

**EIACULAZIONE PRECOCE
RACCOMANDAZIONI
della SOCIETÀ ITALIANA
di UROLOGIA (SIU)
per la GESTIONE del PAZIENTE
nella PRATICA CLINICA**

INTRODUZIONE

La ricerca in tema di Medicina Sessuale ha promosso nel corso degli ultimi 20 anni un significativo miglioramento delle conoscenze relative ai disordini dell'eiaculazione, con particolare attenzione all'*eiaculazione precoce*.

In tal senso vanno ricordate l'acquisizione di una maggiore comprensione della fisiologia e della fisiopatologia dell'eiaculazione, una più certa nozione di prevalenza dell'*eiaculazione precoce*, del disagio sessuale derivante per il paziente e per le/i partner, la disponibilità di una definizione e di criteri diagnostici precisi e, non meno importante, la disponibilità di nuove terapie specifiche e di specifiche modalità di valutazione dell'efficacia delle medesime. Tutto ciò ci permette oggi di affrontare meglio il problema *eiaculazione precoce* nella pratica clinica quotidiana.

Con queste premesse nascono le **RACCOMANDAZIONI della SOCIETÀ ITALIANA di UROLOGIA (SIU) per la GESTIONE del PAZIENTE nella PRATICA CLINICA**. Questo documento ufficiale della Società Italiana di Urologia costituisce lo stato dell'arte per quanto riguarda le attuali conoscenze sulla patologia e nasce dal lavoro svolto da un gruppo di esperti di eiaculazione precoce, nominati dal comitato esecutivo di SIU, che ha valutato la letteratura internazionale a disposizione e che ha curato la stesura del documento.

Queste raccomandazioni si prefiggono di identificare alcuni punti semplici, precisi e facilmente applicabili nella gestione quotidiana del paziente con disagio sessuale, al fine di poterlo ben inquadrare clinicamente così da arrivare ad una chiara diagnosi di *eiaculazione precoce*, della sua tipologia, per poi proporre la più adeguata scelta terapeutica.

Non meno importante, queste raccomandazioni si pongono come finalità anche la possibilità di valutare l'effettiva efficacia nel tempo degli stessi suggerimenti terapeutici.

Task Force della Società Italiana di Urologia (SIU) sull'eiaculazione precoce

1 DEFINIZIONE E DIAGNOSI

1.1 Definizione di eiaculazione precoce

L'*eiaculazione precoce* è un disordine dell'eiaculazione caratterizzato da un'eccessiva rapidità dell'eiaculazione stessa.

Partendo da questa premessa, pressoché tutte le definizioni rigorose oggi disponibili (Tabella 1) (2–8) prevedono una prima suddivisione in *eiaculazione precoce primaria (o congenita)*, ovvero presente sin dall'inizio della storia sessuale dell'individuo (cioè dalla prima esperienza sessuale), e *secondaria (o acquisita)*, cioè manifestatasi a partire da un momento successivo all'inizio della vita sessuale.

Tre sono gli elementi comuni alla maggior parte delle definizioni di *eiaculazione precoce*:

- una ridotta latenza eiaculatoria;
- la mancanza di controllo o la mancanza della percezione soggettiva dei tempi dell'eiaculazione;
- il disagio e le difficoltà interpersonali, conseguenti al disordine della eiaculazione.

Nello stilare queste raccomandazioni per la gestione quotidiana del problema *eiaculazione precoce*, la Società Italiana di Urologia (SIU) ha deciso di attenersi alle principali indicazioni che emergono dalla letteratura internazionale.

Eiaculazione precoce primaria

Esistono numerose definizioni di *eiaculazione precoce primaria (o congenita)*, ma in tutte queste possiamo identificare 3 caratteristiche che identificano l'eiaculazione precoce:

- 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;
- incapacità di ritardare l'eiaculazione (mancanza del controllo) ad ogni episodio o in quasi tutti gli episodi di penetrazione vaginale;
- impatto negativo sulla persona, caratterizzato da disagio, fastidio, frustrazione e/o una propensione all'evitare l'intimità sessuale.

Questa definizione viene applicata esclusivamente a rapporti sessuali caratterizzati da penetrazione vaginale; al contrario, in mancanza di sufficienti dati di letteratura, i tre criteri sopracitati non possono essere applicati a forme di eiaculazione precoce che si manifestino nel contesto di altre attività sessuali o di rapporti omosessuali.

Eiaculazione precoce secondaria

Pur in assenza di sufficienti dati oggettivi di letteratura per arrivare a una chiara definizione di *eiaculazione precoce secondaria (o acquisita)*, la ISSM (*International Society for Sexual Medicine*) ritiene che i criteri utilizzati per la definizione di *eiaculazione precoce primaria* possano essere applicati anche alla forma acquisita, con la specifica differenza che negli uomini con *eiaculazione precoce secondaria* i sintomi compaiono dopo un periodo di funzione eiaculatoria normale (1,9).

Nella figura 1 viene riportato un algoritmo di diagnosi differenziale tra eiaculazione precoce primaria e secondaria.

Eiaculazione precoce "ante portam"

Si utilizza la definizione di *iaculazione precoce "ante portam"* per la forma più severa di *iaculazione precoce*, ovvero quella in cui l'eiaculazione avvenga addirittura prima della penetrazione vaginale. Molto frequentemente gli uomini che soffrono di *iaculazione precoce "ante portam"*, o le coppie con individui affetti da questa grave forma di *iaculazione precoce*, richiedono aiuto allo specialista nel momento in cui trovano difficoltà di concepimento; si stima che il 5% degli uomini affetti da *iaculazione precoce primaria* soffrano della forma "*ante portam*" (10–12).

Nella pratica quotidiana è, inoltre, importante considerare altri due "sottotipi" di *iaculazione precoce*, caratteristici di uomini che soffrono per un'eiaculazione troppo rapida, senza che questa raggiunga i criteri per poter essere compresa nella definizione di *iaculazione precoce primaria*.

I due sottotipi di *iaculazione precoce* sono:

- l'*iaculazione precoce episodica o situazionale* (definita in inglese "natural variable premature ejaculation"); in questo caso, l'eiaculazione precoce si manifesta irregolarmente e in modo incoerente rispetto alla percezione soggettiva di diminuito controllo dell'eiaculazione stessa; questo sottotipo non viene considerato una vera e propria disfunzione sessuale, quanto piuttosto una variazione nell'ambito della normalità della performance sessuale;
- la *disfunzione eiaculatoria simil-prematura* (definita in inglese "premature-like ejaculatory dysfunction") (8).

