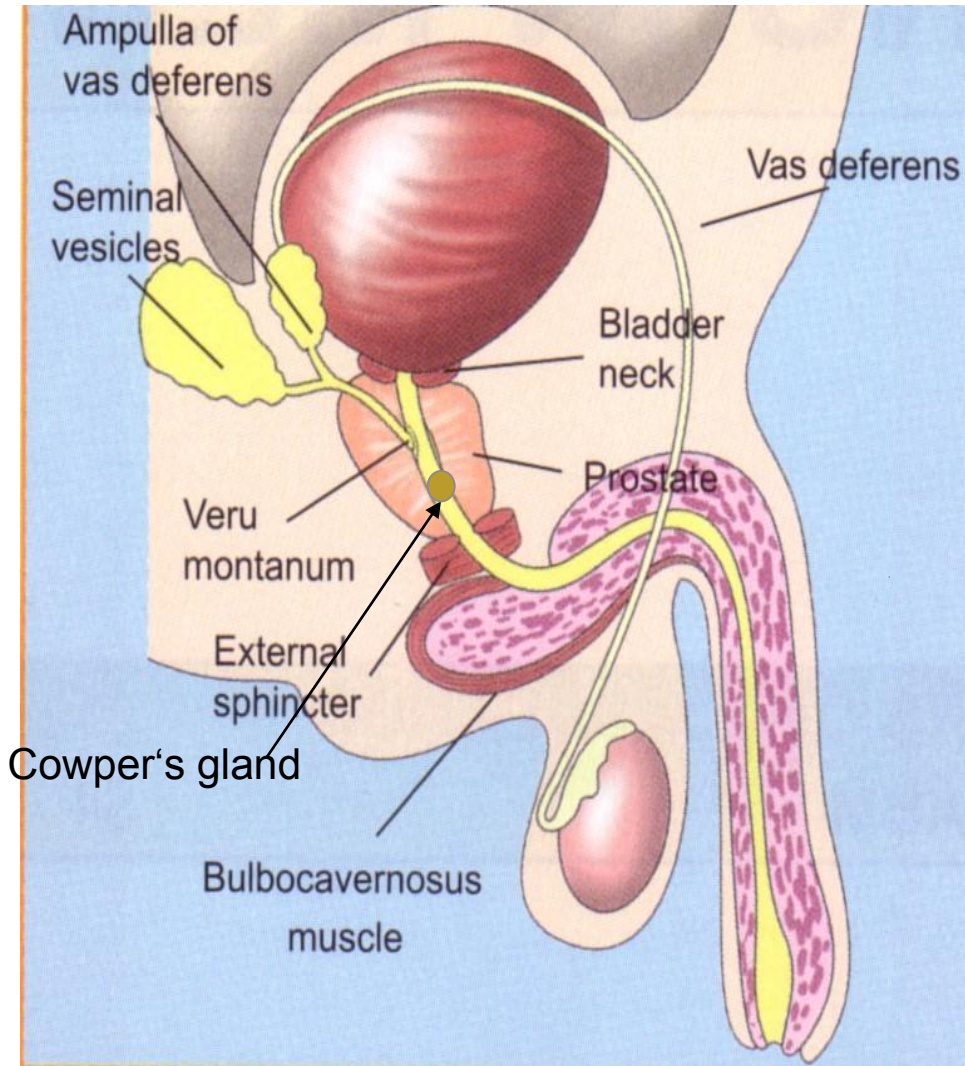


Insieme Contro l'Eiaculazione Precoce

Neurofisiologia dell'Orgasmo e dell'Eiaculazione

Con il Patrocinio della Società Italiana di Andrologia





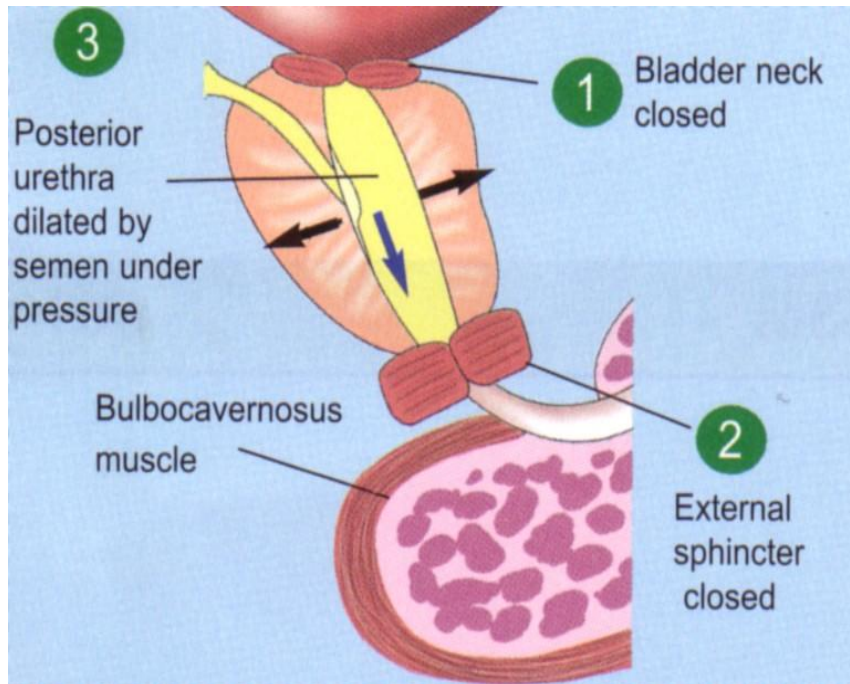
**Ingredients of the ejaculate:
(Volume Ø 1,5 – 5 ml)**

