



Hitzewallungen – haben wir neue Alternativen zu Hormonersatztherapie?

V. Seifert-Klauss

Gynäkologische Endokrinologie und Kinderwunsch, Interdisziplinäres Endometriose-Zentrums (IEZ), Interdisziplinäres Osteoporose-Zentrums (IOZ), Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Menopause – Hitzewallungen – vasomotorische Symptome (VMS) – KNDy-Neurone – NK3R-Antagonist

gynäkologische praxis 51, 417–428 (2023)
mgo fachverlage GmbH & Co. KG

Vasomotorische Symptome (VMS) sind häufige Beschwerden in der Menopause. NK3R-Antagonisten können die KNDy-assoziierten Signalwege zur Aktivierung des Thermoregulationszentrums blockieren und so VMS reduzieren. Sie zeigten in Zulassungsstudien eine klinische Wirksamkeit bei postmenopausalen Frauen im Hinblick auf mittelschwere und schwere Hitzewallungen und könnten daher als Alternative zur Therapie von VMS infrage kommen.

■ Einleitung

Während der menopausalen Transition berichtet die Mehrheit der Frauen über charakteristische Beschwerden, insbesondere über vasomotorische Symptome (VMS) wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche [1]. Dafür verantwortlich ist unter anderem eine veränderte Thermoregulation [2, 3]. Seit Jahren wird die Rolle der Kisspeptin-Neurokinin-B-Dynorphin-(KNDy) Neurone hinsichtlich der thermoregulatorischen Kontrolle und damit des Auftretens menopausaler VMS beforscht [4]. Eine Hoffnung ist, dass diese neue Ansatzpunkte für die Therapie von vasomotorischen Symptomen bieten könnten – beispielsweise als Alternative zur klassischen Hormonersatztherapie (HRT) mit Steroidhormonen.

■ Vasomotorische Symptome in der Peri- und Postmenopause

Rund zwei Drittel der Frauen im Alter von 42 bis 46 Jahren berichten, jemals milde bis schwere menopausale Beschwerden gehabt zu haben. In der Altersgruppe der 52- bis 56-Jährigen sind es sogar 95 %, wobei mehr als jede Zehnte von schwerwiegenden Symptomen betroffen ist [1]. Häufig sind vor allem VMS – Hitzewallungen und Schweißausbrüche –, die mitunter jahrelang andauern können, wie Daten der Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) zeigen. So persistieren beispielsweise Hitzewallungen im Median über 7,2 Jahre. Nach den SWAN-Ergebnissen ist der Zeitpunkt des Auftretens der ersten VMS entscheidend für ihre Dauer. So erlebten Studienteilnehmerinnen, die ihre ersten

	Gesamtdauer der VMS (Median)	Persistenz der VMS nach der »final menstrual period« (Median)
Über alle Gruppen	7,4 Jahre	4,5 Jahre
1. Auftreten der VMS in der Prämenopause oder frühen Perimenopause	>11,8 Jahre	9,4 Jahre
2. Auftreten der VMS in der Postmenopause	3,4 Jahre	3,4 Jahre

Tab. 1 | Vasomotorische Symptombdauer in Abhängigkeit vom Beginn von vasomotorischen Symptomen; modifiziert nach [5]

Hitzewallungen noch in der Prämenopause oder frühen Perimenopause hatten, eine längere Gesamtdauer der Beschwerden (im Median über 11,8 Jahre), die auch noch 9,4 Jahre nach der letzten Menstruation (final menstrual period [FMP]) persistierten. Bei Frauen mit den ersten Hitzewallungen erst in der Postmenopause war die Dauer der VMS hingegen mit im Median 3,4 Jahren kürzer (►Tab. 1) [5].

Als Menopause gilt die letzte spontane Menstruationsblutung im Leben einer Frau. In weiten Teilen der Welt wird mit Menopause allerdings der gesamte Lebensabschnitt nach den reproduktiven Jahren bezeichnet. Zur präziseren Definition der Phasen rund um die letzte Periodenblutung wurden 2001 und 2011 im »Stages-of-Reproductive-Ageing«-Workshop der WHO die STRAW-Kriterien erarbeitet. Sie sollen eine Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Studien in dieser Lebensphase ermöglichen [1]. Die menopausale Transition beginnt, wenn nach zuvor regelmäßigen Zyklen Schwankungen von ≥ 7 Tagen Zykluslänge auftreten. In der mittleren und späten Perimenopause kommen dann Zykluslängen von ≥ 60 Tagen vor. Auch das Jahr nach der letzten Periodenblutung ist noch Teil der Perimenopause. Die Postmenopause beginnt definitionsgemäß erst nach dieser zwölfmonatigen Amenorrhö und kann somit erst retrospektiv definiert werden. Die Variabilität und Dauer dieser Transition ist erheblich – über 20 Muster des menopausalen Übergangs sind

bekannt: das Vorkommen und die Dauer der einzelnen Phasen sind interindividuell sehr unterschiedlich.

In Deutschland liegt das durchschnittliche Alter bei der Menopause bei 52 Jahren. Der Zeitpunkt ist teilweise genetisch bedingt; häufig korreliert das Alter der Mutter bei der Menopause mit dem Alter der Töchter bei der letzten Menstruation. Aber auch Umweltfaktoren wie Rauchen oder Besonderheiten in der Anamnese wie Diabetes, Strahlenexposition oder zytotoxische Medikamente haben Einfluss auf den Zeitpunkt der Menopause. Bei ca. 1% der Frauen tritt die letzte natürliche Menstruation bereits vor dem 40. Lebensjahr auf, bei einer von 1.000 bereits unter 30 Jahren (prämatüre Ovarialinsuffizienz [POI]).