In questo secondo caso il disturbo eiaculatorio è caratterizzato da:

- una percezione soggettiva di eiaculazione rapida che può manifestarsi costantemente o meno durante i rapporti sessuali;
- la preoccupazione dell'individuo relativa ad un'eiaculazione che viene immaginata come troppo precoce, oppure alla mancanza di controllo dell'eiaculazione stessa;
- un tempo di latenza dell'eiaculazione intravaginale (=IELT, il lasso di tempo che intercorre tra l'inizio della penetrazione e l'inizio del fenomeno eiaculatorio) nel range di normalità o, addirittura, superiore al normale (per esempio nel caso di un'eiaculazione che avvenga dopo 5 minuti o più);
- una diminuita o mancante capacità di controllo dell'eiaculazione (cioè una ridotta capacità di posticipazione dell'eiaculazione alla comparsa della sensazione di eiaculazione imminente/ineluttabile);
- la preoccupazione associata al fenomeno eiaculatorio non è meglio attribuibile a alcun altro disturbo mentale (13) (LE 5d).

Tabella 1. Definizioni dell'eiaculazione precoce

International Society for Sexual Medicine, 2008
Disfunzione sessuale maschile caratterizzata da eiaculazione che avviene sempre o quasi sempre prima o entro un minuto dalla penetrazione vaginale; incapacità a ritardare l'eiaculazione stessa in occasione di tutte o quasi tutte le penetrazioni vaginali; conseguenze personali negative quali disagio, fastidio, frustrazione e/o un atteggiamento di evitamento rispetto alla intimità sessuale
DSM-IV-TR, 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Disorders IV-Text Revision
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. Questa condizione deve inoltre determinare un marcato disagio o difficoltà personali e non può essere dovuta esclusivamente all'effetto diretto di una sostanza.
International Statistical Classification of Disease, 10th Edition, 1994
Disordine attribuibile solo a individui che soddisfino i criteri generali di disfunzione sessuale: incapacità 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 (se richiesto un limite di tempo, prima o entro 15 secondi), o il manifestarsi della eiaculazione in assenza di una erezione sufficiente al fine di poter avere un rapporto. Il problema non è il risultato di una mancanza prolungata di attività sessuale.
European Association of Urology. Guidelines on Disorders of Ejaculation, 2001#
Incapacità di controllare l'eiaculazione per un lasso di tempo sufficiente prima della penetrazione vaginale. Ciò non comporta alcuna conseguenza sulla fertilità, qualora avvenga l'eiaculazione intravaginale.
International Consultation on Urological Diseases, 2004
Persistente o ricorrente eiaculazione, conseguente a minima stimolazione, che avviene prima, durante o poco dopo la penetrazione e prima che l'individuo lo desideri, e nei confronti della quale l'individuo ha poco o nessun controllo volontario, che causa disagio o fastidio dell'uomo e/o della partner.
American Urological Association Guideline on the Pharmacologic Management of Premature Ejaculation, 2004
Eiaculazione che avviene più precocemente del voluto, sia prima che poco dopo la penetrazione, che causa disagio a uno o a entrambi i partner.
Waldinger et al. [2]
Uomini con IELT* inferiore al minuto (appartenenti al percentile 0,5) hanno una eiaculazione precoce "definita", mentre uomini con IELT tra un minuto e un minuto e mezzo (tra lo 0,5 e 2,5 percentile) hanno una eiaculazione precoce "probabile". Inoltre, una ulteriore stratificazione per gravità dell'eiaculazione precoce dovrebbe essere definita in termini di problemi psicologici associati.

*IELT = tempo di latenza dell'eiaculazione intravaginale (intravaginal ejaculation latency time)

#Nell'edizione 2012 delle Linee Guida EAU sulle disfunzioni sessuali maschili, non viene riportata una definizione autonoma dell'eiaculazione precoce, ma sono citate le definizioni delle altre Società Scientifiche riportate nella presente tabella.

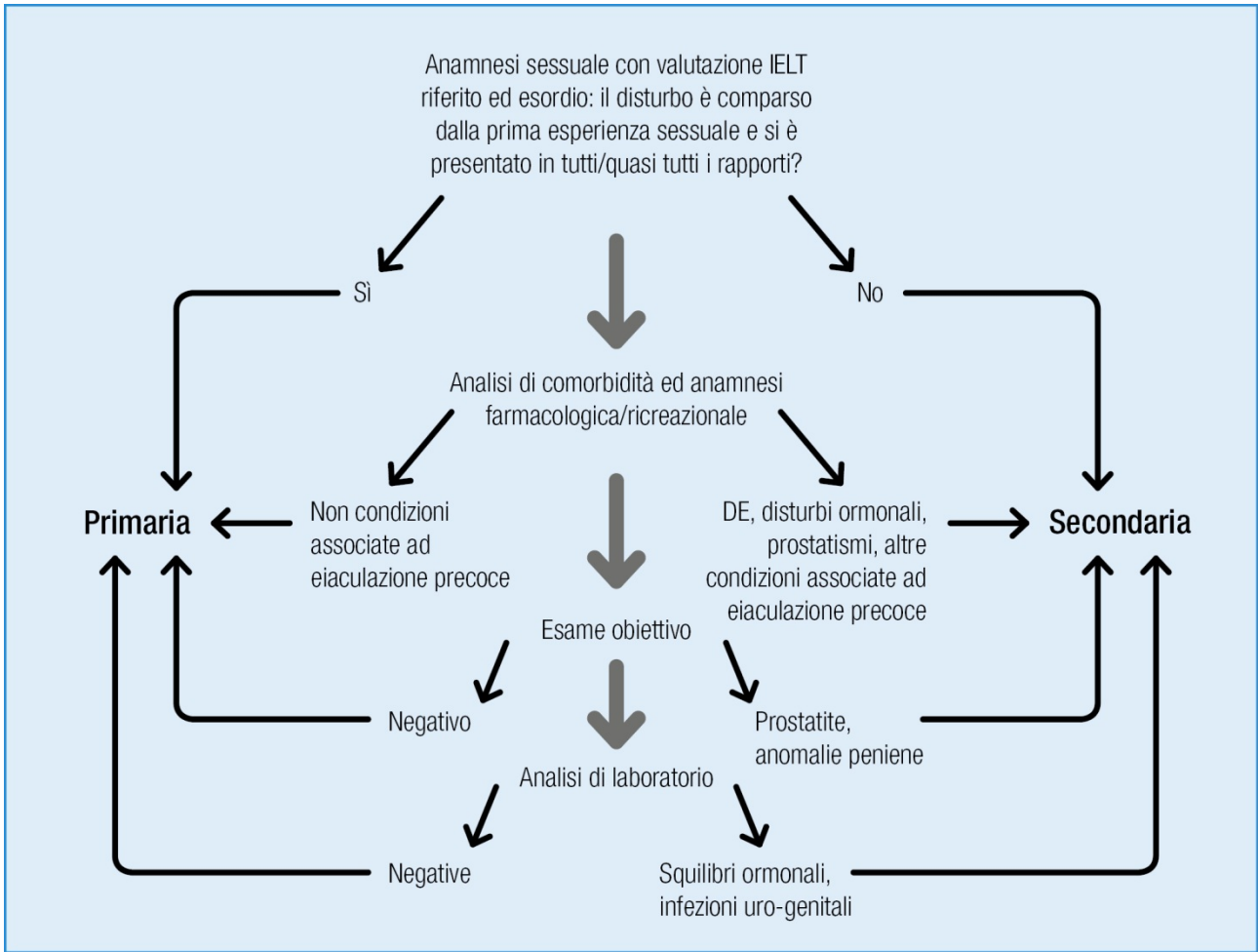


Figura 1. Algoritmo di diagnosi differenziale tra eiaculazione precoce primaria e secondaria

DE= disfunzione erettile; IELT= tempo di latenza dell'eiaculazione intravaginale (*intravaginal ejaculation latency time*)

1.2 Epidemiologia dell'eiaculazione precoce

Le numerose e differenti definizioni di *eiaculazione precoce* ritrovabili in letteratura rendono molto difficoltoso fornire dati precisi di prevalenza di questo disordine sessuale, peraltro descritto come il più frequente nella popolazione maschile. Complessivamente si stima che la prevalenza dell'eiaculazione precoce possa interessare tra il 3% e il 30% della popolazione maschile.