Seminal vesicle: 50-70 %

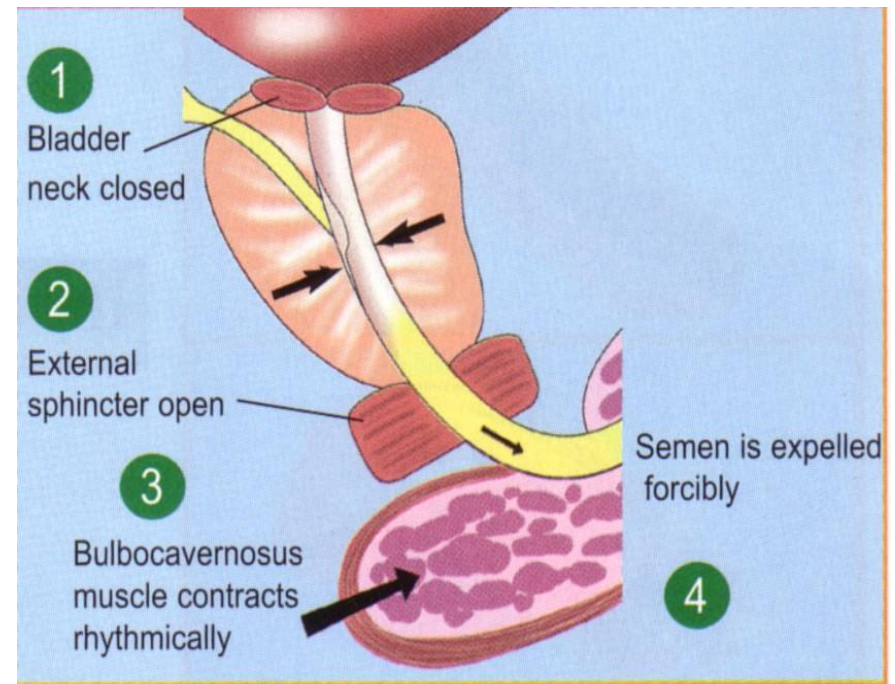
Prostate : 15 – 30 %

**Ampulla vas deferens < 5 %
Cowper glands and
Urethral glands**

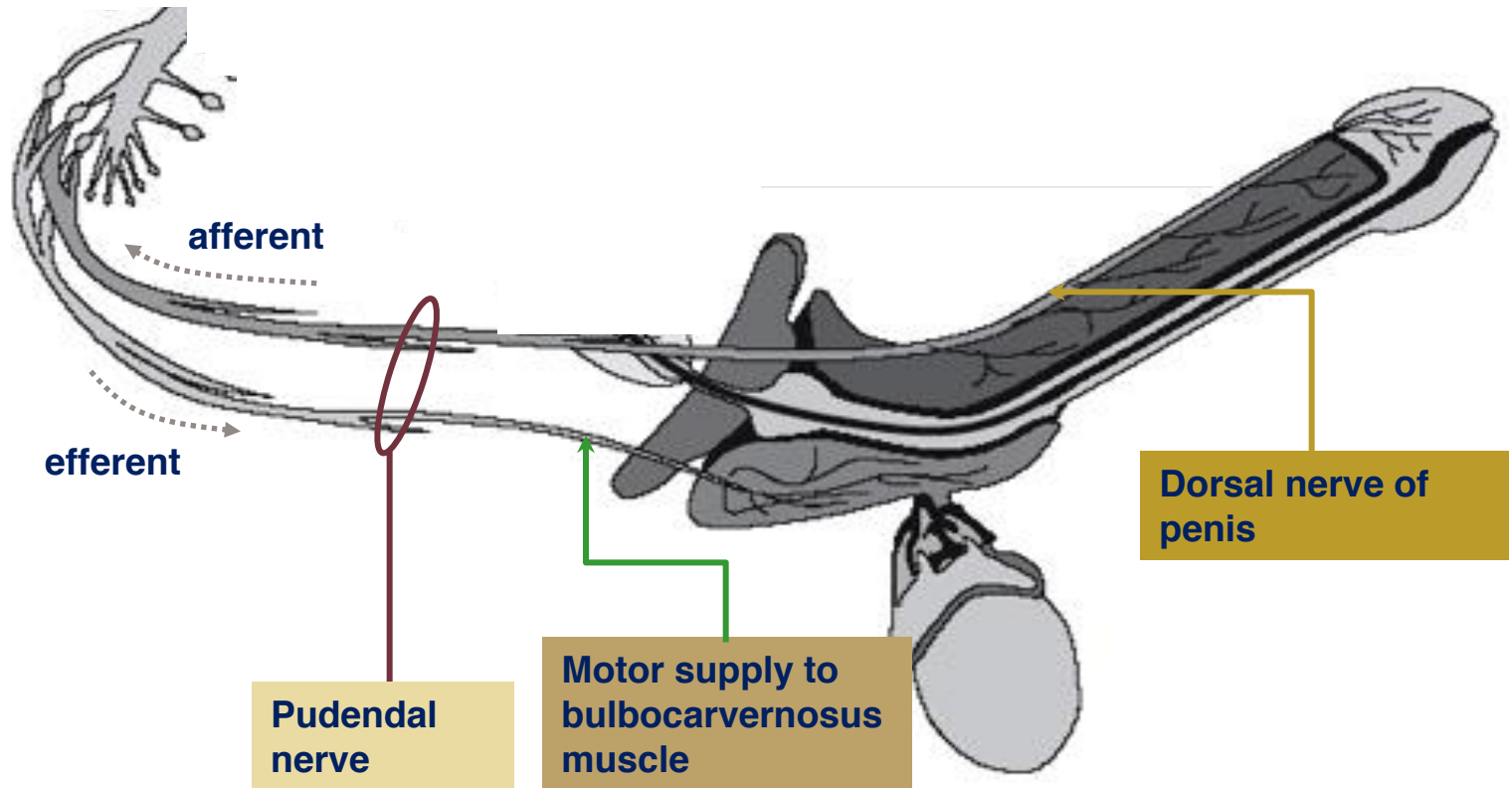
Emission



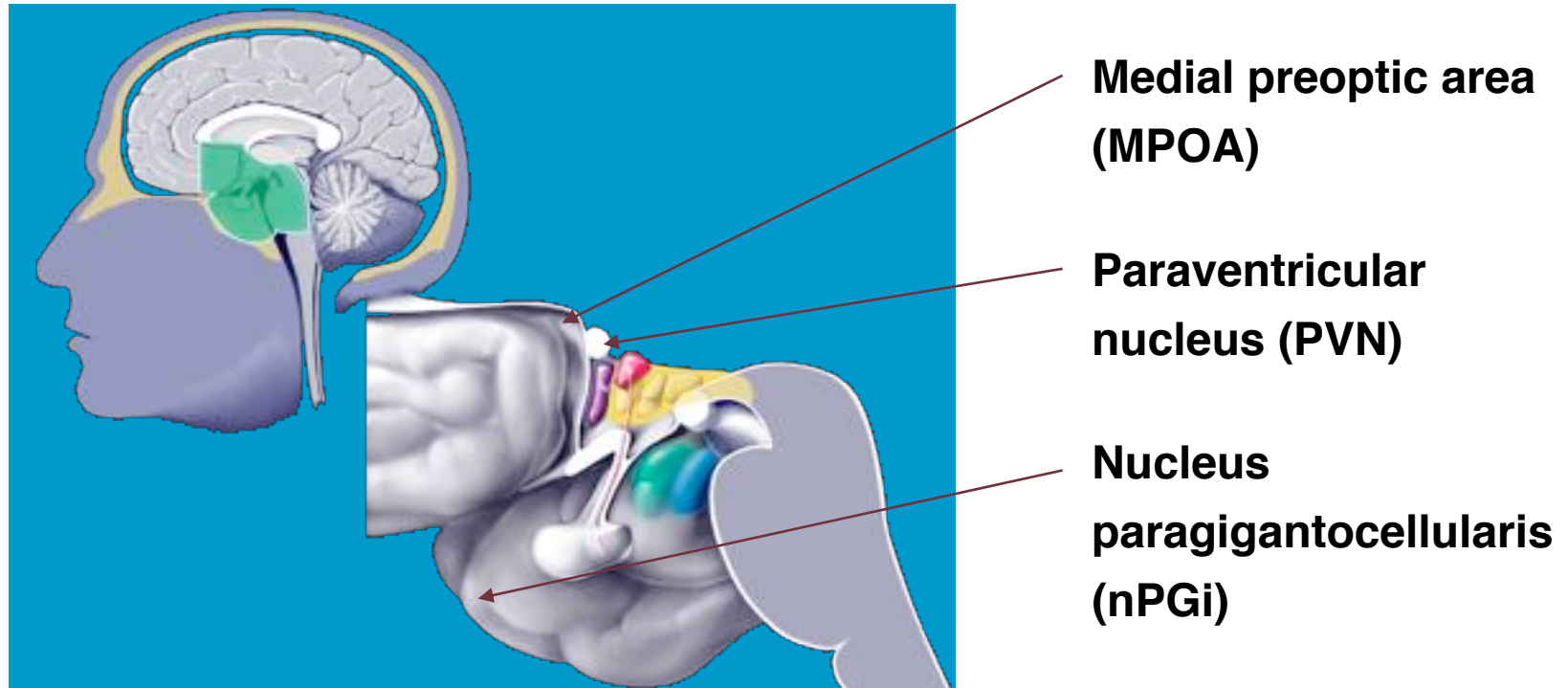
Ejaculation



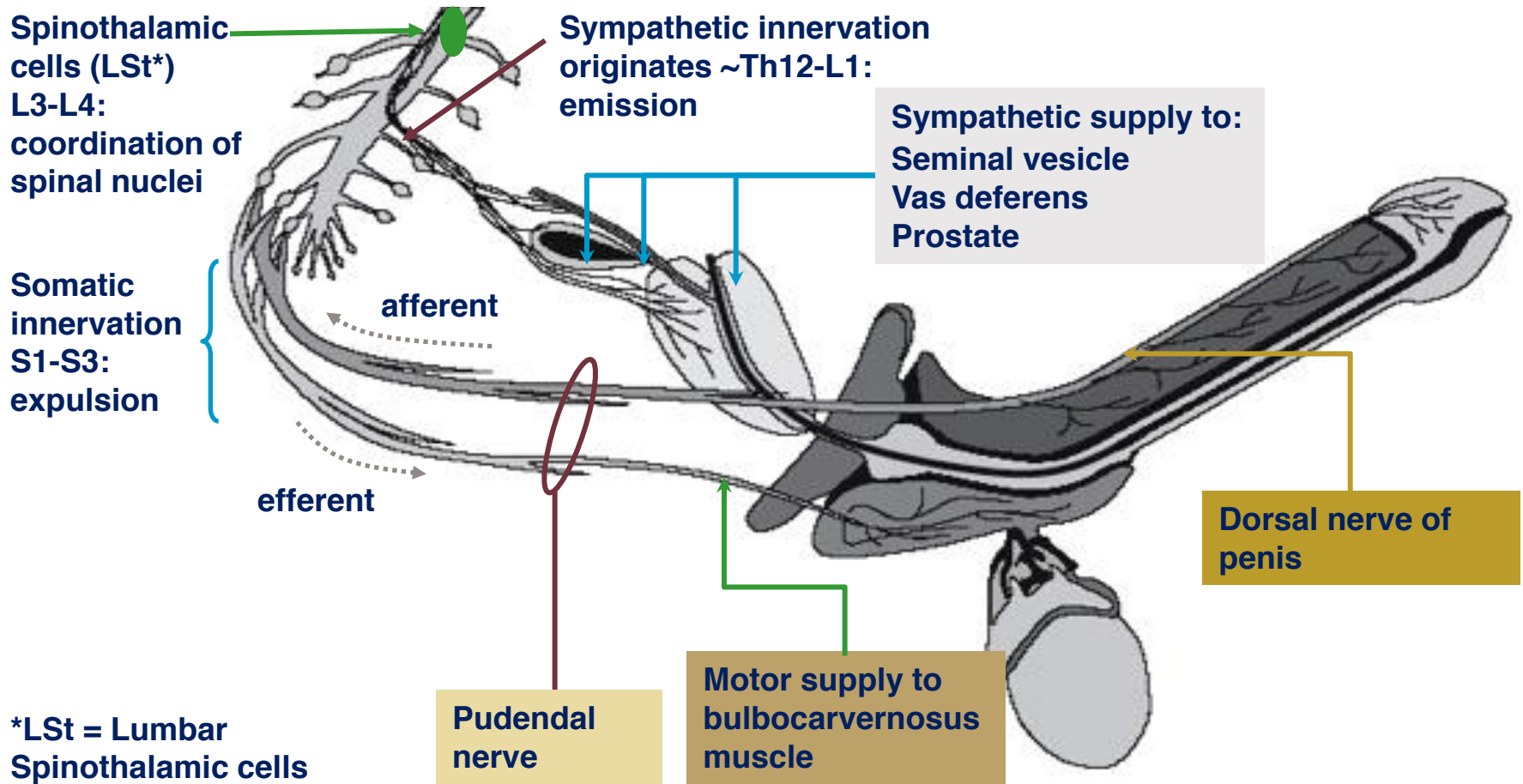
Source: T.Lue et al: Clinical Manual of Sexual Medicine-Sexual Dysfunctions in Me Health Publications Ltd.2004 ISBN 0-9546956-1-5



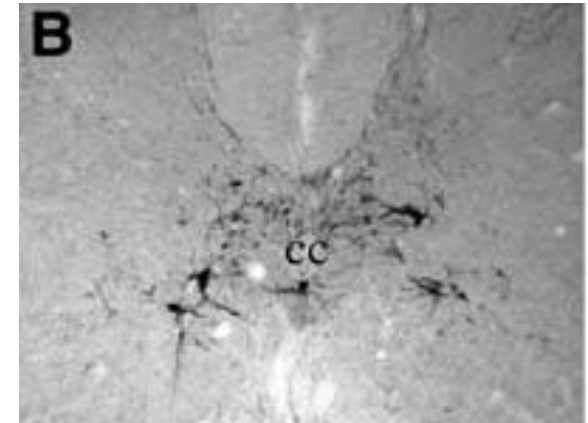
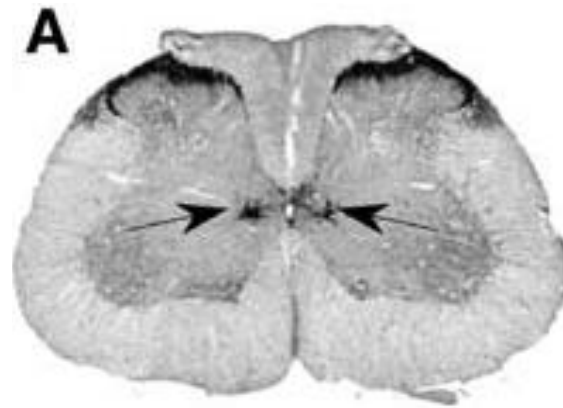
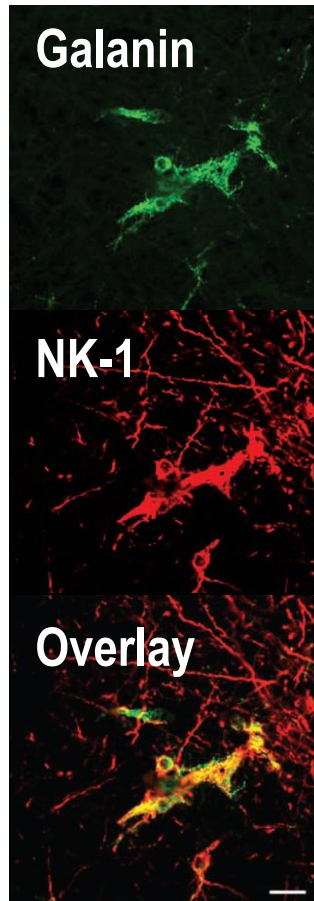
Adapted from Giuliano & Clement (2005) Eur Urol 48(3):408–417



Giuliano & Clement (2006) Eur Urol 50(3):454–466



Adapted from Giuliano & Clement (2005) Eur Urol 48(3):408–417



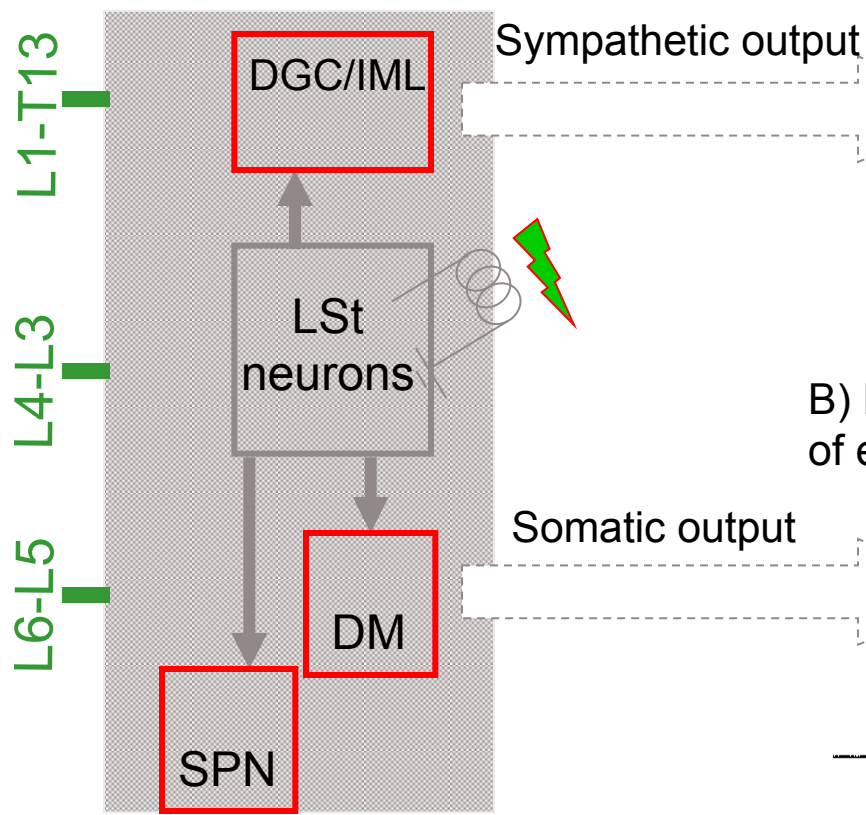
- Integrates the sensory inputs necessary to trigger ejaculation
- Coordinates the sympathetic, parasympathetic and somatic outflow to induce emission and expulsion



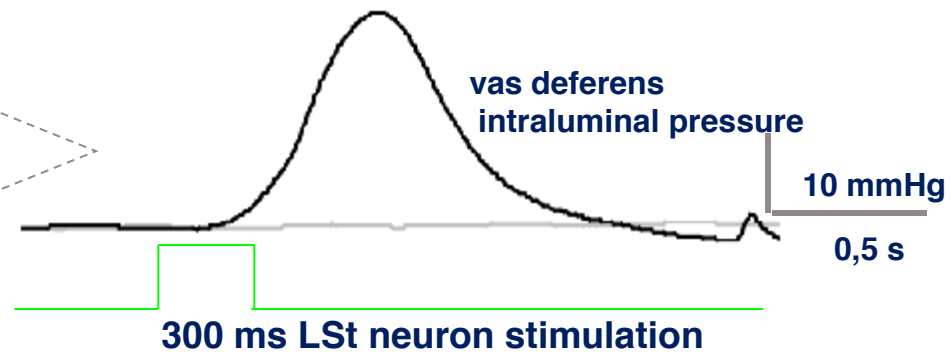
La microstimolazione dei neuroni dell'LSt elicit l'eiaculazione