■ Die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse um die Menopause

Die endokrine Situation der Frauen, die Beschwerden haben, kann sehr unterschiedlich sein, was zu heterogenen Studienergebnissen führt. Patientinnen mit Beschwerden schon in der Perimenopause (mit noch wechselnd hoher endogener Estrogenproduktion) haben nachweislich viele Jahre länger unter Hitzewallungen zu leiden, als solche, die erst 12 Monate nach der letzten Menstruation (mit stabil niedrigen endogenen Estrogenen) klimakterische Sympto-

me entwickeln. Ob letztere stärker von Phytoöstrogenen profitieren oder erstere, wurde bisher nicht sauber getrennt untersucht [2].

Das älter werdende Ovar produziert weniger Inhibine, die in der Hypophyse die Sekretion von FSH (follikelstimulierendes Hormon) hemmen. Durch den Wegfall der Hemmung kommt es zu vermehrter Ausschüttung von FSH, die zu einer endogenen Stimulation der Follikel und der dort aktiven Granulosazellen führt – und damit zu einer vermehrten Östrogenproduktion. Die »endogene Überstimulation« der Perimenopause kann in der zweiten Zyklushälfte zu überhöhten Estradiolspiegeln im Serum führen sowie wegen der nachlassenden Ovulationstätigkeit zu Follikelzysten an den Ovarien [6, 7].

Brustspannen, Wassereinlagerungen oder Spannungsgefühl im ganzen Körper können Ausdruck dieser endogenen Hyperöstrogenämie mit Estradiolwerten von bis zu 1.000 pg/ml sein – normal sind periovulatorische Werte von 150–250 pg/ml. Starke Schwankungen in Östrogenkonzentrationen können anfallsbegünstigend hinsichtlich neurologischer Erregbarkeit (Epilepsie) und kardiovaskulärer Vasokonstriktionen (pektanginöse Beschwerden) wirken [6].

In der SWAN-Studie wurden nur in den ersten 7 Tagen des Zyklus Hormone bestimmt, daher war Estradiol niedrig. Tatsächlich schwankt es aber um das Zehnfache im weiblichen Zyklus und erreicht meist in der 3. Woche des spät prä- bzw. früh perimenopausalen Zyklus ein Maximum.

Andererseits nehmen die Spiegel von FSH und luteinisierendem Hormon (LH) zu, da die negative Rückkopplung durch Estradiol (Östrogen) und Inhibin B zunehmend nachlässt [6].

■ Weitere VMS-assoziierte physiologische Prozesse

Der sinkende Östrogenspiegel allein kann das Auftreten der VMS nicht erklären. Daher diskutiert man, welche weiteren physiologischen Mechanismen beteiligt sein könnten:

- **Plötzliche starke Änderungen des Östrogenspiegels** können auslösend für vegetative Beschwerden sein. Dies erklärt, warum Frauen mit noch vorhandener Menstruation vor allem prämenstruell Hitzewallungen bekommen. Je höher dabei zuvor der Östrogenspiegel ist, desto stärker die Symptomatik zum Ende des Zyklus.
- **Serotonin** spielt wahrscheinlich eine Schlüsselrolle bei der Wärmeregulierung. Allerdings ist seine Beteiligung an der VMS-Physiologie noch wenig verstanden.
- Das **zentrale adrenerge und autonome Nervensystem** könnte bei VMS eine Rolle spielen – einschließlich der Modulation der zentralen Thermoregulationsfunktion, kutanen Durchblutung und kardialen vagalen Kontrolle.
- Daneben könnten andere Prozesse im **zentralen Nervensystem** an den VMS beteiligt sein. Beispielsweise wurden vor Hitzewallungen Veränderungen der Stammhirnaktivität beobachtet, aber die dahinterstehenden Mechanismen müssen noch aufgeklärt werden.
- Der mögliche Einfluss der **Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse** ist ebenfalls in der Diskussion, da Stress und Kortison mit schweren VMS in Verbindung gebracht wird. Entsprechende Studienergebnisse sind jedoch noch uneinheitlich.
- **Endotheliale Dysfunktion** könnte zu VMS beitragen. Einige Studien deuten darauf hin, dass VMS mit einer veränderten Funktion der Gefäß- und Endothelzellen zusammenhängen könnten.
- Auch **Inflammation und Koagulation** gehören zu den diskutierten VMS-relevanten Faktoren. Es liegen allerdings uneinheitliche Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen VMS sowie einem proinflammatorischen und prokoagulatorischen Profil vor.
- Schließlich können VMS auch als **Nebenwirkung** von Medikamenten, vor allem von manchen **Schmerzmitteln**, auftreten.

■ Östrogensensitive KNDy-Neurone und Thermoregulation

Vor einigen Jahren wurden die östrogensensitiven KNDy-Neurone entdeckt, die die Grundlage