Queste raccomandazioni della Società Italiana di Urologia (SIU) tengono in considerazione i dati epidemiologici riportati dallo studio PEPA (*Premature Ejaculation Prevalence and Attitude*) realizzato su un campione di uomini europei (Germania e Italia) e statunitensi di età compresa tra i 18 e i 70 anni. Lo studio PEPA dimostrava una prevalenza complessiva di *eiaculazione precoce* pari al 22.7%; tale prevalenza risultava simile nei vari paesi considerati (U.S.A. 24%; Germania 20.3%; Italia 20.0%).

Quando suddivisa per tipi, il 49.6% degli uomini risultava essere affetto da *eiaculazione precoce primaria*, il 34.6% da *eiaculazione precoce secondaria*, e il 15.8% da una forma di *eiaculazione precoce saltuaria* (14).

1.3 Eziopatogenesi dell'eiaculazione precoce

L'*eiaculazione precoce* deve essere distinta in *primaria* (1) e *secondaria* (1,15) tanto da un punto di vista eziopatogenetico che in termini clinici, di approccio quotidiano al problema. In tal senso è necessario riconoscere come l'eziopatogenesi dell'*eiaculazione precoce* abbia una possibile natura di tipo somatica e/o neurobiologica, sulla quale spesso impatta una significativa componente psicologica e di disagio interpersonale.

1.3.1 Cenni di eziopatogenesi dell'eiaculazione precoce primaria

Tra i fattori neurobiologici discussi in letteratura come più probabilmente associati alla comparsa di *eiaculazione precoce primaria* si ricordano:

- *ipersensibilità del pene (glande)*; teoria basata sull'ipotesi che il riflesso eiaculatorio insorga precocemente, a fronte di un'eccessiva sensibilità cutanea; è stata ampiamente dibattuta, ma senza un'univocità di riscontro (16,17);
- *maggiore rappresentazione del nervo pudendo a livello della corteccia cerebrale*; teoria basata sull'ipotesi di una maggiore rappresentazione corticale degli stimoli sensoriali provenienti dalla zona genitale (18);
- *anomalie morfologiche del pene, quali fimosi e frenulo breve* (1,29).
- *disordini della trasmissione serotoninergica a livello centrale*; rappresenta la teoria ad oggi più accreditata e basata su evidenze sperimentali che indicano come il neurotrasmettitore serotonina (5-HT), durante percorsi cerebrali discendenti, eserciti un ruolo di modulazione di tipo inibitorio sull'eiaculazione; una sua ridotta concentrazione o una sua mancata efficienza funzionale promuoverebbero la comparsa di *eiaculazione precoce* (1,19,20);
- *presenza di particolari polimorfismi genetici associati all'insorgenza di eiaculazione precoce primaria*; teoria basata sulla presenza di alcuni specifici polimorfismi genetici associati ad una differente latenza eiaculatoria interindividuale, per lo più ancora riconducibile ad un'alterata trasmissione serotoninergica (19,21-27). In tale senso, il tempo di eiaculazione intravaginale – ovvero la latenza intercorrente tra l'inizio dell'attività sessuale e l'eiaculazione – emergerebbe come variabile geneticamente determinata (19). In primo luogo, alcuni studi hanno dimostrato la presenza di una distribuzione familiare nella comparsa di *eiaculazione precoce* (22,23), con una maggiore prevalenza di *eiaculazione precoce* tra i

parenti di primo grado di uomini che soffrono di *iaculazione precoce primaria* (23). Al pari, uno studio realizzato su fratelli gemelli finlandesi dimostrava una moderata influenza genetica nell'insorgenza di *iaculazione precoce primaria* (26). Uno studio olandese realizzato in un campione di uomini con *iaculazione precoce primaria* osservava, invece, una correlazione tra uno dei tre possibili polimorfismi noti del gene 5-HTTLPR, implicato nella trasmissione serotoninergica, e l'insorgenza del disturbo eiaculatorio (24). Come anticipato, la serotonina è infatti il principale neurotrasmettitore implicato nella trasmissione dei segnali deputati al controllo dell'eiaculazione e riveste un ruolo importante nell'attivazione della fase eccitatoria centrale maschile (21). Gli uomini con polimorfismo di tipo LL per il gene 5-HTTLPR eiaculano due volte più velocemente rispetto agli individui con polimorfismo SS e SL (24). È, però, fondamentale sottolineare come gli stessi autori abbiano anche dimostrato che la prevalenza dei tre polimorfismi per il gene 5-HTTLPR osservata nel gruppo di pazienti con *iaculazione precoce primaria* fosse del tutto simile a quella riscontrata nella popolazione maschile sana. Questa osservazione portava gli autori a concludere che il substrato genetico fornisce certamente una predisposizione allo sviluppo di *iaculazione precoce*, sulla quale si instaurano, però, altri fattori di carattere psicologico/interpersonale o somatico (24). Come detto, inoltre, ciascuno di questi meccanismi neurobiologici può poi essere sostenuto ed enfatizzato da un substrato psicologico e/o ambientale specifico (26,28).

1.3.2 Cenni di eziopatogenesi dell'eiaculazione precoce secondaria

L'*eiaculazione precoce secondaria* (o *acquisita*) sottende di solito un problema somatico e/o psicologico.

