FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANUARI 2022

Focus

SSRI's bij premature ejaculatie

Een *Cochrane review* van RCT's concludeert dat SSRI's werkzamer zijn dan placebo bij premature ejaculatie maar meer kans op uitval geven door ongewenste effecten. De resultaten hebben uitsluitend betrekking op een geselecteerde populatie van mannen met levenslange (primaire) premature ejaculatie (d.w.z. aanwezig sedert de eerste seksuele contacten). De methodologische tekortkomingen van de beschikbare studies, de korte opvolgingsduur en het feit dat er geen vergelijkende analyse uitgevoerd is met andere behandelingen, beperken de bruikbaarheid van deze *Cochrane review* voor de klinische praktijk.

- Van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI) is gekend dat ze een verminderd libido of erectiele disfunctie kunnen veroorzaken. Deze ongewenste effecten worden in het geval van premature ejaculatie bewust ingezet om de ejaculatie uit te stellen.
- In de Folia van januari 2019 wezen we er reeds op de twijfelachtige risico-batenverhouding van dapoxetine, het enige SSRI waarvoor premature ejaculatie bij volwassen mannen vermeld wordt als indicatie in de Belgische SKP. Dapoxetine mag alleen worden toegediend als 'indien nodig'-behandeling ("*on demand*"), ongeveer 1 à 3 uur voor de verwachte seksuele activiteit[1]. De ongewenste effecten zijn deze van de SSRI's (o.a. nausea, diarree, hoofdpijn, agitatie, duizeligheid, zie Repertorium, hoofdstuk 10.3.1.1), met daarnaast een dosis-afhankelijk risico van orthostatische hypotensie en syncope.
- Een nieuwe *Cochrane review* van placebogecontroleerde RCT's[2] onderzoekt de werkzaamheid en veiligheid van SSRI's (dagelijkse inname of indien nodig) bij volwassen mannen die reeds levenslang last hebben van premature ejaculatie zonder organische oorzaak (*lifelong* of primaire premature ejaculatie). Studies bij mannen met later verworven premature ejaculatie (*acquired* of secundaire premature ejaculatie) werden niet geïncludeerd.

Resultaten *Cochrane review*

- De auteurs kozen de subjectieve verbetering en tevredenheid van de patiënt als primaire eindpunten voor de meta-analyse over **werkzaamheid**. Zeer weinig studies rapporteerden echter deze eindpunten. De resultaten van de meta-analyse hebben grotendeels betrekking op dapoxetine (studieduur meestal 12 weken). SSRI's bleken werkzamer dan placebo voor de primaire eindpunten 'verbetering volgens het oordeel van de man' (RR 1,92; *moderate-certainty evidence*) en 'tevredenheid over de seksuele betrekkingen' (RR 1,63; *moderate-certainty evidence*). De ervaren controle over de ejaculatie was een secundair eindpunt (RR 2,29; *moderate-certainty evidence*). De intravaginale ejaculatielatentietijd (IELT) werd in veel meer studies gerapporteerd, maar was geen primair eindpunt in de *Cochrane review*. De ejaculatie kon met een SSRI ongeveer 3 minuten uitgesteld worden in vergelijking met placebo (*low-certainty evidence*).
- Mannen zetten de behandeling met een SSRI vaker stop wegens **ongewenste effecten** in vergelijking met placebo (primair eindpunt, *low-certainty evidence*).
- De studies hadden meerdere **methodologische tekortkomingen** en publicatiebias kan niet uitgesloten worden.

31 RCT's bij volwassen mannen (n = 8 254); studieduur 4 tot 24 weken; onderzochte antidepressiva: citalopram, dapoxetine, duloxetine (een SNRI, maar het betrof een zeer kleine studie bij slechts 20 patiënten), fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline.
Resultaten:

- **Verbetering volgens de man** (primair eindpunt, 6 studies waarvan 4 met dapoxetine, 1 met citalopram en 1 met duloxetine, n = 3 260, *moderate-certainty evidence*): RR 1,92 (95% BI 1,66 tot 2,23). Vergelijkbare resultaten voor dapoxetine (RR 1,87; 95% BI 1,66 tot 2,10).
- **Tevredenheid over de seksuele betrekkingen** (primair eindpunt, 3 studies met dapoxetine, n = 4 273, *moderate-certainty evidence*): RR 1,63 (95% BI 1,42 tot 1,87)
- **Controle over de ejaculatie** (secundair eindpunt, 3 studies met dapoxetine, n = 4 273, *moderate-certainty evidence*): RR 2,29 (95% BI 1,72 tot 3,05).
- **Intravaginale ejaculatielatentietijd** (secundair eindpunt, 20 studies, n = 5 872, *low-certainty evidence*): gemiddelde toename van 3,09 minuten (95% BI 1,94 tot 4,25).
- **Stopzetten van de behandeling wegens ongewenste effecten** (primair eindpunt, 20 studies, n = 7 367, *low-certainty evidence*): RR 3,80 (95% BI 2,61 tot 5,51). Specifiek voor dapoxetine: dosering van 30 mg "indien nodig" RR 2,44 (95% BI 1,06 tot 5,59); dosering van 60 mg "indien nodig" RR 6,51 (95% BI 3,64 tot 11,66).
- **Optreden van ongewenste effecten** (secundair eindpunt, 17 studies, n = 4 624, *moderate-certainty evidence*): RR 1,71 (95% BI 1,48 tot 1,99). Specifiek voor dapoxetine bedroeg de RR 2,54 (95% BI 1,34 tot 4,81). Beduidend meer mannen rapporteerden ongewenste effecten met een SSRI dan met placebo (secundair eindpunt, moderate-certainty evidence).
- De belangrijkste **methodologische tekortkomingen** van de geïncludeerde studies waren *detection bias* (onduidelijkheid over blindering onderzoeker), *selection bias* (onduidelijkheid over de randomisering), *outcome reporting bias* (onduidelijkheid over selectief rapporteren van eindpunten) en *attrition bias* (onvolledige gegevens). Wegens minder dan 10 studies per eindpunt kon de mogelijkheid van publicatiebias niet onderzocht en bijgevolg ook niet uitgesloten worden.

Discussie

Enkele bedenkingen bij deze *Cochrane review*:

- De studies opgenomen in deze *Cochrane review* gaan uitsluitend over mannen met symptomen die al sedert de eerste seksuele contacten aanwezig zijn. Bij mannen met symptomen die later ontstaan zijn, dient volgens de auteurs het onderliggend probleem aangepakt te worden.
- Slechts een beperkt aantal studies leverde voldoende informatie voor de analyse van de primaire eindpunten met betrekking tot werkzaamheid.
- De auteurs geven geen informatie over ernstige ongewenste effecten, zoals ernstige syncope, of over hoeveel mannen de behandeling stopzetten om andere redenen dan ongewenste effecten. Volgens een observationele studie kan het percentage mannen dat afhaakt oplopen tot 80% na zes maanden. Redenen van stopzetting zijn onder meer teleurstelling dat premature ejaculatie niet geneesbaar is, dat de medicatie dient genomen te worden bij elke seksuele betrekking, de ongewenste effecten en de geringe werkzaamheid (zie de Folia van januari 2019).
- De review levert geen informatie over de risico-batenverhouding van SSRI's ten opzichte van een niet-medicamenteuze aanpak, of van andere medicatie onderzocht bij premature ejaculatie (clomipramine, fosfodiësterase type-5 inhibitoren, tramadol, lokale anesthetica[3]).

Het **standpunt van het BCFI**, zoals vermeld in de Folia van januari 2019, blijft dat dapoxetine hooguit een beperkte plaats heeft in de aanpak van premature ejaculatie. Dit geldt ook voor andere (*off-label* gebruikte) SSRI's. Het BCFI is van mening dat artsen de onzekerheden en mogelijke risico's van dergelijke behandeling best bespreken met de patiënt.

Bronnen

1 Prigily®. Samenvatting van de Kenmerken van het Product (geraadpleegd op 12/10/2021)

2 Sathianathen NJ, Hwang EC, Mian R, Bodie JA, Soubra A, Lyon JA, Sultan S, Dahm P. Selective serotonin re-uptake inhibitors for premature ejaculation in adult men. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 3. Art. No.: CD012799. DOI: 10.1002/14651858.CD012799.pub2

3 Bouma J, De Boer JJ, De Jong J, et al. NHG-Standaard seksuele klachten (M87). Nederlands Huisartsen Genootschap november 2015, versie 2.0. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/seksuele-klachten

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.