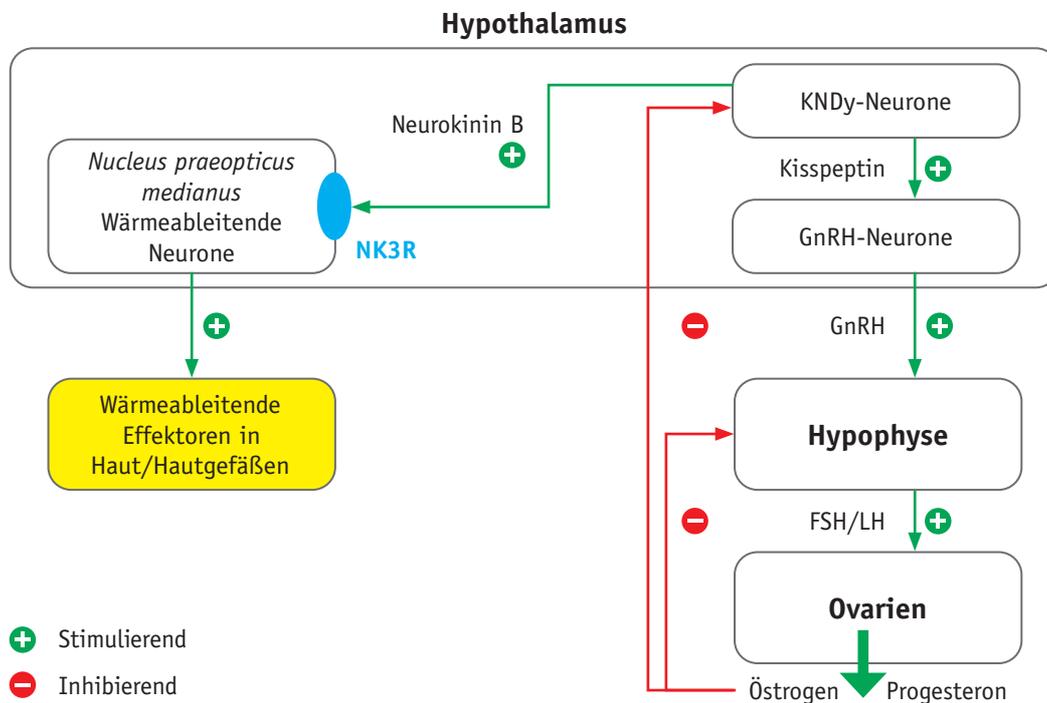


Abb. 1 | Zusammenhang zwischen Östrogen und Thermoregulation, sehr vereinfachte, schematische Darstellung; modifiziert nach [4]

KNDy=Kisspeptin-Neurokinin-B-Dynorphin; NK3R=Neurokinin-3-Rezeptor; FHS=follikelstimulierendes Hormon; LH=luteinisierendes Hormon; GnRH=Gonadotropin-Releasing-Hormon

für eine neue Hypothese zur Pathophysiologie der VMS liefern [4]. Dabei handelt es sich um Zellen im Hypothalamus, die das Peptidhormon Kisspeptin, das Neuropeptid Neurokinin B und das Opioidpeptid Dynorphin (KNDy) enthalten. In präklinischen Studien ließ sich unter anderem nachweisen, dass diese KNDy-Neurone in zwei Richtungen projizieren:

- ins Thermoregulationszentrum und
- zu den Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-freisetzenden Neuronen.

Man vermutet daher, dass sie unter dem Einfluss von Östrogen an der Thermoregulation des Körpers beteiligt sein könnten (▶Abb. 1):

- Die in der Hypophyse gebildeten Gonadotropine FSH und LH stimulieren die ovarielle

Hormonproduktion (Östrogene/Gestagene/Androgene).

- Über eine negative Rückkopplung vermindert hohes Östrogen die LH/FSH-Konzentration im Serum und zudem die Bildung von messenger-RNA (mRNA) für Neurokinin B und Kisspeptin in den KNDy-Neuronen.
- In der Folge vermindert sich die Aktivität der KNDy-Neurone – insbesondere der Neurokinin-B-abhängige Signalweg zum Nucleus praeopticus medianus im Thermoregulationszentrum des Hypothalamus. Letzteres steuert über wärmeableitende Neuronen relevante Effektoren in der Haut und in den Hautgefäßen.

Bei Frauen nach der menopausalen Transition findet die skizzierte negative Östrogenrückkopplung

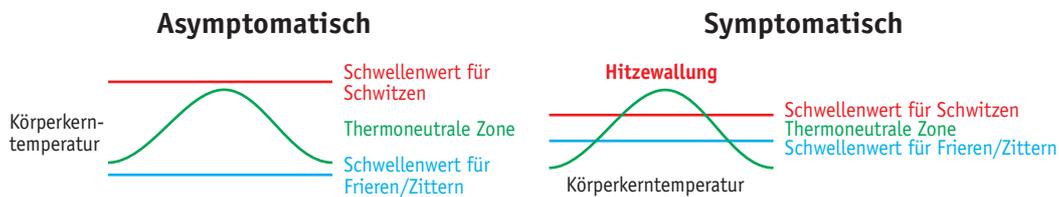


Abb. 2 | Thermoregulatorische Modelle der vasomotorische Symptome (VMS); modifiziert nach [17]

lung nicht mehr statt. Überdies entwickelt sich bei ihnen eine Hypertrophie der KNDy-Neurone im Hypothalamus. Beide Veränderungen verstärken die stimulierenden Signale der KNDy-Neurone an das Thermoregulationszentrum und es kommt zu überempfindlichen Reaktionen – das heißt zu VMS wie Hitzewallungen und nächtlichen Schweißausbrüchen [4, 8–16].

■ VMS als akute Wärmeabgabeereignisse

Die skizzierten Zusammenhänge einer veränderten Thermoregulation unterstützen das Modell der VMS als akute Wärmeabgabeereignisse (►Abb. 2). Bei akuter Verminderung des Östrogenspiegels verringert sich die thermoneutrale Zone der Körpertemperatur. Das heißt, dass bereits kleine Veränderungen der Körpertemperatur eine Wärmeabgabe (Hitzewallung) auslösen können [3].