Tra i fattori discussi in letteratura come più probabilmente associati alla comparsa di questa forma di *eiaculazione precoce* si ricordano:

- i distiroidismi e, in particolare, l'ipertiroidismo, laddove si è osservata un'incidenza del 50% di *eiaculazione precoce* tra soggetti ipertiroidici ed un verosimile diretto coinvolgimento degli ormoni tiroidei nella fisiologia dell'eiaculazione (30-32); il ripristino di corretti valori ormonali tiroidei è di per sé legato alla normalizzazione dei tempi eiaculatori (31);
- i disordini infiammatori del basso tratto urogenitale (prostatiti) e le sindromi da dolore pelvico cronico (33,34); diversi studi hanno analizzato la correlazione tra i disturbi dell'eiaculazione, le prostatiti croniche e la sindrome da dolore pelvico cronico, dimostrando una prevalenza di *eiaculazione precoce secondaria* compresa tra il 26% e il 77% dei pazienti che soffrono di tali disordini urologici (33-39); l'esatta fisiopatologia alla base di questa correlazione è ancora non nota, benché sia verosimile il ruolo dell'interferenza dello stato infiammatorio locale sul normale meccanismo eiaculatorio (40);
- la disfunzione erettile (30,36,41); la disfunzione erettile coesiste circa nel 30% dei pazienti con *eiaculazione precoce* (36); nella maggior parte dei casi i pazienti che lamentano entrambe le problematiche sono individui in cui l'eiaculazione viene spesso raggiunta senza l'ottenimento di un'erezione adeguata alla penetrazione; non è poi sempre possibile escludere una correlazione patologica tra le due condizioni, in cui si venga a creare un circolo vizioso che al tentativo di posticipare un'eiaculazione ineluttabile faccia corrispondere una riduzione del livello di eccitazione dell'individuo, con una conseguente ed inevitabile perdita di erezione; al pari, un'eccessiva stimolazione necessaria all'ottenimento di un'adeguata erezione potrebbe di per sé portare ad un'eiaculazione anticipata (41); da ultimo, lo stesso disagio psicologico associato alla presenza di *eiaculazione precoce*, potrebbe, inoltre, indurre un concomitante disturbo dell'erezione (30);
- la sospensione, talvolta inappropriata, di terapie farmacologiche interferenti con il sistema nervoso centrale, quali, ad esempio, gli antidepressivi raboxetina (42,43) e citalopram (44);
- l'astinenza da sostanze stupefacenti (45);

- il varicocele – laddove alcune osservazioni cliniche avrebbero dimostrato come segni e sintomi della prostatite siano più comuni nei pazienti con varicocele, che più spesso si lamentano di *ejaculazione precoce secondaria* (40).

1.3.3 Cenni di eziopatogenesi della ejaculazione precoce: importanza dei fattori psicologici

Numerosi sono i fattori di carattere psicologico potenzialmente interferenti con la salute sessuale dell'uomo e capaci, pertanto, di peggiorare o sostenere una condizione di *ejaculazione precoce*.

In questo contesto è possibile distinguere fattori legati alla storia sessuale dell'individuo (quali, tra gli altri, l'educazione sessuale ricevuta ed eventuali abusi sessuali subiti), fattori individuali (aspetto fisico, deflessione del tono dell'umore o franca depressione, ansia da prestazione, Alessitimia), come pure i fattori legati alle capacità relazionali dell'individuo stesso (46-48).

Non potendo chiarire con totale precisione il rapporto causale tra le due condizioni, da un punto di vista clinico è ragionevole pensare ad una relazione di vicendevoles sostegno tra l'*ejaculazione precoce*, da un lato, e l'insieme dei fattori psicologici, dall'altro (1).

1.4 Assessment clinico

1.4.1 Valutazione del paziente

La valutazione del paziente con *ejaculazione precoce* prevede che il medico effettui alcune semplici domande utili per porre il sospetto diagnostico.

Tali domande sono mirate a definire:

- il tempo che intercorre tra la penetrazione e l'ejaculazione (orgasmo);
- la capacità o meno di ritardare l'ejaculazione;
- il grado di frustrazione legato all'*ejaculazione precoce*.

Qualora venga sospettata una forma di *ejaculazione precoce*, è particolarmente utile che il paziente compili un questionario di autovalutazione validato, chiamato PEDT (*Premature Ejaculation Diagnostic Tool*) (49).

Questo questionario consente di identificare coloro che possono avere problemi di *ejaculazione precoce* durante l'attività sessuale.

Di seguito sono riportate le cinque domande con i punteggi relativi alle risposte fornite.

1) Quanto è difficile per te ritardare l'ejaculazione?

- | | |
|---------------------------|---|
| - per niente | 0 |
| - un po' difficile 1 | |
| - moderatamente difficile | 2 |
| - molto difficile 3 | |
| - estremamente difficile | 4 |

2) Ti capita di eiaculare prima che lo desideri?

- | | |
|---|---|
| - quasi mai o mai (0% delle volte) | 0 |
| - meno della metà delle volte
(circa il 25% delle volte) | 1 |
| - circa metà delle volte
(il 50% delle volte) | 2 |
| - più della metà delle volte | |

(circa il 75% delle volte)	3
- quasi sempre o sempre (100% delle volte)	4

3) Ti capita di eiaculare con una minima stimolazione?

- quasi mai o mai (0% delle volte)	0
- meno della metà delle volte (circa il 25% delle volte)	1
- circa metà delle volte (il 50% delle volte)	2
- più della metà delle volte (circa il 75% delle volte)	3
- quasi sempre o sempre (100% delle volte)	4

4) Ti senti frustrato perché eiaculi prima di quando vuoi?

- per niente	0
- un po'	1
- moderatamente	2
- molto	3
- estremamente	4

5) Quanto sei preoccupato che la velocità di eiaculazione lasci insoddisfatta la tua partner?

- per niente	0
- un po'	1
- moderatamente	2
- molto	3
- estremamente	4

I risultati dei punteggi suggeriscono le seguenti conclusioni:

- ≤ 8 non evidenza di *eiaculazione precoce*
- Da 9 a 10 sospetta *eiaculazione precoce*
- ≥ 11 *eiaculazione precoce*

Il MMG dovrebbe, ove possibile, ricercare i segni ed i sintomi delle eventuali patologie vascolari, endocrine e neurologiche possibilmente associate con l'*eiaculazione precoce*.

1.4.2 Durata normale dell'eiaculazione e percepito del paziente

In un soggetto normale la durata media del tempo di eiaculazione è pari a 5.4 min, con un range che varia dai 0.55 min ai 44.1 min (50).

La semplice misurazione del tempo di eiaculazione senza considerare il punto di vista del paziente non deve costituire un criterio assoluto per definire l'*eiaculazione precoce*. Questo ampio range, inoltre, consente di non considerare malato quel paziente che, pur eiaculando in tempi brevi, non vive in modo patologico questo aspetto.

Da ciò ne consegue come il vissuto patologico del paziente unitamente ad una valutazione quanto più oggettiva del sintomo siano imprescindibilmente il punto di partenza per un corretto inquadramento diagnostico e terapeutico.

1.4.3 Esame obiettivo

Dopo la raccolta anamnestica, lo specialista deve procedere con l'esame obiettivo del paziente, focalizzandosi in particolare su un'ispezione dei genitali esterni (presenza di un frenulo breve, secrezioni dal meato uretrale esterno, ipersensibilità del glande) e dei caratteri sessuali secondari (distribuzione dei peli, eventuale ginecomastia) (51). Può risultare utile eseguire l'esplorazione rettale con la finalità di evidenziare un quadro di sospetta prostatite (prostata calda e dolente), che risulta essere un importante fattore predisponente l'insorgenza di *iaculazione precoce* (52).