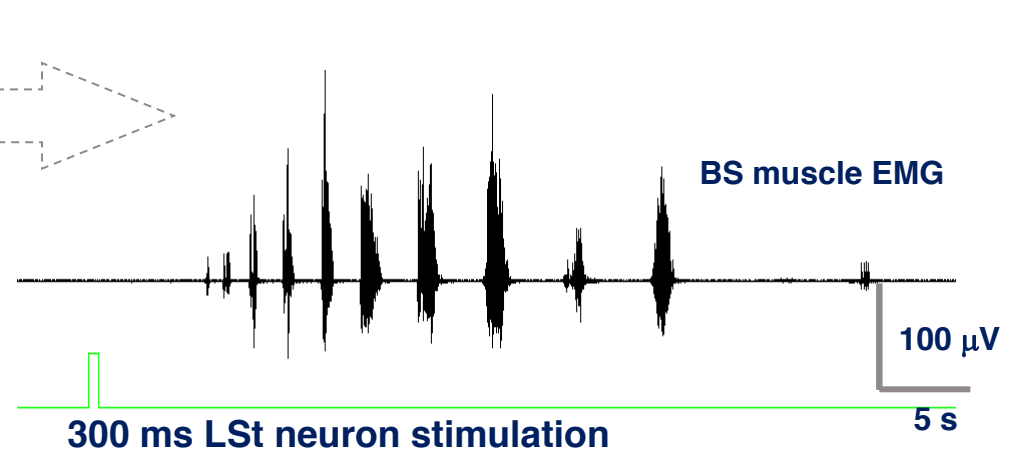
electrical microstimulation of LSt neurons in the spinal cord of anaesthetized rats



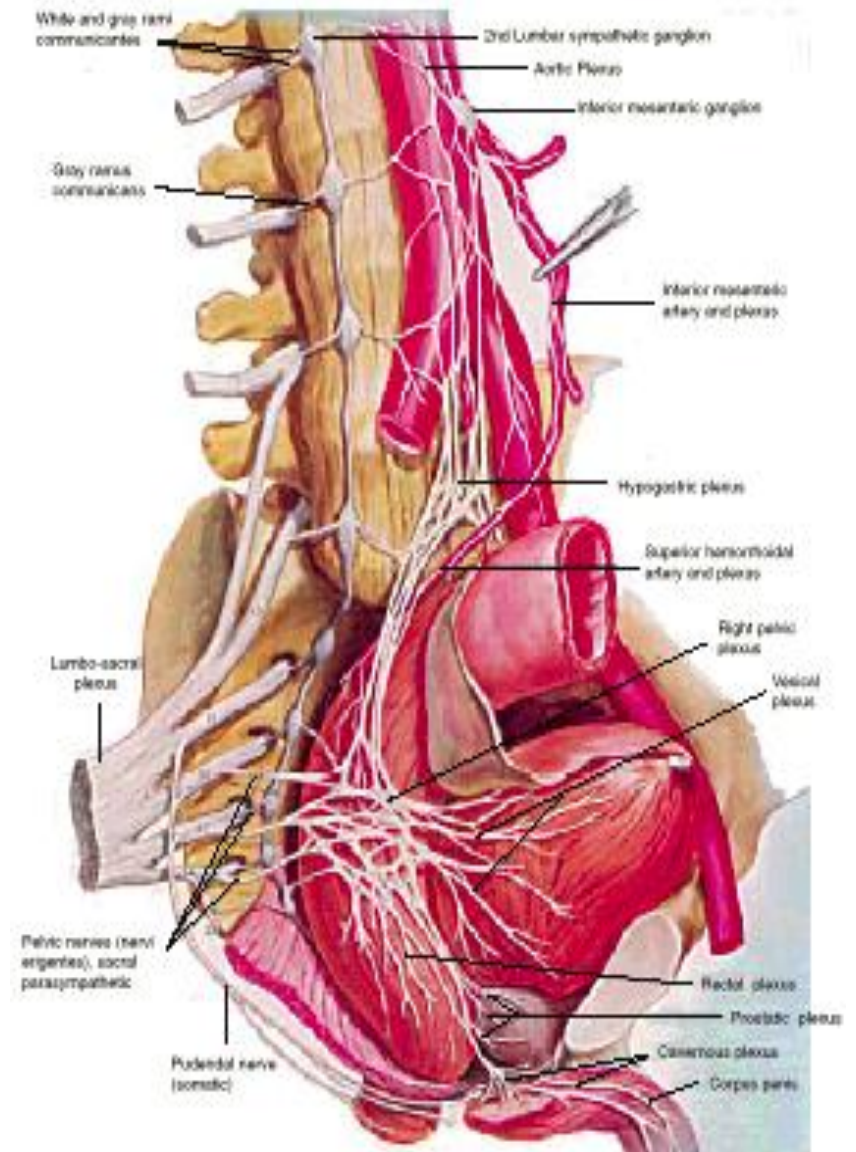
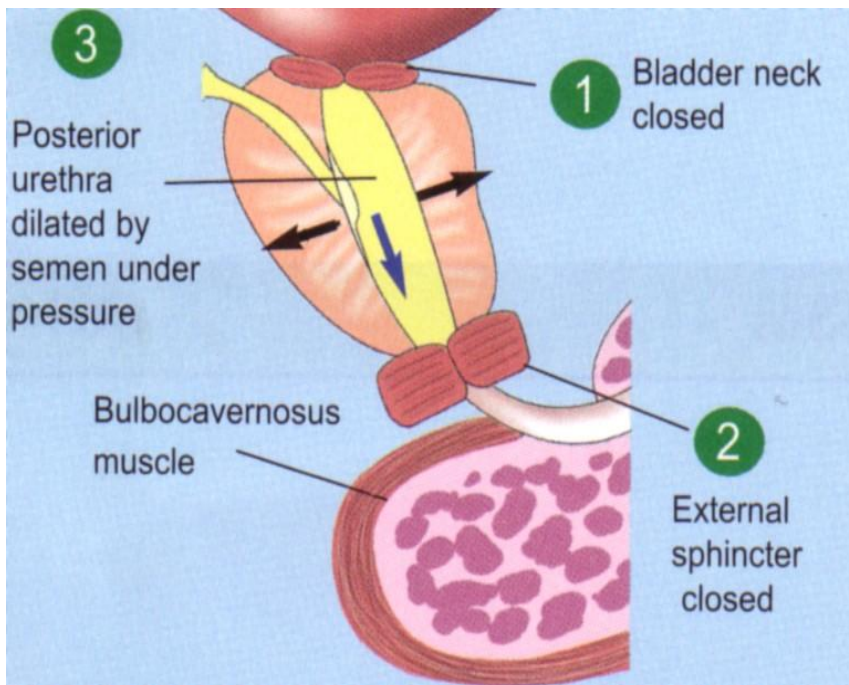
A) Physiological marker of the **emission phase** of ejaculation: vas deferens contraction



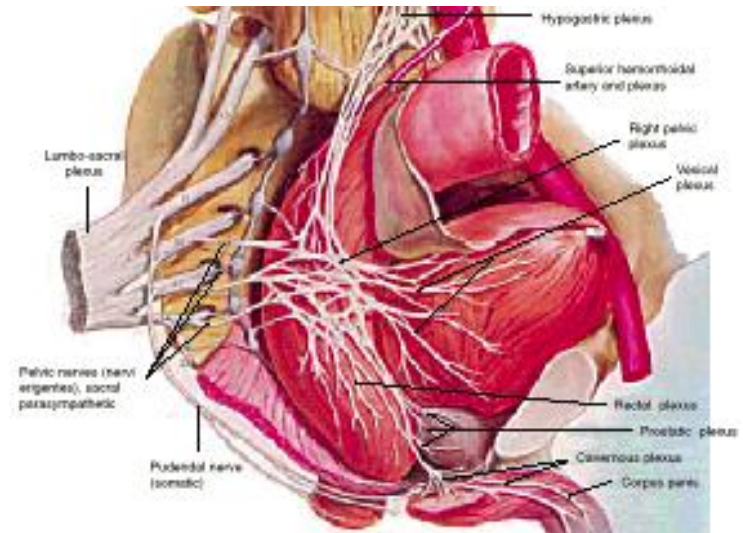
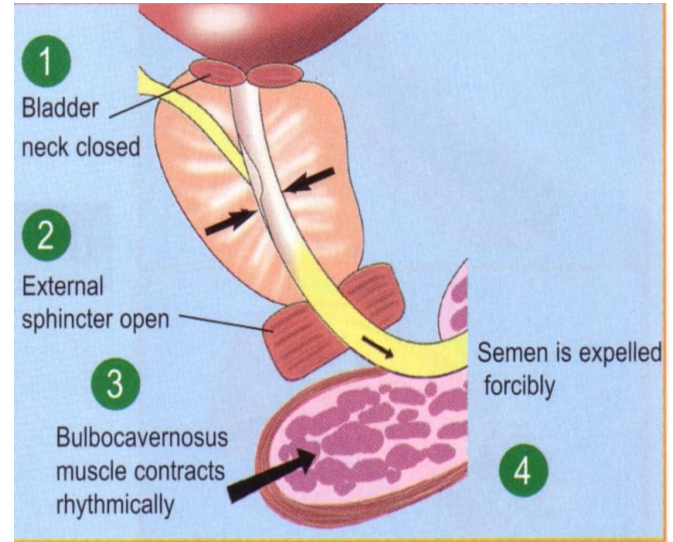
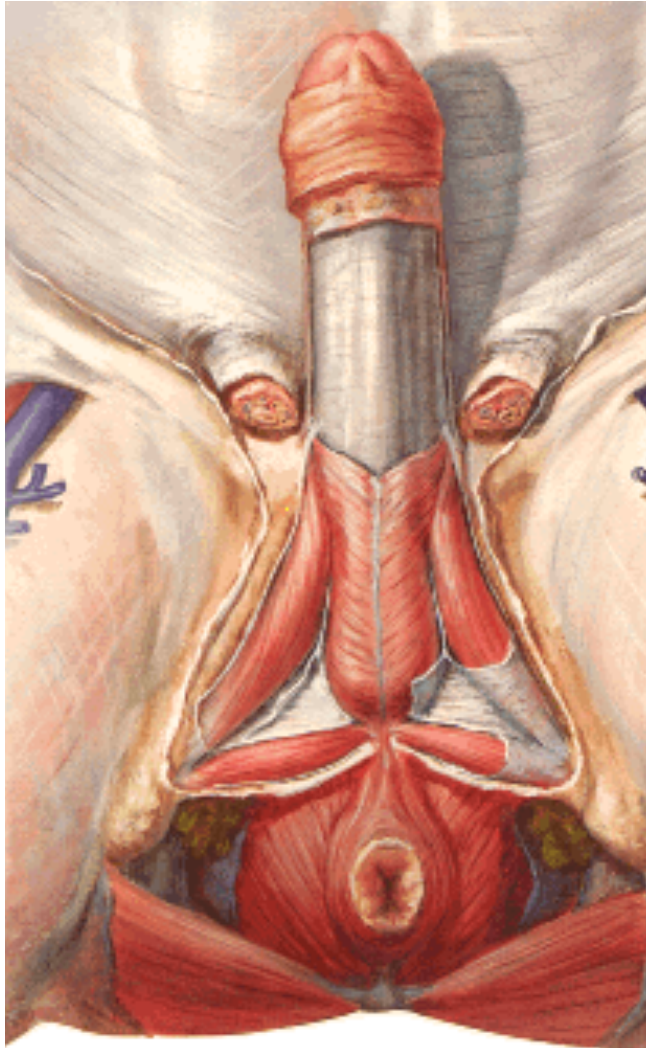
B) Physiological marker of the **expulsion phase** of ejaculation: bulbospongious (BS) muscle activity