■ Behandlungsoptionen für menopausale VMS

Deutsche und internationale Leitlinien empfehlen zur Behandlung von VMS während der menopausalen Transition sowohl medikamentöse als auch nichtmedikamentöse beziehungsweise nichtverschreibungspflichtige Optionen (►Tab. 2). Zu letzteren liegen häufig nur wenige Daten im Hinblick auf die Verringerung von VMS aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) vor. Überdies zeigte sich in den wenigen RCT, dass diese nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen kaum wirksamer als Placebo sind, wobei der Placeboeffekt bei VMS beträchtlich ist

(ca. 30%). Studien mit Phytoöstrogenen kamen zu uneinheitlichen Ergebnissen, wobei es zudem teilweise Bedenken hinsichtlich ihrer östrogenen Wirkung gibt [2, 17].

Dagegen konnten hormonelle Therapien (HRT) in RCT eine stärkere Wirksamkeit hinsichtlich der Verringerung von VMS zeigen. Allerdings können nicht alle Frauen von einer HRT profitieren. Insbesondere diesen Gruppen werden stattdessen nichthormonelle Therapieoptionen empfohlen:

- Frauen mit Brustkrebs in der Anamnese oder mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs
- Frauen mit einem erhöhten Risiko für:
 - koronare Herzkrankheit (KHK)
 - venöse Thromboembolien (VTE)
 - Schlaganfall
- Frauen mit Kontraindikationen für HRT
- Frauen, die unter einer HRT nicht akzeptable Nebenwirkungen erleben

Darüber hinaus haben einigen Frauen den Wunsch, eine HRT mit Steroidhormonen zu vermeiden. Daher besteht für eine größere Gruppe an Frauen ein Bedarf an wirksamen, nichthormonellen Optionen für die VMS-Therapie.

Ob perimenopausale oder postmenopausale Frauen stärker von Phytoöstrogenen profitieren, wurde bisher nicht endokrinologisch sauber getrennt untersucht. Die subjektive Beurteilung von Phytotherapie kann in der Perimenopause von in dieser Phase endogen wechselhaften Hormonspiegeln überlagert sein. Die Metaanalysen unterschätzen aus dem gleichen Grund mutmaßlich die Wirksamkeit bei einzelnen Frauen. Aufgrund der unzureichenden Datenlage ist für postme-

Medikamentöse Therapien	Nichtverschreibungspflichtige Therapien
<p>Hormonersatztherapie (HRT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Östrogenmonotherapie • Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie • Gewebeselektive Östrogenkomplexe/selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) • Tibolon • Bioidentische HRT <p>Nichthormonelle Therapien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) • Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI) • Gabapentinoide • Clonidin • Oxybutynin 	<p>Lebensstilinterventionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewichtsabnahme • Körperliche Aktivität/Bewegung • Vermeidung von Auslösern • Kühlungsmethoden <p>Nichtmedikamentöse Interventionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kognitive Verhaltenstherapie • Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion • Atemübungen • Tiefenentspannung • Klinische Hypnose • Yoga • Stellatumblockade • Akupunktur <p>Phytoöstrogene S-Equol-Derivate von Soja-Isoflavonen</p> <p>Phytopharmaka und Nahrungsergänzungsmittel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ginseng • Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) • Chinesische Kräuter (chinese herbal medicine [CHM]) • <i>Cimicifuga racemosa</i>; syn. <i>Actaea racemosa</i> (<i>Cimicifuga</i>) • Rotklee

Tab. 2 | Beispiele für medikamentöse und nichtverschreibungspflichtige Behandlungsoptionen für Menopause-assoziierte vasomotorische Symptome; modifiziert nach [18]

nopausale Frauen im Z. n. östrogenabhängigen Mamma- oder Endometriumkarzinom und für aktuell Erkrankte mit diesen Diagnosen die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit isolierten Isoflavonen nicht zu empfehlen. Sie könnten auf der Basis der NICE-Empfehlung Johanniskraut erhalten [2].

■ NK3R-Antagonisten in der VMS-Therapie

Vor diesem Hintergrund könnten die bereits beschriebenen Zusammenhänge zwischen der

Thermoregulation und KNDy-Neuronen alternative therapeutische Perspektiven eröffnen. So gaben diese Erkenntnisse den Anstoß für die Suche nach nichthormonellen Ansätze in der VMS-Therapie und führten zur Entwicklung einer neuen Substanzklasse: den Neurokinin-3-Rezeptor-Antagonisten (NK3R-Antagonisten). Sie blockieren die Signalwege zwischen den KNDy-Neuronen und dem Thermoregulationszentrum des Hypothalamus. So können sie eine Aktivierung der Wärmeabgabereignisse abschwächen. Seit Mitte der 2010er-Jahre wurden verschiedene orale NK3R-Antagonisten in klinischen Studien

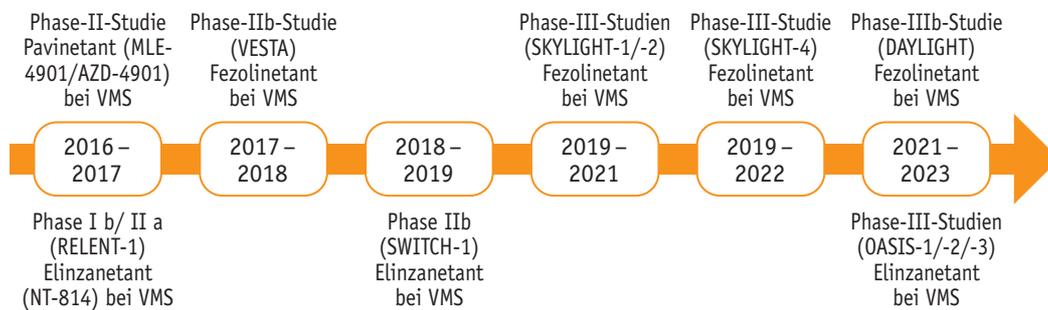


Abb. 3 | Übersicht klinischer Phase-II- und Phase-III-Studien [19–30] mit NK3R-Antagonisten zur Behandlung von vasomotorischen Symptomen (VMS)

zur Behandlung von menopausalen Hitzewallungen untersucht (► Abb. 3), darunter

- Elinzanetant (NT-814),
- Fezolinetant (ESN364) und
- Pavinetant (MLE4901) [18–29].