1.4.4 Esami di laboratorio: quali e quando farli

Nel caso sia sospettata un'uretrite/prostatite, dovranno essere richiesti un tampone uretrale ed un test di Stamey per identificare il tipo di infezione (se batterica o abatterica). In questo caso, il trattamento della patologia infiammatoria prostatica scatenante consente di migliorare anche il sintomo *iaculazione precoce*. Il controllo endocrino sull'*iaculazione*, ad oggi, non è ancora stato completamente chiarito, tuttavia alcuni autori hanno rilevato che l'ipertiroidismo nel 50 % dei casi possa determinare la comparsa di *iaculazione precoce* (53).

Risulta, quindi, estremamente utile nel paziente con *iaculazione precoce* escludere la presenza concomitante di sintomi di ipertiroidismo, quali diarrea, calo di peso, sudorazioni, nervosismo, tremore e nei casi dubbi dosare gli ormoni tiroidei (screening di base: dosaggio di T4 e TSH) per escludere una forma di *iaculazione precoce* secondaria.

1.4.5 Considerazioni conclusive

Risulta chiaro che l'assessment clinico del paziente con *iaculazione precoce* necessita di una stretta interazione tra il MMG e lo specialista per poter ottenere in modo semplice ed immediato informazioni molto precise sul vissuto patologico del paziente ed oggettivare il problema. Tale approccio costituisce la base per poter indirizzare il paziente al trattamento più idoneo, avendo così maggiori probabilità di ottenere risultati favorevoli.

2 TERAPIA

Il trattamento farmacologico rappresenta la forma di terapia più impiegata per l'*ejaculazione precoce*.

Ad oggi, la Dapoxetina rappresenta l'unico farmaco approvato per la terapia al bisogno dell'*ejaculazione precoce primaria o secondaria* (Livello di evidenza 1a). Infatti, al contrario degli SSRI convenzionali, consente una somministrazione al bisogno, non necessita di un periodo finestra per manifestare la sua efficacia, ha un buon profilo di sicurezza e non presenta il rischio di sviluppare una sindrome da astinenza dopo la sospensione.

Per tali motivi, la Dapoxetina può essere considerata, a ragione, il farmaco di prima scelta nel trattamento dell'*ejaculazione precoce*.

2.1 Dapoxetina

La Dapoxetina, che aumenta la disponibilità di serotonina nello spazio intersinaptico, possiede un profilo farmacocinetico caratterizzato dalla rapida azione e dalla breve emivita, che lo rendono ideale per una terapia al bisogno.

Numerosi studi clinici randomizzati e controllati hanno dimostrato che la Dapoxetina, sia al dosaggio da 30 mg che da 60 mg, assunta 1-3 ore prima del rapporto sessuale, è più efficace rispetto al placebo nell'allungare i tempi di ejaculazione, determinando un incremento medio dello IELT di 2.5-3 volte, nonché un incremento della capacità di controllo del riflesso ejaculatorio e della soddisfazione per la qualità della propria vita sessuale (54-57). La Dapoxetina è indicata sia nei pazienti affetti da *ejaculazione precoce primaria* che *secondaria* e può risultare efficace già a partire dalla prima assunzione, con la tendenza a stabilizzare il suo effetto clinico con l'aumentare del numero di dosi assunte (58-59).

Il profilo di tollerabilità del farmaco è particolarmente favorevole, con pochi effetti collaterali dose-dipendenti fra i quali i più frequenti risultano essere la nausea, la diarrea, la cefalea e le vertigini.

Il tasso di interruzione del trattamento è molto basso (4% per la dose da 30 mg e 10% per la dose da 60 mg) e non è riportata alcuna sindrome dovuta alla sospensione del trattamento. Nella tabella 2 sono riportati i consigli pratici per l'ottimizzazione del trattamento con Dapoxetina (60).

Tabella 2. Consigli pratici per l'ottimizzazione del trattamento con Dapoxetina

Modalità di assunzione

- Assumere la compressa almeno 1-3 ore prima del rapporto sessuale
- Deglutire la compressa per intero, accompagnandola con un abbondante bicchiere d'acqua
- Non assumere più di una compressa ogni 24 ore
- Assumere la compressa durante o lontano dai pasti, evitando l'assunzione di alcool per il rischio di effetti indesiderati

Modalità di trattamento

- Iniziare il trattamento sempre con la dose da 30 mg
- Rivalutare il paziente dopo almeno 6 assunzioni o dopo 1-3 mesi dall'inizio del trattamento
- Se la risposta clinica individuale alla dose da 30 mg non è soddisfacente ed il paziente non ha manifestato effetti collaterali di grado moderato-grave, consigliare la dose da 60 mg

2.2 Altre opzioni terapeutiche

Prima dell'approvazione della Dapoxetina per il trattamento dell'*ejaculazione precoce*, diversi erano i trattamenti farmacologici utilizzati per questo disturbo.

In primo luogo i trattamenti topici, creme o spray (Livello di evidenza 1b). Essi determinano la desensibilizzazione del pene, con conseguente ritardo dell'*ejaculazione*. Tuttavia, non è stata dimostrata l'esistenza di alcuna correlazione significativa tra sensibilità peniena e IELT (61). Inoltre, va sottolineato che questi farmaci, essendo somministrati per via topica, possono provocare irritazione locale, ipoestesia, fino a lieve disfunzione erettile.

Non deve essere trascurato il fatto che i trattamenti topici possono causare effetti secondari anche nelle partner, in quanto possono essere assorbiti per via transvaginale, causando bruciore, riduzione della sensibilità vaginale ed anorgasmia (62).

Sulla base delle evidenze attualmente disponibili, non esiste indicazione all'impiego di altri farmaci, quali il tramadolo (analgesico con effetto centrale) (Livello di evidenza 2d) e gli inibitori della PDE5 (Livello di evidenza 4d) e, analogamente, non esiste indicazione all'esecuzione dell'intervento chirurgico di neurotomia del nervo dorsale (Livello di evidenza 4).

Per quanto riguarda gli SSRI convenzionali (ad es. paroxetina, sertralina, fluoxetina), essi sono stati in passato utilizzati *off-label* per il trattamento dell'*ejaculazione precoce*, in seguito all'osservazione che il loro utilizzo nella terapia della depressione determinava frequentemente, come effetto secondario, il ritardo dell'*ejaculazione* (63).

Va però precisato che nessun SSRI convenzionale, a prescindere dalla loro efficacia (Livello di evidenza 1a), **è approvato per la terapia dell'*ejaculazione precoce*. Il loro utilizzo, quindi, resta *off-label*** (64) e dovrebbe obbligare il medico a far compilare al paziente la dichiarazione di consenso informato.

Uno dei limiti all'utilizzo degli SSRI convenzionali è rappresentato dal fatto che è necessario un periodo finestra medio di circa 2-3 settimane prima di ottenere il massimo beneficio terapeutico. Inoltre, gli effetti collaterali rappresentano la problematica più importante durante l'impiego di tali farmaci.