Emission

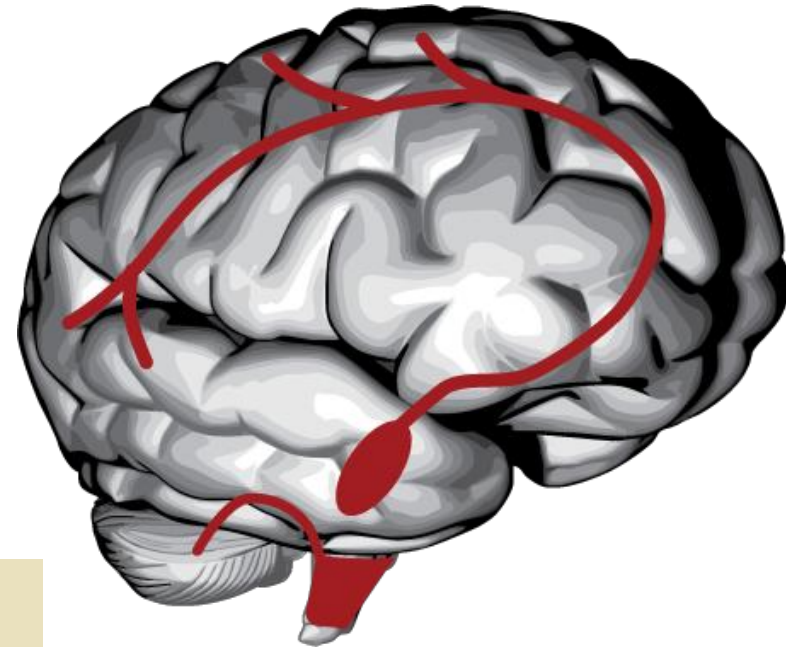


Ejaculation

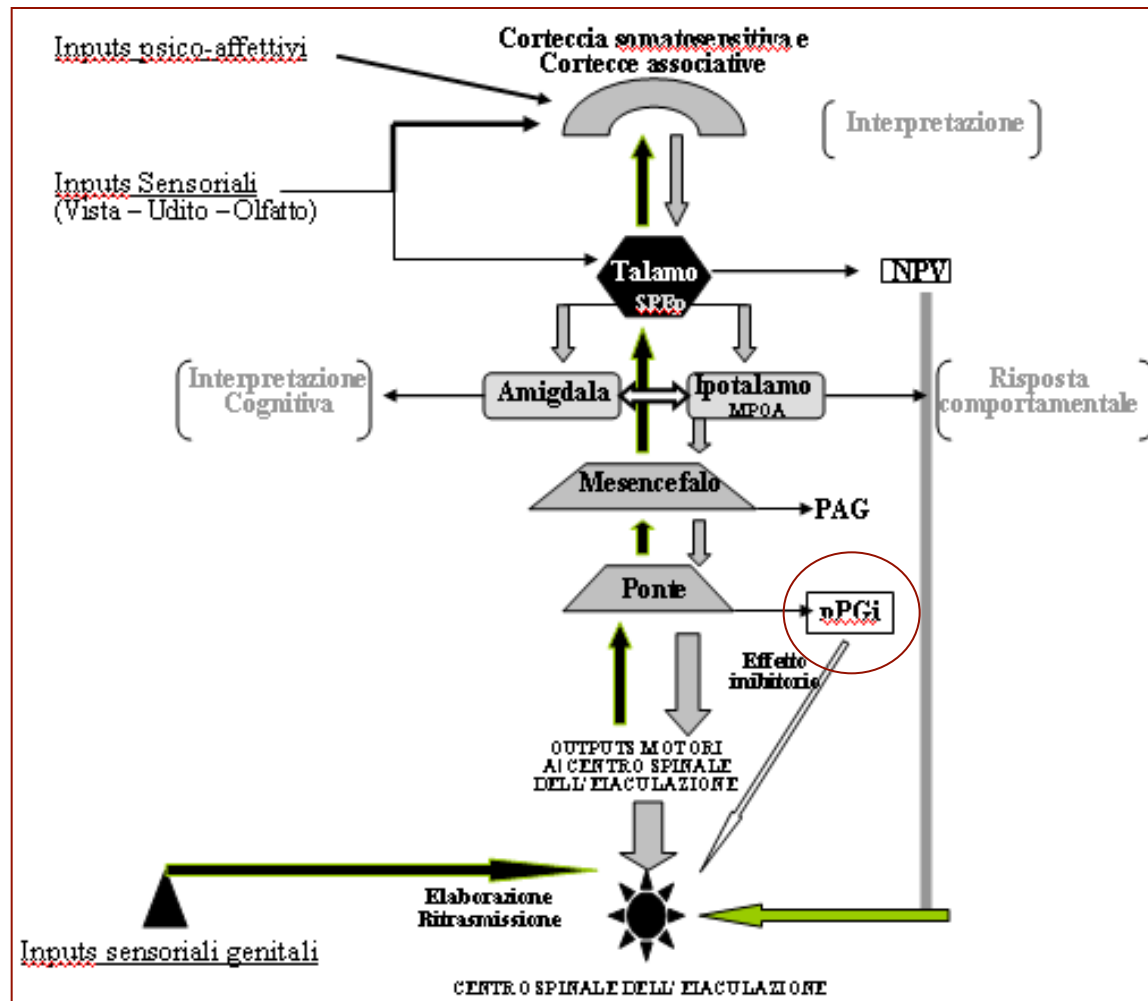


The following neurotransmitters are involved in the processing of emission and ejaculation:

- Serotonin (5-HT)
 - Dopamine (DA)
 - Gamma-aminobutyric acid (GABA)
 - Noradrenalin
- **5-HT (serotonin) is considered to be the key neurotransmitter involved in the processing of ejaculation**
- There are multiple 5-HT receptors in the hypothalamus, brainstem and the spinal cord



Strutture Cerebrali e vie Centrali Putative coinvolte nell'Eiaculazione



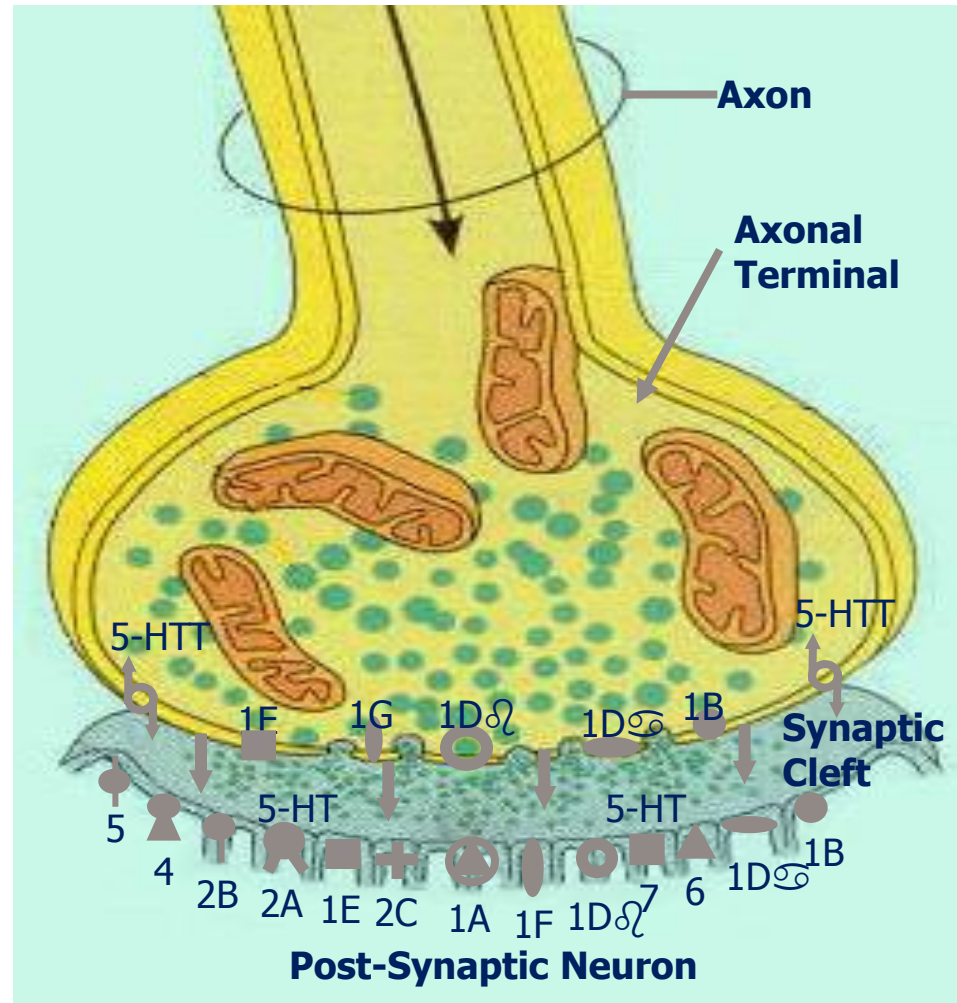
IN GRIGIO: le strutture contenenti auto/eterocettori per la serotonina. **PAG**, sostanza grigia periacqueduttale; **nPGi**, nucleo paragigantocellulare; **PVN**, nucleo talamico paraventricolare; **SPFp**, porzione parvicellulare del talamo subparafasciale.

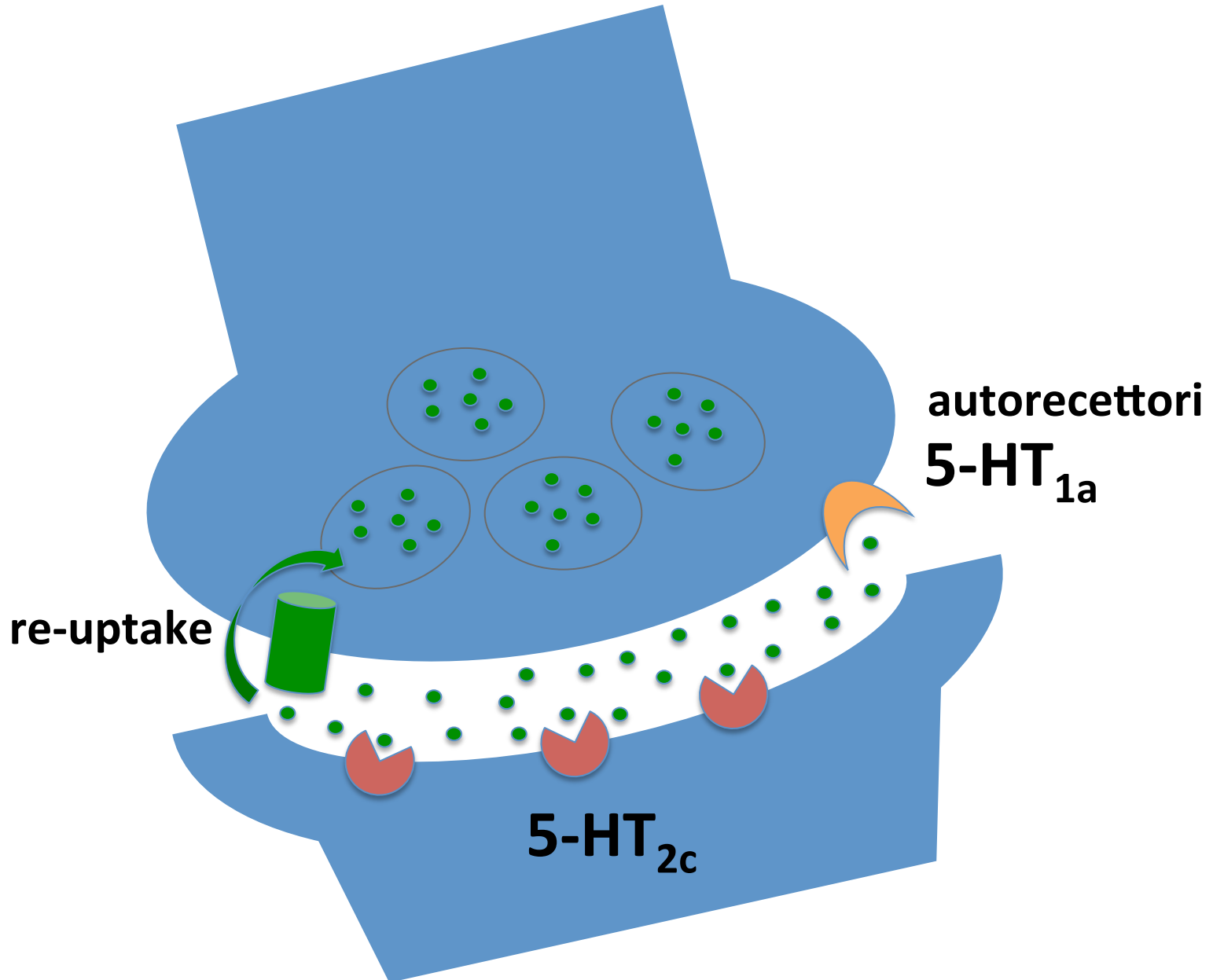
16 different 5-HT receptors

- 5-HT^{1A} 5-HT^{1B} 5-HT^{1D} 5-HT^{2A}
5-HT^{2C} etc

Regulation of 5-HT by

- Somatodendritic autoreceptors
 - 5-HT_{1a} receptors
- Presynaptic autoreceptors
 - 5-HT^{1B} 1D receptors
- 5-HT re-uptake system
 - 5-HT transporters