Phase-II-/IIb-Studien zu NK3R-Antagonisten

Die genannten NK3R-Antagonisten konnten in Phase-II-Studien die Häufigkeit und den Schweregrad der VMS reduzieren und Lebensqualitätsparameter verbessern [18–20, 22].

Pavinetant (MLE4901)

In die randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-II-Cross-over-Studie mit dem NK3R-Antagonisten Pavinetant (MLE4901) wurden 37 Frauen zwischen 40 und 62 Jahren eingeschlossen, deren letzte Menstruation vor 12 Monaten oder länger stattfand und die mindestens 7 Hitzewallungen innerhalb von 24 Stunden erlebten. Sie durften in den 8 Wochen vor Studienbeginn keine Medikation gegen Hitzewallungen anwenden. Nach einer zweiwöchigen Baseline-Phase wurden sie 1:1 randomisiert und entweder mit zweimal täglich 40 mg MLE4901 oder mit Placebo behandelt. Nach vier Wochen Therapiedauer folgte eine zweiwöchige Auswaschphase, bevor ein »cross-over« der Kohorten stattfand. Dann erhielten die Pa-

tientinnen der vorherigen Placebogruppe zweimal täglich 40 mg MLE4901 und die vormalige Verumgruppe das Placebo. Anschließend wurden alle Studienteilnehmerinnen zwei Wochen nachbeobachtet. Primärer Endpunkt war die Gesamtzahl der Hitzewallungen während der vier Behandlungswochen. Zu den sekundären Endpunkten gehörten Scores für den Schweregrad der Hitzewallungen sowie die damit assoziierte Belastung und Beeinflussung der Lebensqualität (»interference«). Diese Studie zeigte, dass MLE4901 die Gesamtzahl der Hitzewallungen im Vergleich zu Placebo signifikant um 45 Prozentpunkte (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 22–67) reduzierte. Verglichen mit Placebo verminderte MLE4901 zudem signifikant den Schweregrad der Hitzewallungen um 41 Prozentpunkte, deren Belastungsscore um 45 Prozentpunkte sowie den Score für den Einfluss auf die Lebensqualität um 58 Prozentpunkte. Die Therapie wurde von den Patientinnen gut vertragen. Bei drei Frauen erhöhten sich die Transaminasewerte, die sich nach dem Absetzen der Substanz wieder normalisierten [18]. Nach Abwägung der klinischen Risiken und des Nutzens beendete der Hersteller im November 2017 allerdings die weitere Entwicklung von MLE4901 zur Behandlung von Hitzewallungen [30].

VESTA-Studie mit Fezolinetant (ESN-364)

In der Phase-IIb-Studie VESTA wurden 352 Frauen im Alter von 41–65 Jahren (wie lange post-

menopausal?) mit mittelschweren und schweren VMS (mindestens 50 VMS-Episoden pro Woche) eingeschlossen. Sie wurden in etwa 8 gleichgroße Kohorten mit jeweils unterschiedlichen Fezolinetant-Dosierungen randomisiert und 12 Wochen lang behandelt:

- zweimal täglich 15, 30, 60 oder 90 mg Fezolinetant
- viermal täglich 30, 60 oder 120 mg Fezolinetant
- Placebo

Der primäre Endpunkt war die Reduktion der Häufigkeit und des Schweregrads der VMS in Woche 4 und Woche 12. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war das Ansprechen auf die Behandlung, definiert als eine Verminderung der Häufigkeit mittelschwerer/schwerer VMS um mindestens 50% in Woche 12. Außerdem gehörten verschiedene patientinnenberichtete Ergebnisse (patient-reported outcomes [PRO]) zu den sekundären Endpunkten. Im Vergleich zu Placebo reduzierten alle Fezolinetant-Regime die Häufigkeit mittelschwerer/schwerer VMS in Woche 4 und Woche 12 und führten zu einer signifikanten Verringerung des VMS-Schweregrads in Woche 4. In Woche 12 zeigten Frauen mit mittelschwerem/schwerem VMS unter Fezolinetant im Vergleich zu Placebo höhere Ansprechraten: In allen Fezolinetant-Regimen erreichten über 80% der Frauen eine Ansprechraten von mindestens 50% – in der Placebogruppe waren es nur 58,5% der Frauen mit einer Ansprechraten von mindestens 50%. Die Patientinnen der Verumgruppen berichteten zudem von größeren Verbesserungen bezüglich der Lebensqualität und anderen PRO-Parametern einschließlich VMS-bedingter Beeinträchtigungen des täglichen Lebens. Es wurden ausschließlich milde bis moderate behandlungsbedingte Nebenwirkungen berichtet [19, 20].