I più comuni effetti collaterali riportati sono astenia, sbadigliare spesso, nausea, diarrea; questi fenomeni tendono a manifestarsi durante la prima settimana di assunzione, per poi ridursi, fino a scomparire, durante le prime 3 settimane di trattamento.

L'utilizzo degli SSRI convenzionali è associato, inoltre, alla comparsa di eventi avversi sessuali, quali calo della libido, anorgasmia, assenza di *ejaculazione*, disturbi dell'erezione, che si manifestano nel 10-60% dei pazienti trattati, a seconda della molecola utilizzata (65).

Particolare cautela deve essere riservata alla modalità di sospensione della terapia per l'elevato rischio di sviluppo di una sindrome da astinenza (66-68).

L'impiego *on demand* degli SSRI e dei TCA presenta un'efficacia relativa, sia per il modesto allungamento dei tempi di *ejaculazione* che per l'elevato rischio di ricomparsa del disturbo appena dopo la sospensione del trattamento (69).

2.3 Terapia psicologico-comportamentale e ruolo del “coaching”

I pazienti affetti da *ejaculazione precoce*, sia primaria che secondaria, arrivano talvolta ad evitare l'attività sessuale, condividono raramente il proprio disturbo con la partner e con il medico di fiducia, limitano fortemente la varietà dei propri approcci sessuali per il timore dell'incapacità di controllare l'eccitazione nel corso del rapporto sessuale (70-71). Nonostante non esistano studi clinici di qualità tali da raggiungere elevati livelli di evidenza scientifica, sia la terapia comportamentale che il *coaching*, rappresentano delle valide opportunità terapeutiche da affiancare alla terapia medica nella gestione del paziente con *ejaculazione precoce*.

Le terapie comportamentali più impiegate sono la *squeeze* e la *stop and start technique*, entrambe orientate all'acquisizione di una maggiore capacità di controllo di livelli medi di eccitazione. Attraverso degli esercizi dedicati, il soggetto è in grado di acquisire un maggiore controllo dei tempi di ejaculazione e recuperare la propria autostima, che si traduce in una maggiore confidenza durante il rapporto sessuale ed una ridotta ansia. Di per sé questo processo è in grado di far allungare i tempi di ejaculazione, oltre a garantire al paziente la possibilità di sperimentare una maggiore libertà e varietà negli approcci sessuali (72-75).

Il *coaching* rappresenta, invece, un processo di educazione sulla normale dinamica ejaculatoria, che risulta estremamente utile per restituire al paziente affetto sia da *ejaculazione precoce primaria* che *secondaria* la consapevolezza necessaria per affrontare adeguatamente il suo disturbo sessuale, accettare un'eventuale terapia medica e ridurre l'ansia da prestazione. Conoscere i normali tempi di ejaculazione (distribuzione dello IELT nella popolazione) o avere consapevolezza della notevole diffusione dell'*ejaculazione precoce* è di estremo aiuto per il paziente per acquisire una percezione più realistica del suo disturbo e sfatare “*falsi miti*” riguardo l'*ejaculazione precoce* (76).

L'integrazione della terapia medica con un approccio comportamentale/educativo ha il preciso intento di ottimizzare il risultato del trattamento, aiutando il paziente a recuperare il controllo della propria ejaculazione in maniera stabile. In tal senso può essere di estrema utilità coinvolgere stabilmente la partner nell'iter diagnostico e terapeutico, perché il recupero di una maggiore complicità nel rapporto sessuale di coppia, garantisce un ulteriore stimolo per il paziente a recuperare la propria autostima, il proprio senso di mascolinità e di adeguatezza nella gestione della propria sessualità (75).

Nella tabella 3 sono riportati alcuni consigli per il medico di Medicina Generale per la gestione del paziente con *ejaculazione precoce*, mentre nella figura 2 è riportato l'algoritmo di diagnosi, terapia e follow-up del paziente con *ejaculazione precoce*.

Tabella 3. Consigli pratici per il Medico di Medicina Generale

- Informarsi sulla qualità della vita sessuale dei propri pazienti, a prescindere dall'età
- Considerare che l'*ejaculazione precoce* rappresenta il disturbo sessuale più frequente (prevalenza complessiva 20-24% fra i 18-70 anni) e che spesso si associa o viene confusa con la disfunzione erettile
- Chiedere al proprio paziente se i tempi della sua eiaculazione sono soddisfacenti, se è in grado di controllare adeguatamente il suo riflesso eiaculatorio e, qualora non lo sia, se questo rappresenta un problema per lui e la propria partner
- Applicare criteri scientificamente affidabili per porre una diagnosi precisa di *ejaculazione precoce* (Linee-Guida della *International Society for Sexual Medicine - ISSM*)
- Distinguere precisamente se il paziente è affetto da una *ejaculazione precoce primaria o secondaria* dopo aver posto una diagnosi precisa attraverso la compilazione di un questionario ad hoc (PEDT – 5 domande)
- Nel caso di una forma secondaria, verificare la presenza di un distiroidismo (ipertiroidismo), di una prostatite e/o di una disfunzione erettile
- Informare il paziente che esiste un trattamento specifico ed efficace per il suo disturbo

Modalità di trattamento

- Ricordare che la Dapoxetina rappresenta l'unico farmaco *on-label*, approvato per la terapia al bisogno dell'*ejaculazione precoce primaria o secondaria*
- Iniziare il trattamento sempre con la dose da 30 mg
- Rivalutare il paziente dopo almeno 6 assunzioni o dopo 1-3 mesi dall'inizio del trattamento
- Consigliare la dose da 60 mg se la risposta clinica individuale alla dose da 30 mg non è soddisfacente ed il paziente non ha manifestato effetti collaterali di grado moderato-grave
- Iniziare il trattamento sempre con la dose da 30 mg
- Rivalutare il paziente dopo almeno 6 assunzioni o dopo 1-3 mesi dall'inizio del trattamento
- Se la risposta clinica individuale alla dose da 30 mg non è soddisfacente ed il paziente non ha manifestato effetti collaterali di grado moderato-grave, consigliare la dose da 60 mg