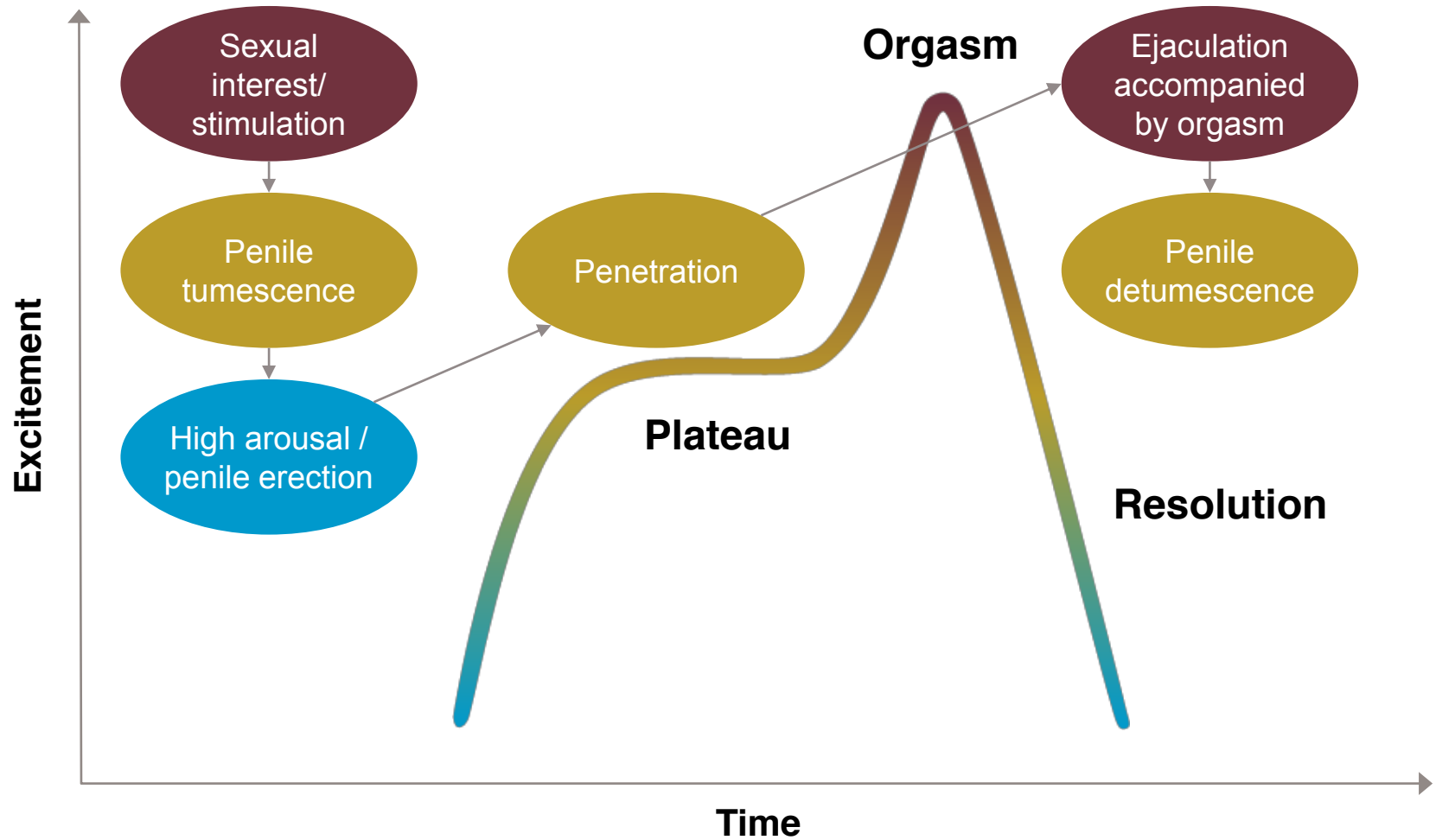


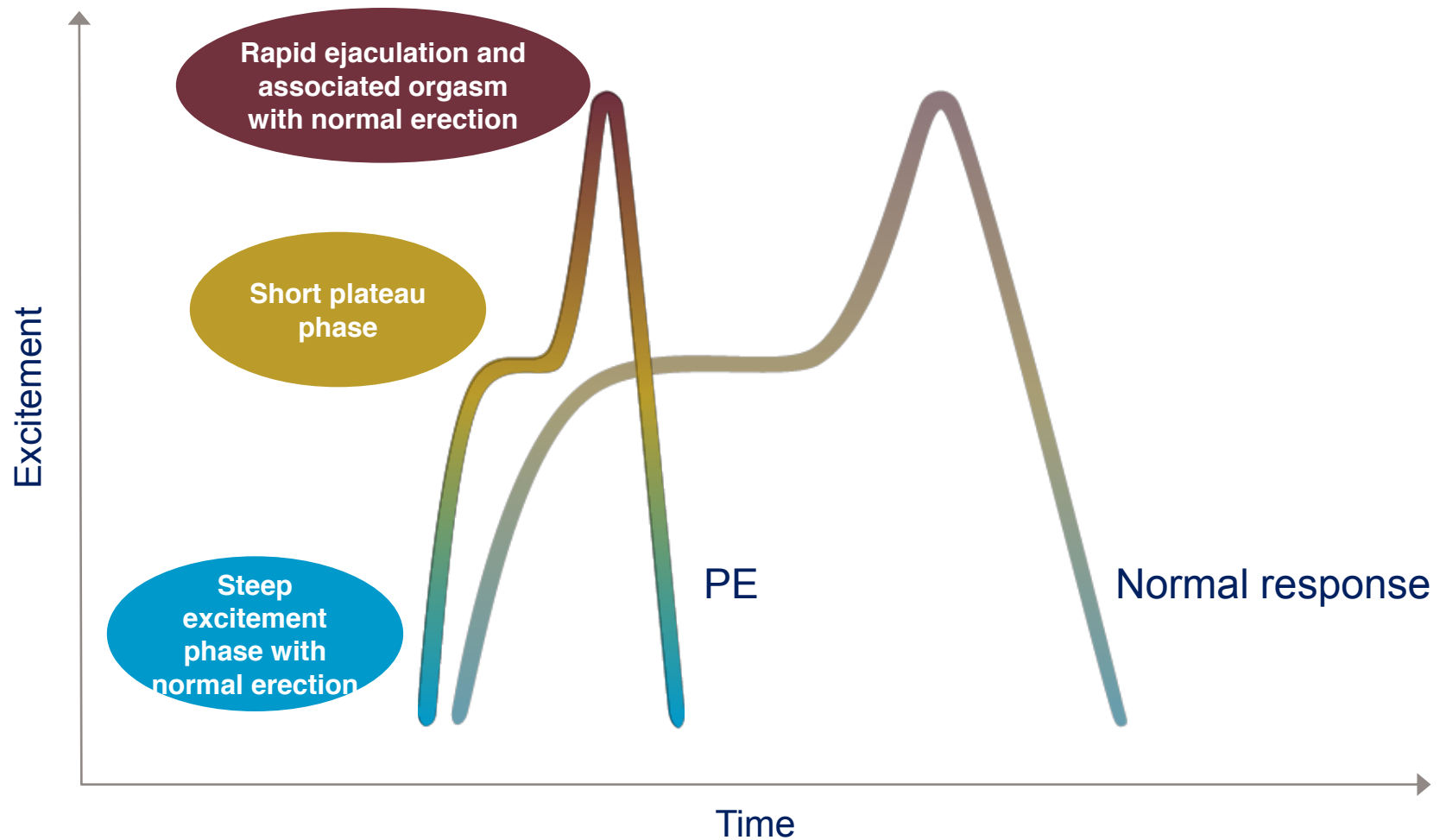


1) **Hypofunction** of 5-HT_{2C} Receptor

and/or

2) **Hyperfunction** of 5-HT_{1A} Receptor





Conclusioni

- L'eiaculazione è un riflesso coordinato da un gruppo di neuroni del midollo spinale chiamato **Generatore Spinale dell'eiaculazione**
- La risposta eiaculatoria è **controllata da centri cerebrali superiori**
- **La serotonina e i circuiti serotoninergici** hanno un **ruolo chiave** nella mediazione dei segnali che regolano l'eiaculazione
- **Un aumento della serotonina nel SNC ritarda l'eiaculazione**



Insieme Contro l'Eiaculazione Precoce

Definizione, Epidemiologia, Classificazione Patogenetica della EP

Con il Patrocinio della Società Italiana di Andrologia



AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION, 2004

EIACULAZIONE CHE AVVIENE PIÙ PRECOCEMENTE DEL VOLUTO, SIA PRIMA CHE DOPO LA PENETRAZIONE CHE CAUSA DISAGIO AD UNO O ENTRAMBI I PARTNER.

WALDINGER ET AL. J. SEX. MED. 2005

UOMINI CON **IELT** (INTRAVAGINAL EJACULATION LATENCY TIME) INFERIORE AL MINUTO HANNO UNA EIACULAZIONE PRECOCE “**DEFINITA**”, MENTRE UOMINI CON IELT TRA 1 MINUTO ED 1 MINUTO E MEZZO HANNO UNA EP “**PROBABILE**”.

INTERNATIONAL STATISTICAL CLASSIFICATION OF DISEASE, 2004

INCAPACITA' DI CONTROLLARE L'EIACULAZIONE IN MODO SUFFICIENTE PER CONSENTIRE AD ENTRAMBI I PARTNER DI AVERE UN RAPPORTO SESSUALE SODDISFACENTE CHE SI MANIFESTA CON LA COMPARSA DELL'EIACULAZIONE PRIMA O SUBITO DOPO L'INIZIO DEL RAPPORTO SESSUALE, O IL MANIFESTARSI DELLA EIACULAZIONE IN ASSENZA DI EREZIONE SUFFICIENTE. IL PROBLEMA NON E' IL RISULTATO DI UNA MANCANZA PROLUNGATA DI ATTIVITA' SESSUALE.

International Society for Sexual Medicine 2008

Eiaculazione che avviene sempre o quasi sempre prima o entro 1 minuto dalla penetrazione vaginale; incapacità a ritardare l'eiaculazione di tutte o quasi le penetrazioni vaginali; conseguenze negative quali disagio, fastidio, ecc.

DSM-IV-TR, 2000

Eiaculazione persistente o ricorrente con minima stimolazione sessuale che avviene prima o poco dopo la penetrazione e, in ogni caso, prima che l'uomo lo desideri.

European Association of Urology, 2001

Incapacità di controllare l'eiaculazione per un lasso di tempo sufficiente prima della penetrazione vaginale.

International Consultation on Urological Diseases, 2004

Persistente o ricorrente eiaculazione conseguente a minima stimolazione, prima durante o poco dopo la penetrazione e prima che l'individuo lo desideri, e nei confronti della quale ha poco o nessun controllo volontario, che causa disagio dell'uomo e della partner.



DEFINIZIONE di EP



EIACULAZIONE PRECOCE PRIMITIVA O CONGENITA

EIACULAZIONE PRECOCE SECONDARIA O ACQUISITA

EIACULAZIONE PRECOCE PRIMITIVA O CONGENITA

- Eiaculazione che avviene entro un minuto dalla penetrazione vaginale
- Incapacità di ritardare l'eiaculazione in tutte le penetrazioni vaginali
- Condizione che ingenera “personal distress”

3 sono le caratteristiche che identificano l'EP:

Ridotta latenza eiaculatoria

Mancanza di controllo

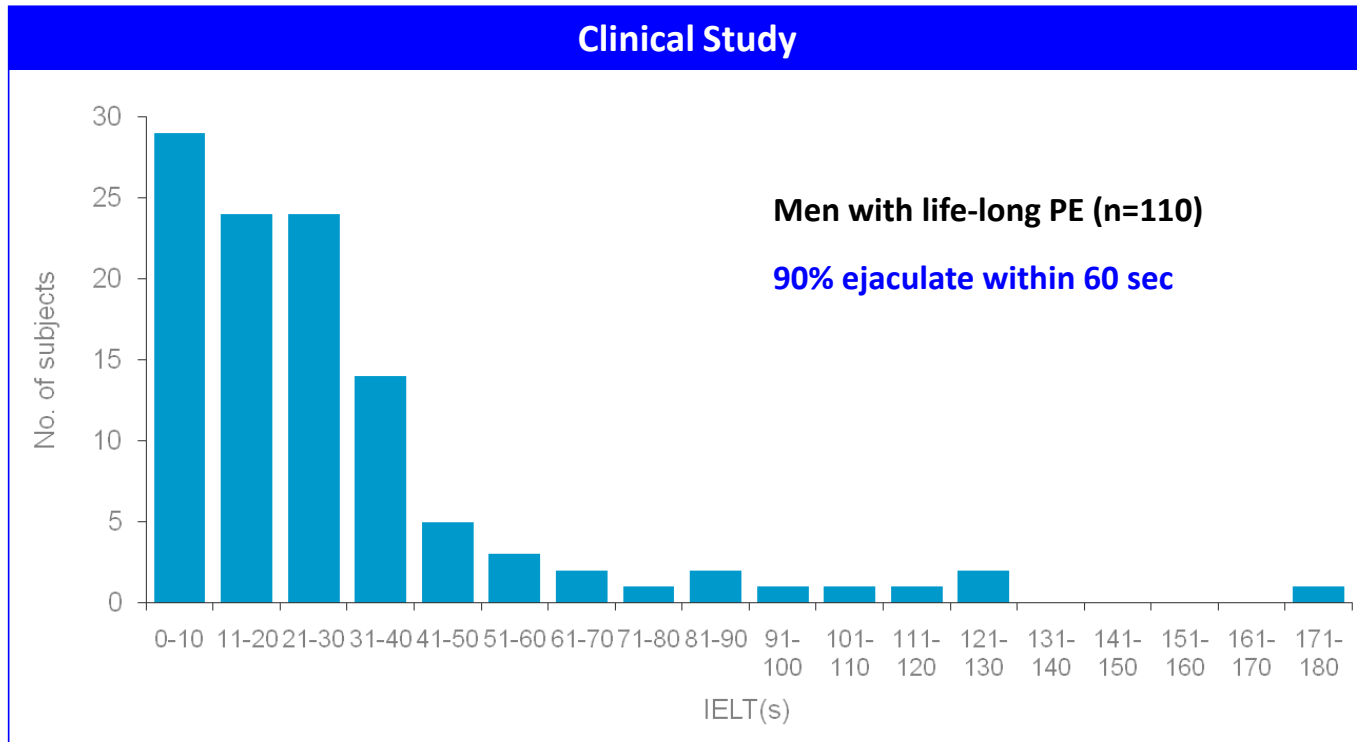
Disagio interpersonale

CG.McMahon, et al.. Ad Hoc Committee for the Definition of Premature Ejaculation. BJU International 2008;102 (3):338

Palmieri A et al. Urol Int. 2012



Intravaginal Ejaculation Latency Times (IELT) in Men Complaining Life-Long Premature Ejaculation



Waldinger M, Hengeveld M, Zwinderman A, Olivier B. An empirical operationali-zation of DSM IV diagnostic criteria for premature ejaculation. Int J Psychiat Clin Pract 1998, 2: 287-293



Perché l' EP è la Disfunzione Sessuale a maggiore prevalenza e le diverse definizioni non contribuiscono a fornire dati precisi?