SWITCH-1-Studie mit Elinzanetant (NT-814)

In der Phase-IIb-Studie SWITCH-1 ging es um die Dosisfindung für den NK3R-Antagonisten Elinzanetant. Die 1:1:1:1-randomisierten 199 postmenopausalen Frauen (40–65 Jahre) erhielten 12 Wochen lang entweder Placebo oder einmal täglich 40, 80, 120 beziehungsweise 160

mg Elinzanetant. Koprimary Endpunkte waren die Verringerung der durchschnittlichen Häufigkeit und des Schweregrads von mittelschwerem bis schwerem VMS in den Wochen 4 und 12. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die von den Patientinnen berichteten Veränderungen des Schlafs und der Lebensqualität. Unter 120 und 160 mg Elinzanetant verringerte sich ab Woche 1 bis in Woche 12 die VMS-Häufigkeit im Vergleich zu Placebo. Die Unterschiede waren signifikant für die 120-mg-Dosierung in Woche 4 und Woche 12 sowie für die 160-mg-Dosierung in Woche 4. Die beiden höchsten Dosierungen führten zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Schlaf- und Lebensqualitätsparameter. Die Elinzanetant-Regime wurden insgesamt gut toleriert [22].

Phase-III-Studien zu NK3R-Antagonisten

In den abgeschlossenen Phase-III-Studien wurde unter anderem die Behandlungsdauer auf mindestens 52 Wochen erweitert (SKYLIGHT 1; 12 Wochen mit 40 Wochen »active treatment extension«) [23–29]. Vor kurzem wurden die Ergebnisse zu 2 Phase-III-Studien mit Fezolinetant veröffentlicht (SKYLIGHT-1 und SKYLIGHT-2). Beide identischen dreiarmligen Studien schlossen jeweils rund 500 **postmenopausale** Frauen im Alter von 40–65 Jahren mit mindestens 7 mittelschweren/schweren Hitzewallungen pro Tag ein. Sie waren im Mittel seit 72–82 Monaten postmenopausal und wurden entweder mit Placebo oder mit einmal täglich 30 mg beziehungsweise 45 mg Fezolinetant zunächst 12 Wochen lang behandelt. In diesen 3 Monaten verließen 23 Teilnehmerinnen der Placebogruppe, 31 in der 30-mg-Fezolinetant-Gruppe, und 13 in der 45-mg-Fezolinetant-Gruppe die Studie aufgrund von Nebenwirkungen oder aus anderen Gründen. Die beiden häufigsten Nebenwirkungen in den 3 Monaten waren Kopfschmerzen (7% im Placeboarm, 5% und 6% unter 30 mg bzw. 45 mg Prüfsubstanz) und in je 3% Blutzuckererhöhungen in den beiden aktiven Behandlungsarmen. Wegen Nebenwirkungen beendeten 5% im Placeboarm die Teilnahme, 6% unter 30 mg und 2% unter 45 mg Fezolinetant [24].

Es gab in der SKYLIGHT-1-Studie 5 schwerwiegende Nebenwirkungen, davon zweimal starke Leberwerterhöhungen, wobei beide Teilnehmerinnen kurz vor dem Auftreten zusätzliche Medikamente wegen Schmerzen begonnen hatten. Unter 45 mg traten je einmal orale Parästhesien und Varizen auf, die stationär behandelt wurden. Im Placeboarm erfolgte eine Hospitalisation wegen Cholelithiasis.

Nach 12 Wochen setzten fast alle verbliebenen Teilnehmerinnen (bis auf 3) in ihren jeweiligen aktiven Substanzarmen die Teilnahme fort. Die verbliebenen Teilnehmerinnen im Placeboarm wurden für weitere 40 Wochen re-randomisiert, und erhielten entweder 30 mg oder 45 mg Fezolinetant täglich. Endpunkte waren die durchschnittlichen Veränderungen der Häufigkeit und des Schweregrads der VMS in Woche 4 und Woche 12.

Beide Dosierungen der Wirksubstanz verbesserten in Woche 4 (Verminderung um 51,6% bzw. 55,16%) und in Woche 12 signifikant die VMS-Häufigkeit (Verminderung um 58,6% bzw. 64,27% nach 12 Wochen) im Vergleich zum Ausgangswert, in der Placebogruppe betrug die Verminderung 33,6% nach 4 Wochen und 45,35% nach 12 Wochen [23, 24]. Bezogen auf die tägliche Frequenz der Hitzewallungen waren gegenüber Placebo täglich zwischen 1,82 und 2,55 weniger Hitzewallungen aufgetreten, der Schweregrad war 0,15 bis 0,29 geringer als unter Placebo.

Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Verbesserung des Schlafs und der Lebensqualität sowie die Sicherheit. In der SKYLIGHT-2-Studie berichteten die Patientinnen mit der 45-mg-Dosierung gegenüber der Placebogruppe signifikant bessere Lebensqualitätsscores in Woche 12. Diese Verbesserung hielt bis in Woche 52 an [24]. Nebenwirkungen traten insgesamt in der SKYLIGHT-1-Studie bei 37% beziehungsweise 43% der Patientinnen in den Verumgruppen sowie bei 45% der Frauen in der Placebogruppe bis in Woche 12 auf. Schwere Nebenwirkungen waren selten: in der SKYLIGHT-2-Studie wurden bei 2% beziehungsweise 1% der Patientinnen mit 30 mg

beziehungsweise 45 mg Fezolinetant berichtet (Placebo: 0%). Sie bestanden in je einmal Vohofflammern, Zahnentzündung, Coronainfektion, Cholestase und Verletzung der N. tibialis posterior, und wurden als nichtmedikationsbedingt eingestuft [23, 24]. Weitere Phase-III-Studien mit Fezolinetant (DAYLIGHT) beziehungsweise Elinzanetant (OASIS-1 bis -3) laufen entweder noch oder wurden vor kurzem beendet, wobei noch keine publizierten Ergebnisse vorliegen [25–29]. Auch die Wirkung bei perimenopausalen Frauen mit starken Östrogenschwankungen muss noch erprobt werden.