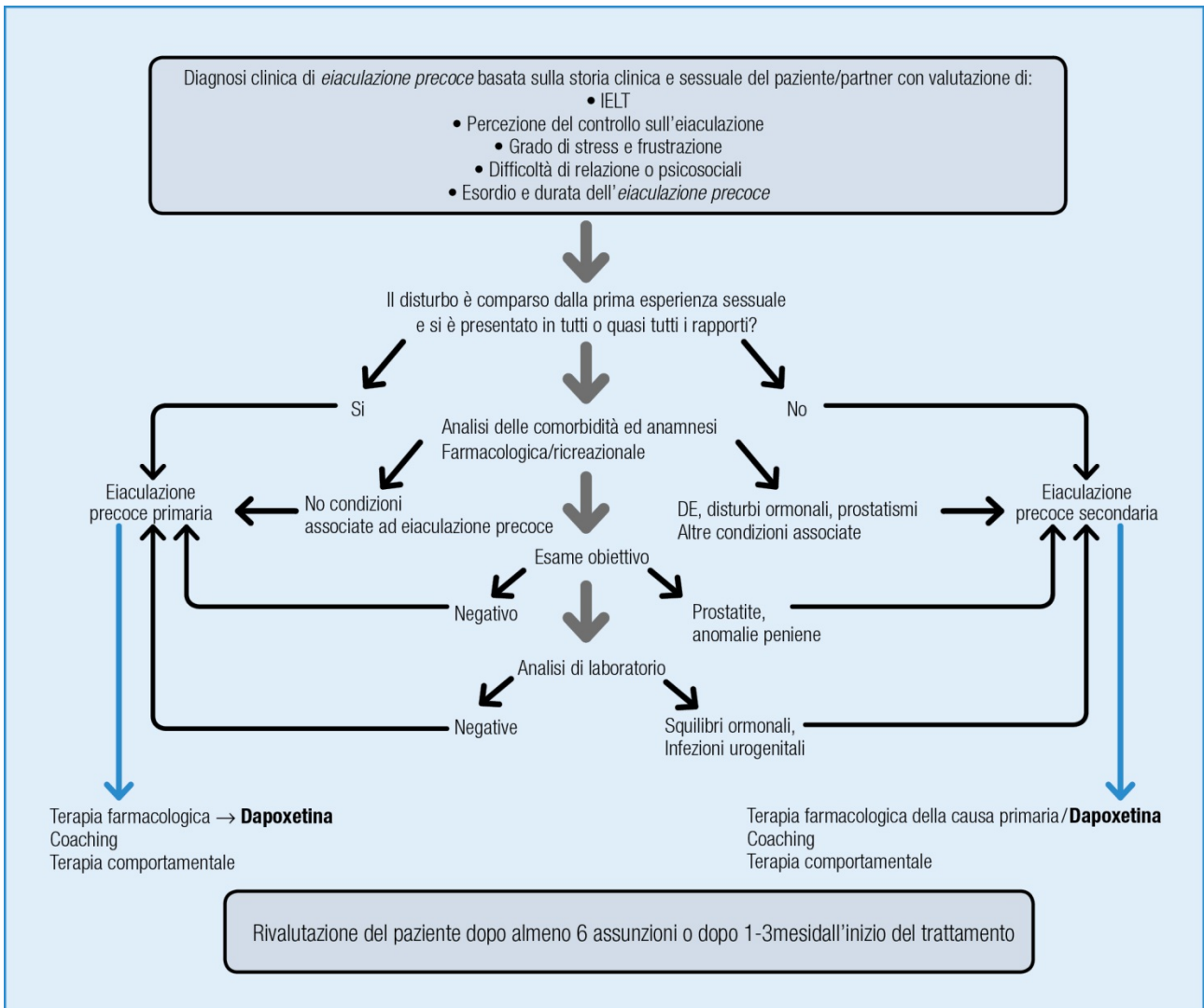


Figura 2. Algoritmo di diagnosi, terapia e follow-up del paziente con *ejaculazione precoce*

IELT = tempo di latenza dell'*ejaculazione intravaginale* (*intravaginal ejaculation latency time*); DE = disfunzione erettile

BIBLIOGRAFIA

1. Althof SE, Abdo CH, Dean J, et al. International Society for Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation. *J Sex Med* 2010;7:2947–69.
2. Waldinger M, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer D, Boolell M. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med* 2005;2:292–7.
3. Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, Pomerol J, Papp G, Hargreave T, Dohle G. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. *Eur Urol* 2004;46:555–8.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
5. Masters W, Johnson V. Human sexual inadequacy. Boston, MA: Little, Brown; 1970.
6. Metz M, McCarthy B. Coping with premature ejaculation: How to overcome PE, please your partner & have great sex. Oakland: New Harbinger Publications; 2003.
7. World Health Organization. International classification of diseases and related health problems. 10th edition. Geneva: World Health Organization; 1994.
8. Waldinger M. Premature ejaculation: Different pathophysiologies and etiologies determine its treatment. *J Sex Marital Ther* 2008;34:1–13.
9. McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD, et al. 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. *J Sex Med* 2008;5:1590–606.
10. McMahon CG. Long term results of treatment of premature ejaculation with selective serotonin re-uptake inhibitors. *Int J Impot Res* 2002;14:S19.
11. Waldinger M, Hengeveld MW, Zwinderman A. An empirical operationalization study of DSM-IV diagnostic criteria for premature ejaculation. *Int J Psychiatry Clin Pract* 1998;2:287.
12. Pagani E, Rodrigues O, Torselli M, Genari D. Characterization of 305 men with complaints of premature ejaculation. *Int J Impot Res* 1996;8:172.
13. Serefoglu EC, Cimen HI, Atmaca AF, Balbay MD. The distribution of patients who seek treatment for the complaint of ejaculating prematurely according to the four premature ejaculation syndromes. *J Sex Med* 2010;7:810–5.
14. 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;51:816–24.
15. Waldinger M.D, Premature Ejaculation: State of the Art. *Urol CI North Am* 2007;34:591-9.
16. Xin Z, Choi Y, Rha K. Somatosensory evoked potentials in patients with primary premature ejaculation. *J Urol* 1997;158:451–5.
17. Salonia A, Saccà A, Briganti A, et al. Quantitative sensory testing of peripheral thresholds in patients with lifelong premature ejaculation: a case-controlled study. *J Sex Med* 2009;6:1755–62.
18. Fanciullacci F, Colpi G, Beretta G. Cortical evoked potentials in subjects with true premature ejaculation. *Andrologia* 1988;20:326–30.
19. Waldinger M, Berendsen HH, Blok BF, Olivier B, Holstege G. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants induced delayed ejaculation: The involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res* 1998;92:111–8.
20. Giuliano F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: Opportunities for therapeutic intervention. *Trends Neurosci* 2007;30:79–84.
21. Giuliano F, Clément P. Physiology of ejaculation: emphasis on serotonergic control. *Eur Urol* 2005;48:408–17.
22. Schapiro B. Premature ejaculation, a review of 1130 cases. *J Urol* 1943;50:374–9.
23. Waldinger M, Rietschel M, Nothen N, Hengeveld MW, Olivier B. Familial occurrence of primary premature ejaculation. *Psychiatr Genet* 1998;8:37–40.
24. Janssen P, Bakker S, Rethelyi J, et al. Serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in Dutch men with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med* 2009;6:276–84.