Complessivamente si ritiene che la prevalenza dell'EP interessa il 20-30% della popolazione maschile.

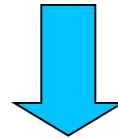
J.S.St Lawrence and S. Madakasira, Int J Psychiatry Med 1992

In Italia l'EP interessa 1 maschio su 5 (20%) di età tra 18 e i 70 aa

Porst H et al. Eur Urol 2007;51((3):816-24
Revicki D et al. Health Qual life Outcomes 2008

Studio PEPA

**Stati Uniti – Germania - Italia
n. 12.133 uomini**



EP 22,7%

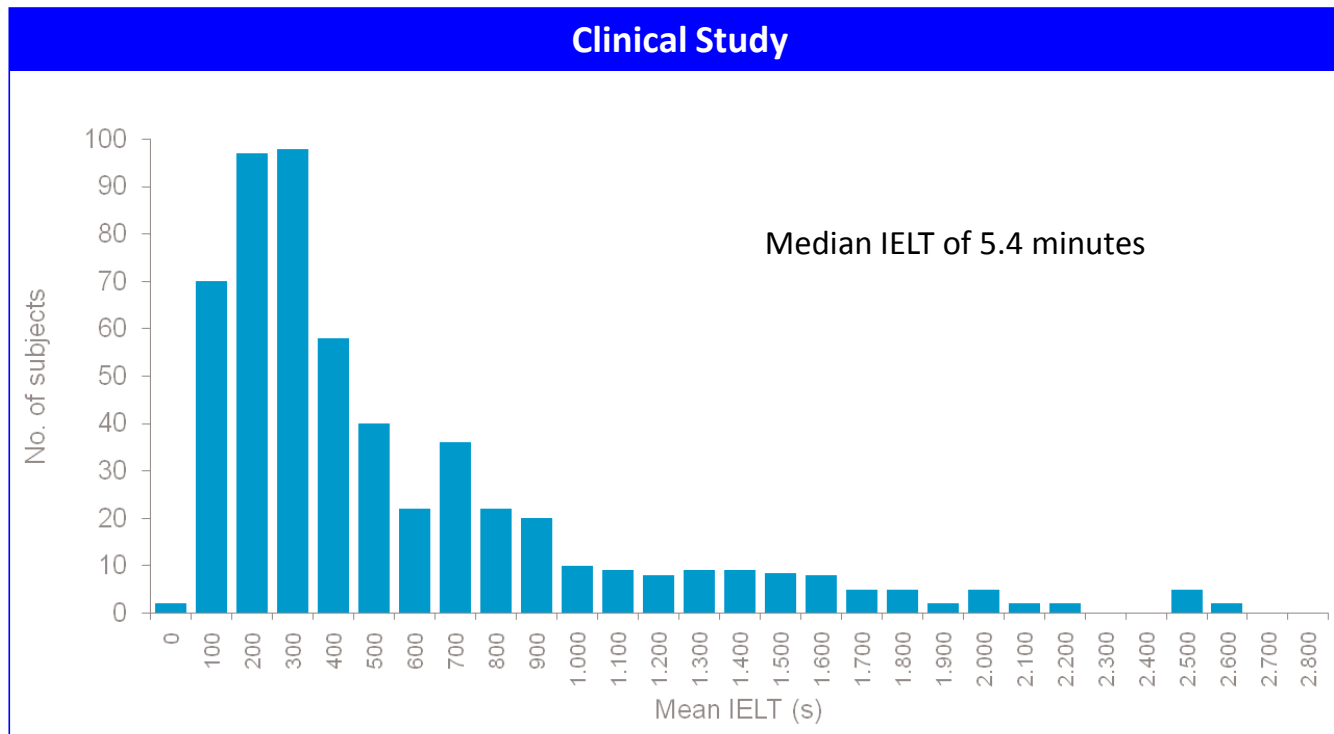
Stati Uniti 24% - Italia 20% - Germania 20,3%

Solo il 9% consulta il medico



Normative IELT data

Unselected "normal" population of 500 heterosexual couples
Stopwatch timing of the intravaginal ejaculatory latency time (IELT)



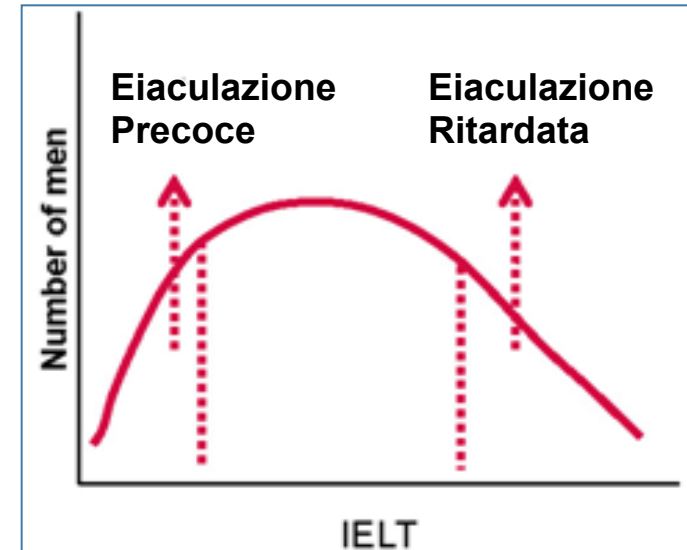
Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer DH, Boolell M A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med.* 2005 Jul;2(4):492-7.

Variabilità nel Comportamento Eiaculatorio

§ L'Eiaculazione Precoce rappresenterebbe una delle varianti biologiche del Tempo di Latenza Eiaculatoria Intravaginale riscontrabili nell'uomo

§ Se accettiamo questa ipotesi, identifichiamo tre tipologie di uomini:

- Con Eiaculazione precoce primitiva* (EPP)
- Con Eiaculazione in un *range* di “normale” tempo di eiaculazione
- Con Eiaculazione Ritardata primitiva*



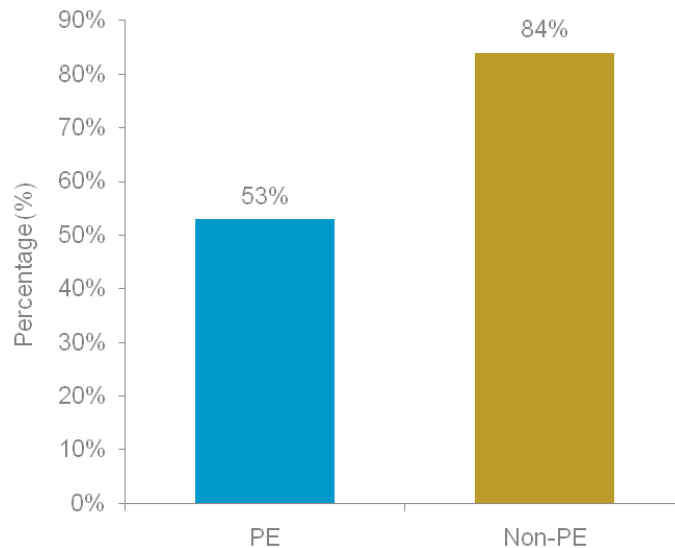
Distribuzione del Tempo di Latenza Eiaculatoria Intravaginale nell'uomo con la distribuzione “Gaussiana” dei due estremi dei disordini eiaculatori

*Primitiva = riferita come presente da tutta la vita



PE Impacts Frequency of Partner Climax

Proportion of subjects reporting partner 'always' or 'frequently' reached orgasm¹



Impact of PE on partner climax exceeds that of ED:

The proportion of men with ED reporting that their partner climaxed ranged from 67% (ED untreated) to 89% ED treated²

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 ,51:816-823

PEPA study: unpublished data-on-file

Impact of PE on the partner

- **Distress** for the partner, and/or the relationship as a whole
 - Mistrust
- **Frustration** and anger
 - Perceived selfishness of the male partner
- Breakdown of **intimacy** between partners



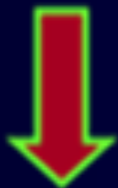
E.P. Primitiva

Cause Psicologiche o Relazionali

S.E. Attkof, *World Urol.* 2005;23:89

U. Hartmann et al., *World Urol.* 2005;23:93

E.P. Secondaria



Situazionale

Cause Biologiche

Urologiche

Iatrogene (farmaci o droghe)

Disendocrine

C. Cocchi et al. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2005;90(12):6472

Neurologiche

PE. Lottman PE. et al. *Sex. Int. J. Imp. Res.* 1998; 10(4):233-7

CAUSE PSICOLOGICHE

ANSIA

ESPERIENZE SESSUALI TRAUMATICHE

EDUCAZIONE RIGIDA, PAURA, CONDIZIONAMENTO

SENSO DI COLPA E STRESS

RAPPORTI SESSUALI NON FREQUENTI

BASSA AUTOSTIMA

DEPRESSIONE

SCARSE TECNICHE DI CONTROLLO DELL'EIACULAZIONE

TIMORE DI PERDERE L'EREZIONE

ANSIA DA PRESTAZIONE, PER LE DIMENSIONI DEL PENE, E PER

ALTRI ASPETTI ESISTENZIALI

CAUSE BIOLOGICHE

PREDISPOSIZIONE GENETICA

IPERSENSIBILITA' DEL GLANDE (riflesso eiaculatorio che insorge precocemente per eccessiva sensibilità cutanea)

- ◆ Colpi GM, et al. **Evoked sacral potentials in subjects with true premature ejaculation.** *Andrologia.*
- ◆ Fanciullacci F, et al. **Cortical evoked potentials in subjects with true premature ejaculation.** *Andrologia.* 1988
- ◆ La Pera G, Nicastro A. **A new treatment for premature ejaculation: the rehabilitation of the pelvic floor.** *J Sex Marital Ther.* 1996
- ◆ Udwadia ZF, et al. **Penile hyperexcitability with recurrent ejaculations as the presenting manifestation of a case of rabies.** *Postgrad Med J.* 1988
- ◆ Xin ZC, et al. **Penile sensitivity in patients with primary premature ejaculation.** *J Urol.* 1996

- ◆ Masood S, et al. **Penile sensitivity and sexual satisfaction after circumcision: are we informing men correctly?** *Urol Int.* 2005
- ◆ Ozcan C, et al. **Auditory event-related potentials in patients with premature ejaculation.** *Urology.* 2001
- ◆ Paick JS, et al. **Penile sensitivity in men with premature ejaculation.** *Int J Impot Res.* 1998
- ◆ Perretti A, et al. **Neurophysiologic evaluation of central-peripheral sensory and motor pudendal pathways in primary premature ejaculation.** *Urology.* 2003
- ◆ Rowland DL, et al. **Penile sensitivity in men with premature ejaculation and erectile dysfunction.** *J Sex Marital Ther.* 1993
- ◆ Vanden Broucke H, et al. M. **Ejaculation latency times and their relationship to penile sensitivity in men with normal sexual function.** *J Urol.* 2007