Mitte Mai 2023 hat die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA die Substanz Fezolinetant in einer Dosierung von 45 mg täglich zur Therapie mittelschwerer und schwerer menopausaler Hitzewallungen als ersten NK3R-Antagonisten zugelassen. Die Behörde weist dabei auf mögliche hepatotoxische Nebenwirkungen hin [31]. Seit Januar 2023 hat auch die europäische Arzneimittelbehörde EMA mit dem Prüfprozess zu Fezolinetant begonnen [32].

Fazit: Die NK3R-Antagonisten zeigten in ihren Zulassungsstudien eine klinische Wirksamkeit bei postmenopausalen Frauen im Hinblick auf mittelschwere und schwere Hitzewallungen. Inzwischen hat die US-Behörde FDA ein erstes Präparat dieser Substanzklasse zugelassen. Es bleibt abzuwarten, wie sich die europäische Arzneimittelbehörde entscheidet.

■ Zusammenfassung

Vasomotorische Symptome (VMS) – vor allem Hitzewallungen und Schweißausbrüche – sind häufige Beschwerden in der Menopause, die bei längerer Dauer mit einer verminderten Lebensqualität für die 30–50% betroffenen Frauen einhergehen können. Die Symptomatik kann bereits Jahre vor der letzten Menstruation beginnen und bei manchen Frauen über zehn Jahre lang persistieren. Als mögliche Ursachen der VMS werden eine Vielzahl physiologischer Mechanismen diskutiert. Eine Schlüsselrolle spielt dabei der schwankende und später sinkende

Östrogenspiegel. Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass es durch die fehlende negative Rückkopplung des Östrogens zu einer Aktivierung der Signalwege zwischen den KNDy-Neuronen und dem Thermoregulationszentrum im Hypothalamus kommt. In der Folge können die VMS-typischen Wärmeabgabeereignisse auftreten. Zur medikamentösen Behandlung der VMS stehen derzeit verschiedene hormonelle und nichthormonelle Therapieoptionen zur Verfügung, die jedoch nicht für alle Frauen mit Behandlungsbedarf infrage kommen. In den USA wurde nun der erste Neurokinin-3-Rezeptor-Antagonist (Fezolinetant) als Vertreter einer neuen Substanzklasse zur VMS-Therapie bei postmenopausalen Frauen zugelassen. NK3R-Antagonisten können die oben beschriebenen KNDy-assoziierten Signalwege zur Aktivierung des Thermoregulationszentrums blockieren und so VMS reduzieren. Studien an perimenopausalen Frauen sind noch nicht publiziert, mehrere Phase-III-Studien laufen noch.

for treatment are available but these are not suitable for all women who require treatment. A new class of agents, named neurokinin 3 receptor antagonists has been studied for non-hormonal VMS treatment, and Fezolinetant has recently been approved by the FDA in the United States for this indication in postmenopausal women. They block the KNDy-associated signaling pathways and their activation of the thermoregulatory centre and thereby reduce vasomotor symptoms in postmenopausal women. Studies in perimenopausal women have not yet been published, several phase III studies are under way.

Keywords: menopause – hot flushes – vasomotor symptoms (VMS) – KNDy-neurons – NK3R antagonist

Seifert-Klaus V:
Hot flushes – will we have new alternatives to HRT?

Summary: Vasomotor symptoms (VMS) – particularly hot flushes and sudden sweating – are among the most common complaints during both peri- and postmenopause. If persistent over longer periods of time they can lead to marked decreases in quality of life and constitute a significant strain for the 30–50% women who are affected. Symptoms have been found to persist for longer than 10 years in some women. Among possible causes for VMS, fluctuating and decreasing estrogen concentrations are key factors. Recent findings point towards an activation of signaling pathways between KNDy neurons and the hypothalamic thermoregulatory centre if negative feedback by estrogen is lacking. This may allow for the typical vasomotor symptom of hot flushes followed by sweating. Various hormonal and non-hormonal therapeutic options

Literatur

1. Jokinen K, Rautava P, Mäkinen J, Ojanlatva A, Sundell J, Helenius H. Experience of climacteric symptoms among 42–46 and 52–56-year-old women. *Maturitas* 2003; 46: 199–205.
2. Seifert-Klaus V. Phytotherapie bei klimakterischen Beschwerden. *Gynäkologische Endokrinologie* 2022; 20: 272–275.
3. Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142: 115–120.
4. Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, Romanovsky AA, Krajewski-Hall SJ. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front Neuroendocrinol* 2013; 34: 211–227.
5. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al.; Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 531–539.
6. Meyer S, Seifert-Klaus V. Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause. *Dtsch Med Wochenschr* 2018; 143: 1636–1647.
7. Randolph JF Jr, Zheng H, Sowers MR, Crandall C, Crawford S, Gold EB, Vuga M. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 746–754.