25. Ozbek E, Tasci AI, Tugcu V, et al. Possible association of the 5-HTTLPR serotonin transporter promoter gene polymorphism with PE in a Turkish population. *Asian J Androl* 2009;11:351-5.
26. Jern P, Santtila P, Alanko K, et al. Premature and delayed ejaculation: Genetic and environmental effects in a population-based sample of Finnish twins. *J Sex Med* 2007;4:1739-49.
27. Jern P, Westberg L, Johansson A, et al. Are single nucleotide polymorphisms in the oxytocin and vasopressin 1A/1B receptor genes likely candidates for variation in ejaculatory function? *BJU Int* 2012;110:E1173-80.
28. Waldinger M, 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.
29. Jannini EA, Maggi M, Lenzi A. Evaluation of premature ejaculation. *J Sex Med* 2011;8:328-34.
30. Corona G, Petrone L, Mannucci E, et al. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol* 2004;46:615-22.
31. Carani C, Isidori AM, Granata A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6472-9.
32. Corona G, Jannini EA, Vignozzi L, Rastrelli G, Maggi M. The hormonal control of ejaculation. *Nat Rev Urol* 2012;9:508-19.
33. Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, Pepe M, Carruba G, Jannini EA. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001;58:198-202.
34. Zohdy W. Clinical parameters that predict successful outcome in men with premature ejaculation and inflammatory prostatitis. *J Sex Med* 2009;6:3139-46.
35. Chia S. Management of premature ejaculation: A comparison of treatment outcome in patients with and without erectile dysfunction. *Int J Androl* 2002;25:301-5.
36. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281:537-44.
37. Liang CZ, Zhang XJ, Hao ZY, Shi HQ, Wang KX. Prevalence of sexual dysfunction in Chinese men with chronic prostatitis. *BJU Int* 2004;93:568-70.
38. Trinchieri A, Magri V, Cariani L, et al. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Arch Ital Urol Androl* 2007;79:67-70.
39. Gonen M, Kalkan M, Cenker A, Ozkardes H. Prevalence of premature ejaculation in Turkish men with chronic pelvic pain syndrome. *J Androl* 2005;26:601-3.
40. Lotti F, Corona G, Mancini M, et al. The association between varicocele, premature ejaculation and prostatitis symptoms: Possible mechanisms. *J Sex Med* 2009;6:2878-87.
41. Rowland D, McMahon CG, Abdo C, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med* 2010;7:1668-86.
42. O'Flynn R, Michael A. Reboxetine-induced spontaneous ejaculation. *Br J Psychiatry* 2000;177:567-8.
43. Sivrioglu EY, Topaloglu VC, Sarandol A, Akkaya C, Eker SS, Kirli S. Reboxetine induced erectile dysfunction and spontaneous ejaculation during defecation and micturition. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:548-50.
44. Adson D, Kotlyar M. Premature ejaculation associated with citalopram withdrawal. *Ann Pharmacother* 2003;37:1804-6.
45. Peugh J, Belenko S. Alcohol, drugs and sexual function: A review. *J Psychoactive Drugs* 2001;33:223-32.
46. Althof S, Leiblum S, Chevret M, et al. Psychological and interpersonal dimensions of sexual function and dysfunction. In: Lue T, Basson R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F, eds. *Sexual medicine: Sexual dysfunctions in men and women*. Edition 2004. Paris: Edition 2004; 2004:73-115.
47. McCabe M. The development and maintenance of sexual dysfunction: An explanation based on cognitive theory. *J Sex Marital Ther* 1991;6:254-60.
48. Michetti P, Rossi R, Bonanno D, De Dominicis C, Lori F, Simonelli C. Dysregulation of emotions and premature ejaculation (PE): Alexithymia in 100 outpatients. *J Sex Med* 2007;17:18-23.
49. Symonds T, et al Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. *Eur Urol* 2007; 52:565-573.
50. Waldinger M, et al A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med* 2005; 2:292-297.
51. Althof SE, et al International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. *J Sex Med* 2010; 7:2947-2969.
52. Screponi F et al Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001; 58:198-202.
53. Corona G, et al Premature and delayed ejaculation: two ends of a single continuum influenced by hormonal milieu. *Int J Androl* 2011;34:41-48.

54. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Rosen RC, Hellstrom WJ, Shabsigh R, Miloslavsky M, Kell S. 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.
55. 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.
56. Hellstrom WJ, Althof S, Gittelman M, Steidle C, Ho KF, Kell S, Nilson-Beijber A. Dapoxetine for the treatment of men with premature ejaculation (PE):dose-finding analysis. *J Urol* 2005;173:238 (abstract 877).
57. McMahon CG, Kim SW, Park NC, Chang C, Rivas D, Tesfaye F, Rothman M, Aquilina J. Treatment of premature ejaculation in the asia-pacific region: Results from a phase III double-blind, parallel-group study of dapoxetine. *J Sex Med* 2010;7:256–68.
58. 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.
59. Porst H, McMahon C, Althof S, Sharlip I, Bull S, Rivas DA. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: Integrated analysis of two phase III dapoxetine trials. *J Sex Med* 2010;7:2231–42.
60. Levine L. Evaluation of withdrawal effects with dapoxetine in the treatment of Premature Ejaculation (PE). Poster presented at SMSNA. 2006.
61. Gurkan L, et al. Premature ejaculation: current and future treatments. *Asian J Androl* 2008;10:102-109
62. Sharlip I. Diagnosis and treatment of premature ejaculation: the physician's perspective. *J Sex Med* 2005;2:103-9
63. Waldinger MD. Premature ejaculation definition and drug treatment. *Drugs* 2007;67(4):547-568
64. 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.
65. Barnes T et al. Premature ejaculation: the scope of the problem. *J of Sex & Mar Ther* 2007;33:151-170)
66. Kim SW, Paick JS. Short-term analysis of the effects of as needed use of sertraline at 5 PM for the treatment of premature ejaculation. *Urology* 1999;54:544–7.
67. 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.
68. Strassberg DS, de Gouveia Brazao CA, Rowland DL, Tan P, Slob AK. Clomipramine in the treatment of rapid (premature) ejaculation. *J Sex Marital Ther* 1999;25:89– 101.
69. 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.
70. McMahon CG. Long term results of treatment of premature ejaculation with selective serotonin re-uptake inhibitors. *Int J Impot Res* 2002;14:S19.
71. Semans J. Premature ejaculation. *South Med J* 1956;49:352–8.
72. Li P, Zhy G, Xu P, Sun J, Wang P. Interventional effect of behavioral psychotherapy on patients with premature ejaculation (Chinese). *Zhonghua Nan Ke Xue* 2006;12:717–9.
73. Yuan P, Dai J, Yang Y, Guo J, Liang R. A comparative study on treatment for premature ejaculation: Citalopram used in combination with behavioral therapy versus either citalopram or behavioral therapy alone (Chinese). *Chin J Androl* 2008;22:35–8.
74. Steggall M, Fowler C, Pryce A. Combination therapy for PE: Results of a small-scale study. *Sex and Relationship Therapy* 2008;23:365–76.
75. Perelman M. A new combination treatment for premature ejaculation. A sex therapist's perspective. *J Sex Med* 2006; 3:1004–12.
76. Perelman M. Sex coaching for physicians: Combination treatment for patient and partner. *Int J Impot Res* 2003; 15:S67–74.