CAUSE PSICOLOGICHE

ANSIA

ESPERIENZE SESSUALI TRAUMATICHE

EDUCAZIONE RIGIDA, PAURA, CONDIZIONAMENTO

SENSO DI COLPA E STRESS

RAPPORTI SESSUALI NON FREQUENTI

BASSA AUTOSTIMA

DEPRESSIONE

SCARSE TECNICHE DI CONTROLLO DELL'EIACULAZIONE

TIMORE DI PERDERE L'EREZIONE

ANSIA DA PRESTAZIONE, PER LE DIMENSIONI DEL PENE, E PER

ALTRI ASPETTI ESISTENZIALI

Althof S et al, Sexual dysfunctions in men and women;Paris:ed.2004:73-115

Michetti P et al,J Sex Med.2007;17:18-23



CAUSE BIOLOGICHE

IPERTIROIDISMO

Alta prevalenza di EP negli ipertiroidei

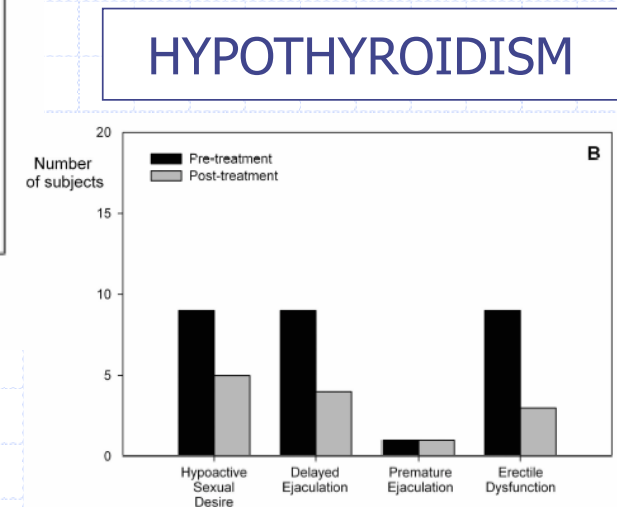
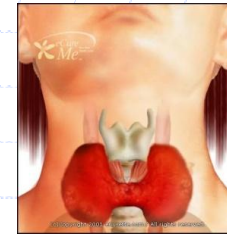
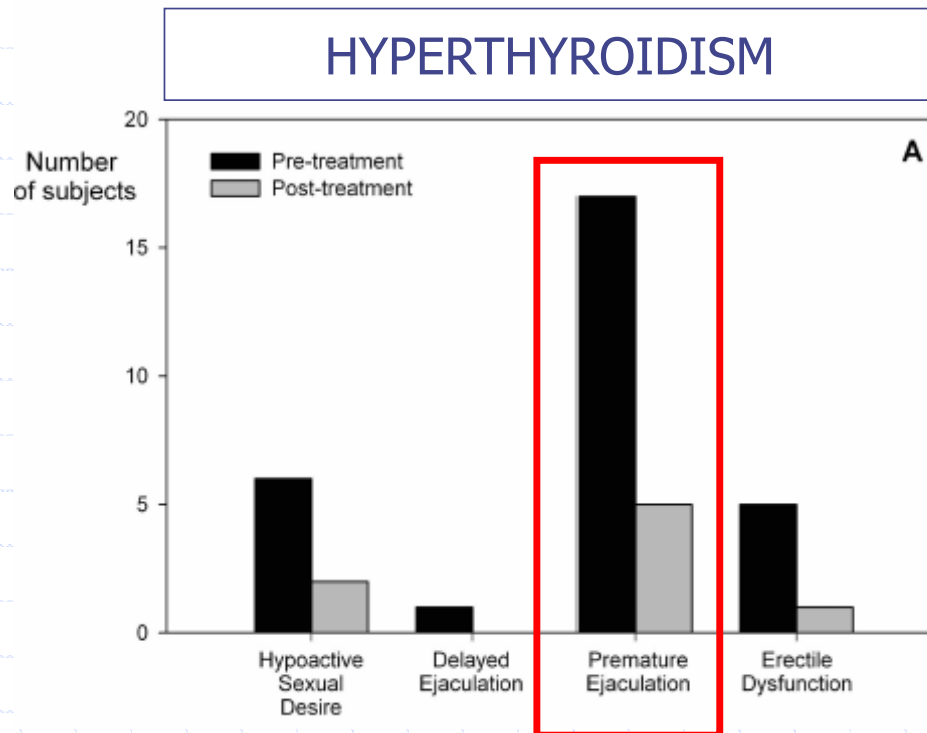
Frequente riscontro di eiaculazione ritardata negli ipotiroidei

Ormoni tiroidei hanno un ruolo nella fisiologia dell'eiaculazione?

Multicenter Study on the Prevalence of Sexual Symptoms in Male Hypo- and Hyperthyroid Patients

Cesare Carani, Andrea M. Isidori, Antonio Granata, Eleonora Carosa, Mario Maggi, Andrea Lenzi, and Emmanuele A. Jannini

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 90(12):0000–0000
Copyright © 2005 by The Endocrine Society





CAUSE BIOLOGICHE

**DISORDINI INFIAMMATORI DEL TRATTO GENITALE(prostatiti e
sindrome da dolore pelvico cronico con incidenza tra il 26% ed il
77%)**

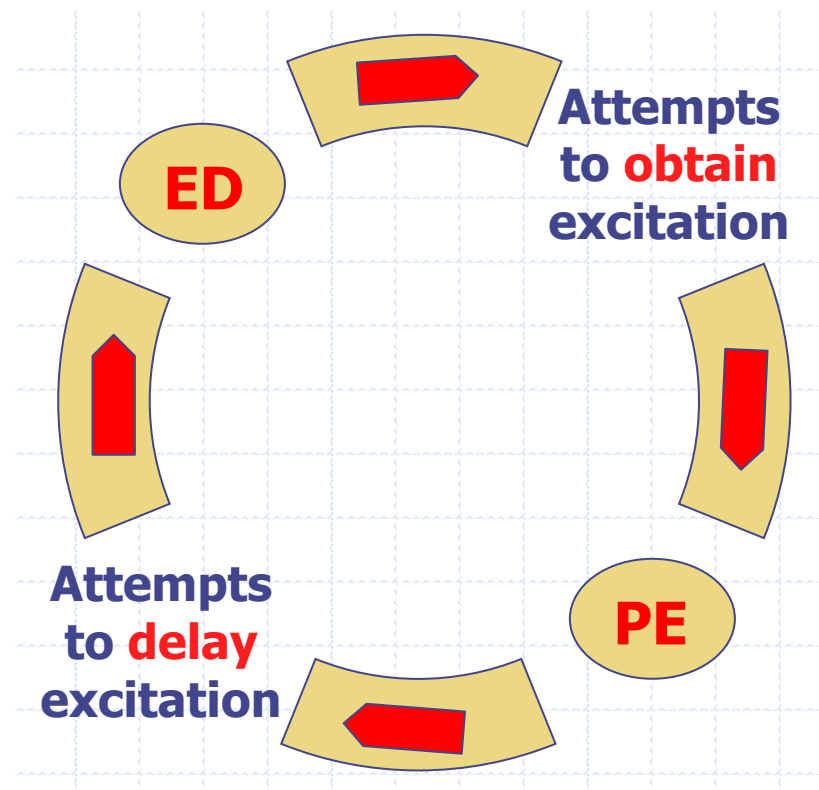
Medical history	With PE (n=2658)	Without PE (n=9900)	Odd ratio	P value
Prostate secretion-phlogosis	403 (15.2%)	871 (8.8%)	1.8 (1.5-2)	<0.0001
Short frenulum	149 (5.6%)	266 (2.7%)	2.2 (1.8-2.8)	<0.0001
Hypospadia	34 (1.3%)	46 (0.8%)	2.5 (1.5-4.1)	0.0003

SIA 1st week of prevention 2001

- Physical examination
- Simple questionnaire

CAUSE BIOLOGICHE

DISFUNZIONE ERETTILE(presente nel 30% circa dei pz con EP)



CAUSE BIOLOGICHE

**SOSPENSIONE DI TERAPIE FARMACOLOGICHE(antidepressivi
raboxetina e citalopram)**

ASTINENZA DA SOSTANZE STUPEFACENTI

Eiaculazione precoce PRIMARIA

Non necessario work up diagnostico

Eiaculazione precoce SECONDARIA

Ricerca le possibili cause:

- Psicologiche
- Endocrinologiche
- Urologiche
- Disfunzione erettile



Insieme Contro l'Eiaculazione Precoce

Cenni sugli Approcci Terapeutici Psico-sessuologici alla EP

Con il Patrocinio della Società Italiana di Andrologia



- fattori psicologici come ad es. l'ansia e la depressione sono associate ai disturbi sessuali
- fino a pochi anni fa c'erano a disposizione poche terapie testate e ben tollerate
- l'approccio psicoterapico e comportamentale si è dimostrato d'aiuto per alleviare la disfunzione

- il trattamento è specifico per il problema
- non è dannoso né doloroso
- non ci sono effetti collaterali
- incoraggia la coppia ad una aperta comunicazione sulla sessualità, in grado di portare ad una relazione sessuale più soddisfacente

Table 9: Level of Evidence - Psychotherapy for Premature Ejaculation

Author/s	Study Type	Level Of Evidence
Lowe JC, Mikulas WL. [205]	Self Administered Written Program	3
Golden JS, Price S et al. [206]	Sex Therapy	3
Zeiss RA, Christensen A et al.[207]	Squeeze Technique + sensate focus	3
Trudel G, Proulx, S.[208]	Self Administered Written Program	3
De Carufel F, Trudel G.[209]	Functional Sexological Rx + CBT	2
Tang W, Ma L et al.[212]	CBT + Sildenafil	3
Li P, Zhu G et al.[211]	CBT + Clomipramine vs. CBT	3
Yuan P, Dai J et al.[210]	CBT + citalopram vs. CBT or citalopram	3
Andel-Hamid IA, El-Naggar EA et al.[213]	CBT vs. sildenafil, clomipramine, paroxetine or sertraline	3

Ci sono scarse evidenze sull'efficacia della terapia psico-sessuologica nel trattamento dell'EP

§ **Tecnica dello stop/start** (*Semans, 1956*)

§ **Tecnica dello stop/start modificata** (*Kaplan, 1974 - Lo Piccolo, 1978*)



§ **Tecnica dello squeeze** (*Master e Johnson, 1970*)

pressione alla cima e alla base del pene, non appena si sente che sta arrivando il momento dell'orgasmo.

§ **Biblio-terapia** (*Trudel e Proulx, 1978*)

§ Educazione sessuale

§ Terapia di gruppo



- time-consuming
- costi
- richiede la collaborazione della partner
- i risultati non sono immediati
- efficacia non ben documentata

AIUTANO IL SOGGETTO E LA COPPIA A:

- imparare tecniche per controllare/ritardare l'eiaculazione
- ottenere fiducia nelle loro performances sessuali
- ridurre l'ansia da prestazione
- modificare rigidi repertori sessuali
- superare alcune "barriere" nell'intimità
- risolvere problemi interpersonali che precipitano e mantengono la disfunzione
- migliorare la comunicazione
- fare i conti con i sentimenti che interferiscono sulla funzione sessuale



Insieme Contro l'Eiaculazione Precoce

Terapie Farmacologiche off label sintomatiche on demand della EP

Con il Patrocinio della Società Italiana di Andrologia





Quando ancora non esisteva un farmaco approvato e registrato per il trattamento dell'eiaculazione precoce (Dapoxetina™ - Priligy®), alcuni farmaci, registrati per il trattamento di altre patologie, che avevano mostrato una variabile **efficacia sintomatica** sulla E.P. erano utilizzati “*off label*”, previa corretta **informazione al Paziente**.



a) Trattamento “*on demand*” con
Anestetici di Contatto

Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): a novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation

Wallace W. Dinsmore¹, Geoffrey Hackett¹, David Goldmeier², Marcel Waldinger³, John Dean⁴, Patrick Wright⁵, Michael Callander⁶, Kevan Wyllie⁷, Claire Novak⁸, Charlotte Keywood⁸, Patricia Heath⁸, Michael Wyllie^{8,*}

Issue



BJU International
Volume 99, Issue 2, pages
369–375, February 2007

E' efficace quando l'EP

è secondaria ad

ipersensibilità del glande

ANESTETICI TOPICI LOCALI come **lidocaina** e/o **prilocaina** in **crema, gel o spray** (**Promescent®** G&H Brands e **Lovelong®** Themis Medicare // 2-5 gr prima del rapporto mantenuti per 10'-20')

SVANTAGGI

§ Possibilità di DE da perdita delle sensazioni somatiche glandulari

§ Rischio di reazioni allergiche

§ Se il farmaco non è accuratamente rimosso con lavaggio (o non si usa il *condom*), è possibile il suo assorbimento transvaginale, con DSF da perdita della sensibilità vulvo-vaginale