8. Krajewski-Hall SJ, Miranda Dos Santos F, McMullen NT, Blackmore EM, Rance NE. Glutamatergic Neurokinin 3 Receptor Neurons in the Median Preoptic Nucleus Modulate Heat-Defense Pathways in Female Mice. *Endocrinology* 2019; 160: 803–816.
9. Mittelman-Smith MA, Williams H, Krajewski-Hall SJ, McMullen NT, Rance NE. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 19846–19851.
10. Rance NE, McMullen NT, Smialek JE, Price DL, Young WS. Postmenopausal hypertrophy of neurons expressing the estrogen receptor gene in the human hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 79–85.
11. Rance NE, Young WS. Hypertrophy and increased gene expression of neurons containing neurokinin-B and substance-P messenger ribonucleic acids in the randomized of postmenopausal women. *Endocrinology* 1991; 128: 2239–2247.
12. Dacks PA, Krajewski SJ, Rance NE. Activation of neurokinin 3 receptors in the median preoptic nucleus decreases core temperature in the rat. *Endocrinology* 2011; 152: 4894–4905.
13. Padilla SL, Johnson CW, Barker FD, Patterson MA, Palmiter RD. A Neural Circuit Underlying the Generation of Hot Flashes. *Cell Rep* 2018; 24: 271–277.
14. Mittelman-Smith MA, Krajewski-Hall SJ, McMullen NT, Rance NE. Neurokinin 3 Receptor-Expressing Neurons in the Median Preoptic Nucleus Modulate Heat-Dissipation Effectors in the Female Rat. *Endocrinology* 2015; 156: 2552–2562.
15. Krajewski-Hall SJ, Blackmore EM, McMinn JR, Rance NE. Estradiol alters body temperature regulation in the female mouse. *Temperature (Austin)* 2017; 5: 56–69.
16. Dacks PA, Rance NE. Effects of estradiol on the thermoneutral zone and core temperature in ovariectomized rats. *Endocrinology* 2010; 151: 1187–1193.
17. Peri- and Postmenopause – Diagnosis and Interventions. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S3 Level, AWMF Registry No. 015-062, January 2020). (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-062>). Zugegriffen: 03.05.2023.
18. Prague JK, Roberts RE, Comminos AN, Clarke S, Jayasena CN, Nash Z, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flashes: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1809–1820.
19. Fraser GL, Lederman S, Waldbaum A, Kroll R, Santoro N, Lee M, et al. A phase 2b, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause* 2020; 27: 382–392.
20. Santoro N, Waldbaum A, Lederman S, Kroll R, Fraser GL, Lademacher C, et al. Effect of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant on patient-reported outcomes in postmenopausal women with vasomotor symptoms: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study (VESTA). *Menopause* 2020; 27: 1350–1356.
21. Trower M, Anderson RA, Ballantyne E, Joffe H, Kerr M, Pawsey S. Effects of NT-814, a dual neurokinin 1 and 3 receptor antagonist, on vasomotor symptoms in postmenopausal women: a placebo-controlled, randomized trial. *Menopause* 2020; 27: 498–505.
22. Simon JA, Anderson RA, Ballantyne E, Bolognese J, Caetano C, Joffe H, et al. Efficacy and safety of elinzanetant, a selective neurokinin-1,3 receptor antagonist for vasomotor symptoms: a dose-finding clinical trial (SWITCH-1). *Menopause* 2023; 30: 239–246.
23. Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, et al. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108: 1981–1997.
24. Lederman S, Ottery FD, Cano A, Santoro N, Shapiro M, Stute P, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet* 2023; 401: 1091–1102.
25. Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, Nappi RE, Santoro N, Wolfman W, et al. Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2023; 141: 737–747.
26. ClinicalTrials.gov. A Study of Fezolinetant to Treat Hot Flashes in Women Going Through Menopause (Daylight). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05033886. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05033886>). Zugegriffen: 03.05.2023.
27. ClinicalTrials.gov. A Study to Learn More About How Well Elinzanetant Works and How Safe it is for the Treatment of Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) That Are Caused by Hormonal Changes Over 26 Weeks in Women Who Have Been Through the Menopause (OASIS-1). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05042362. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05042362>). Zugegriffen: 03.05.2023.
28. ClinicalTrials.gov. A Study to Learn More About How Well Elinzanetant Works and How Safe it is for the Treatment of Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) That Are Caused by Hormonal Changes Over 26 Weeks in Women Who Have Been Through the Menopause (OASIS-2). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05099159. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05099159>). Zugegriffen: 03.05.2023.
29. ClinicalTrials.gov. A Study to Learn More About How Well Elinzanetant Works and How Safe it is for the Treatment of Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) That Are Caused by

Hormonal Changes Over 52 Weeks in Women Who Have Been Through the Menopause (OASIS-3). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05030584. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05030584>). Zugegriffen: 03.05.2023.

30. Modi M, Dhillon WS. Neurokinin 3 Receptor Antagonism: A Novel Treatment for Menopausal Hot Flashes. *Neuroendocrinology* 2019; 109: 242–248.

31. US Food and Drug Administration (FDA). FDA Approves Novel Drug to Treat Moderate to Severe Hot Flashes Caused by Menopause. Pressemitteilung am 12.05.2023. (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-drug-treat-moderate-severe-hot-flashes-caused-menopause>). Zugegriffen: 13.05.2023.

32. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation). Veoza: fezolinetant. EMA/CHMP/440243/2023. 12. Oktober 2023.

Interessenkonflikt: V. Seifert-Klaus erklärt, dass Verbindungen zur Fa. *Astellas Pharma GmbH* (Fezolinetant) in Form von Vortragshonorar (2022), als LKP der Daylight-Studie (2022/2023) und als Advisory Board Member (2023) bestehen und dass Verbindungen zur Fa. *Besins Healthcare* (Gynokadin®, Utrogest®, u. v. a.) als Mentorin im Campus gynäkologische Endokrinologie (2020–2022) bestehen.



Prof. Dr. med. Vanadin Seifert-Klauss
Gynäkologische Endokrinologie
und Kinderwunsch
Interdisziplinäres Endometriose-Zentrums (IEZ)
interdisziplinäres Osteoporose-Zentrums (IOZ)
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde im
Klinikum rechts der Isar
Technischen Universität München
Ismaninger Straße 22
81675 München

vanadin.seifert-klauss@tum.de