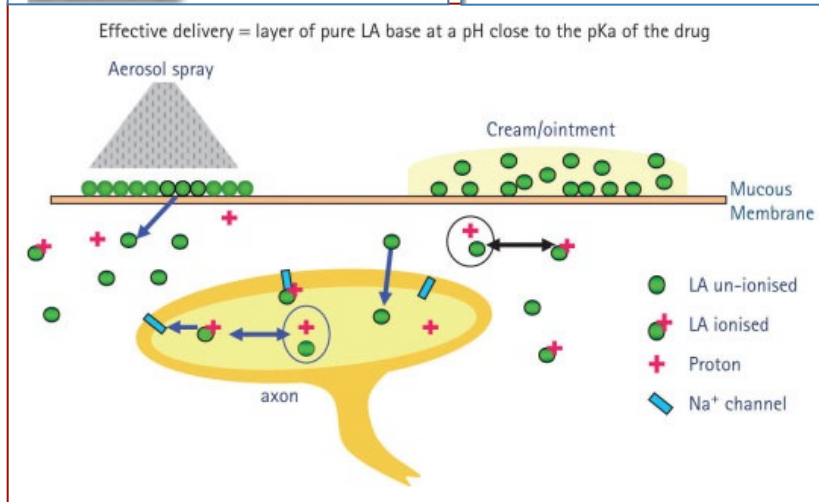
Wyllie MG, Hellstrom WJ. BJU Int. 2011



BJU International
Volume 103, Issue 7, pages
940–949, April 2009

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, multicentre, double-blind, placebo-controlled study

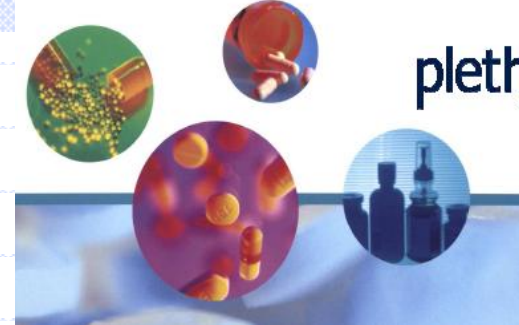
W. Wallace Dinsmore, Michael G. Wyllie



Lo **spray** contiene anestetici non ionizzati, mentre le **creme** contengono una miscela di forme ionizzate e non ionizzate. Le **forme non ionizzate penetrano meglio** pelle e mucose

L'inibizione locale della **conduzione nervosa** si verifica per riduzione della permeabilità delle membrane neuronali agli **ioni Na⁺**, il cui passaggio è necessario per la trasmissione degli **impulsi nervosi**

Morales A, et al.. BJU Int 2007; 100: 493–501



TEMPE

- ◆ PSD502 is a metered dose spray that delivers a **eutectic mixture of lidocaine and prilocaine**.
- ◆ Each actuation dispenses 7.5 mg lidocaine and 2.5 mg prilocaine. The spray provides a concentrated film of local anaesthetic base, and the **oily** nature of the eutectic mixture ensures good residency at the site of application.
- ◆ By providing **local anaesthesia of the glans penis**, the PSD502 spray is expected to prolong IELT, thereby providing a pharmacological treatment for PE.

Dinsmore WW, Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): a novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating PE.

BJU Int. 2007 Feb;99(2):369-75.



emla 5%

5 g cream

AstraZeneca

LOT

NA 5097

d) Assunzione “*on demand*” di
CLOMIPRAMINA

Triciclico ad effetto Serotoninergico (**NON E' UN SSRI**) Agisce inibendo il sistema di trasporto di 5-HT

Clomipramina (Anafranil®) (20 - 40 mg) può ritardare l'eiaculazione se assunta *on demand* 4-6 ore prima del rapporto), incrementando lo IELT fino a 4 volte

M D Waldinger In: Eur Urol Review 2008:102-105

Questo effetto potrebbe essere mediato in parte da meccanismi periferici

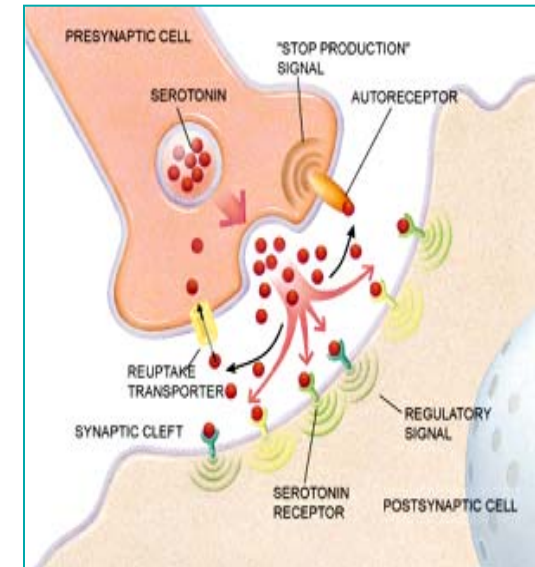
F. Giuliano, Trends in Neurosciences 2007; 30(2):79-84

Clomipramina inibisce la contrazione dei dotti deferenti

K.K. Seo et al., J. Urol. 2001; 165: 2110-2114

Clomipramina presenta proprietà simpaticolitiche oltre che serotoninergiche

M D Waldinger In: Eur Urol Review 2008:102-105



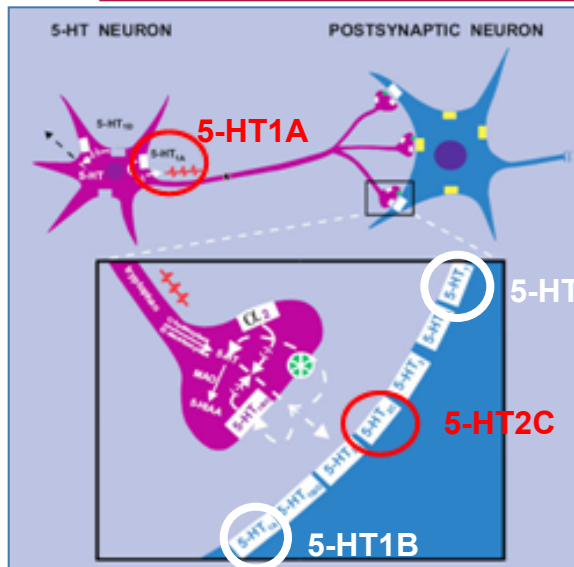
c) Assunzione cronica di SSRi long-acting

- Paroxetina 10-40 mg
- Sertralina 50-200 mg
- Fluoxetina 20-40 mg
- Citalopram 20-40 mg

Il sistema centrale 5HT-mediato esercita un **effetto inibitorio** anche sul controllo neuronale del **comportamento sessuale** del maschio e, in particolare, sull'eiaculazione.

QUINDI: Agenti che aumentino la trasmissione di 5-HT (es. SSRI) incrementano questo effetto.

LA 5-HT AGISCE PER ATTIVAZIONE DI SPECIFICI RECETTORI (15 sottotipi di recettori 5-HT raggruppati in 7 classi maggiori)



Attivazione recettori
post-sinaptici **5-HT2C**



Ritarda l'eiaculazione

Attivazione autorecettori
pre-sinaptici **5-HT1A**
inibendo la secrezione
di serotonina



Facilita l'eiaculazione

M.D. Waldinger and B. Olivier. Curr Opin Investig Drugs 2004; 5:743-747

Questi recettori sono presenti nei Centri Superiori del SNC, nel Centro Spinale dell'eiaculazione, nei deferenti e nelle vescicole seminali

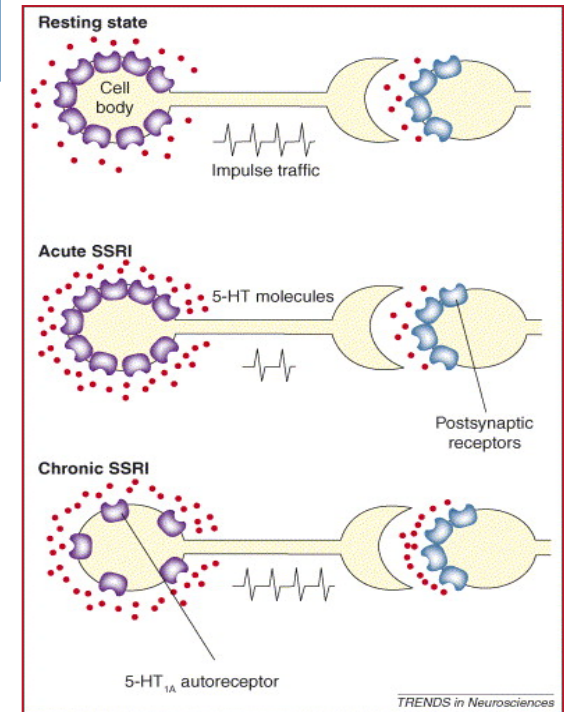
F. Giuliano. Trends in Neurosciences 2007; 30(2):79-84

A Assunzione Acuta di SSRI convenzionali (L-A)

§ Il blocco della rimozione dalla fessura sinaptica di 5-HT ottenuto con la somministrazione acuta di SSRIs, aumenta la serotonina nella fessura sinaptica stessa e attiva i recettori post-sinaptici 5-HT_{2C}

§ Ma l'aumento di 5-HT porta anche all'attivazione degli autorecettori presinaptici 5-HT_{1A} che innescano un processo di feedback negativo che riduce l'attivazione cellulare dei neuroni serotoninergici ribilanciando il sistema

B. Olivier et al., *Int. Clin. Psychopharmac.* 1998 13 (Suppl. 6), S9 -S14



B Assunzione Cronica di SSRI convenzionali (L-A)

Determinerebbe un notevole aumento della neuro-trasmissione serotoninergica a causa di alcuni processi di adattamento che possono comprendere la downregulation e la desensibilizzazione degli autorecettori 5-HT_{1A}

De Jong TR, et al. *J Sex Med* 2007;4:14–28

A breve termine (1-3 settimane)

- **Astenia**
- **Nausea, perdita di feci**
- **Sudorazione**
- **Disfunzione erettile**
- **Riduzione della libido**

A lungo termine

- **Aumento del peso corporeo**
- **Sviluppo diabete tipo 2**
- **Sindrome da sospensione di SSRI**

c) Assunzione “*on demand*” di
SSRi

e) Assunzione “*on demand*” di
TRAMADOLO

Analgesico narcotico, agonista ad azione centrale dei recettori μ -oppioidi

Modalità azione su EP  **Non completamente nota.**

In modelli animali, **inibisce la ricaptazione di NA e serotonina**, oltre ad avere azione antinocicettiva sui recettori μ oppioidi

Urol Int. 2013;91(2):197-205. doi: 10.1159/000348826. Epub 2013 Jun 6.

Role of tramadol in premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis.

Yang L, Qian S, Liu H, Liu L, Pu C, Han P, Wei Q.

Department of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China.

- **5 trial, 715 pz (qualità?)**
- **Tramadolo on-demand aumenta significativamente IELT**
- **Considerare effetti collaterali**
- **uso cronico: dipendenza?**

Evaluation of Tramadol on Demand Vs. Daily Paroxetine as a Long-Term Treatment of Lifelong Premature Ejaculation

Moheiddin Alghobary MD^{1,2}, Youssef El-Bayoumy MD¹, Yosry Mostafa MD¹, El-Hassanin Mohamed Mahmoud MD², Mostafa Amr MD²

Article first published online: 30 MAR 2010

DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01789.x

© 2010 International Society for Sexual Medicine

Issue



The Journal of Sexual
Medicine
Volume 7, Issue 8, pages
2860–2867, August 2010

MISURE DI OUTCOME:
- IELT

RISULTATI con **TRAMADOLO** e **PAROXETINA**

§ **ENTRAMBI** allungano lo **IELT** dopo 6 settimane (meglio la **PAROXETINA**)

§ **TRAMADOLO**: migliora **IELT** dopo 6 settimane, ma non dopo 12 settimane

§ **PAROXETINA**: migliora **IELT** dopo 6 sett. e, ulteriormente, dopo 12 sett.

(p <0,05)

Moheiddin M, et al. *J Sex Med* 2010;7(8):2860-2867

CONCLUSIONI

- **PAROXETINA *daily*** è più efficace di **TRAMADOLO *on-demand*** sulla EPP
- **TRAMADOLO** non è raccomandato come trattamento a lungo termine della EPP.



LIMITI delle terapie “off label”



I Paz. sono spesso riluttanti ad assumere **farmaci off label** per un **lungo periodo di tempo**, per trattare l'E.P.

In particolare, la maggior parte dei Pazienti considera il rischio di eventi avversi, legati all'uso di **antidepressivi**, tollerabile per alleviare la depressione ma meno accettabile per trattare la E.P.

F. Giuliano, Trends in Neurosciences 2007; 30(2):79-84

POSSIAMO CONSIDERARE **ETICA** LA SOMMINISTRAZIONE QUOTIDIANA **CRONICA** DI FARMACI NEUROLOGICI NON “SHORT-ACTING”, PER IL TRATTAMENTO **SOLO SINTOMATICO** DELLA E.P.P. ?

Possibili questioni **MEDICO-LEGALI** circa l'opportunità di una somministrazione **off label** di prima scelta, quando sul mercato sia disponibile **DAPOXETINA**, ufficialmente **approvata per l'EP**