

## Update zur Therapiestudie mit dem NK3R-Antagonisten Fezolinetant

**Hintergrund:** Hypothalamische KNDy-Neurone (KNDy: Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin) projizieren in das thermoregulatorische Zentrum, das ebenfalls im Hypothalamus lokalisiert ist. Sie werden durch Neurokinin B stimuliert und durch (z. B.) Östrogene inhibiert. Diese Hemmung fällt durch den Abfall der Östrogene in der Menopause weg. Daraufhin hypertrophieren die KNDy-Neurone und werden hyperaktiv. Das wiederum führt zu einer gesteigerten Stimulation des thermoregulatorischen Zentrums, das dadurch hypersensitiv gegenüber peripheren Temperatursensoren wird und mit einer vermehrten Aktivierung der «Wärmeabgabe-Mechanismen» reagiert. Die Folge sind vasomotorische Beschwerden (VMS).

In den letzten Jahren wurde eifrig an der Entwicklung von sogenannten Neurokinin-Rezeptor-(NKR-)Antagonisten gearbeitet. Diese sollen den beschriebenen Signalweg unterbrechen und somit das Auftreten von menopausalen VMS reduzieren. Fezolinetant ist ein oraler NK3R-Antagonist. In der plazebokontrollierten VESTA-Studie der Phase IIb wurde gezeigt, dass Fezolinetant (2 × 90 mg/Tag) bei guter Verträglichkeit bereits innerhalb von 4 Wochen signifikant die Frequenz und die Intensität von VMS reduziert (1). In der aktuellen Publikation wurden die Responderrate und weitere «patient-reported outcome measures» (PROM) unter Fezolinetant ausgewertet.

### Zusammenfassung der VESTA-Studie

In der 12-wöchigen VESTA-Studie wurden 352 zirka 55-jährige postmenopausale Frauen, die unter moderaten oder schweren VMS litten, mit verschiedenen Fezolinetant-Dosierungen oder Plazebo behandelt. Als PROM wurden der Menopause-Specific-Quality-of-Life-Questionnaire (MENQoL), die Hot-Flash-Related-Daily-Interference-Scale (HFRDIS) und die Greene-Climacteric-Scale (GCS) eingesetzt. Die PROM wurden bei Baseline sowie nach 4, 8 und 12 Wochen erfasst. Responder waren wie folgt im Vergleich zur Baseline definiert:

1) mindestens 50%, 70%, 90% oder 100% Reduktion der Frequenz moderater oder schwerer VMS oder

- 2) mindestens 50%, 70%, 90% oder 100% Reduktion der Frequenz leichter, moderater oder schwerer VMS oder  
3) absolute Reduktion um 2, 3, 4 oder 5 moderate oder schwere VMS pro 24 Stunden oder  
4) absolute Reduktion um 2, 3, 4 oder 5 leichte, moderate oder schwere VMS pro 24 Stunden.

Die Frequenz und die Intensität von VMS wurden täglich über ein elektronisches Tagebuch erfasst. Unabhängig von der Fezolinetant-Dosierung erzielten über 80% der Teilnehmerinnen eine mindestens 50%ige Reduktion der moderaten oder schweren VMS; mehr als 50% der Frauen sogar eine Reduktion um mindestens 90%. Unter Fezolinetant (2 × 90 mg/Tag) brauchte es im Durchschnitt 2,2 Tage, um eine 50%ige Reduktion der moderaten oder schweren VMS zu erreichen (vs. 15 Tage unter Plazebo). Neben der Reduktion der VMS-Frequenz und -Intensität zeigte sich unter Fezolinetant eine signifikante Verbesserung der menopausenbezogenen Lebensqualität (MENQoL), eine signifikante Reduktion der VMS-assoziierten Alltagsbeeinträchtigung (HFRDIS) und eine signifikante Reduktion psychischer und physischer VMS-assoziiierter Symptome (GCS).

### Kommentar

Die aktuellen Daten ergänzen die bereits vorliegenden, optimistisch stimmenden Ergebnisse zum NK3R-Antagonisten Fezolinetant zur Therapie von menopau-



**Prof. Dr. med. Petra Stute,**  
Präsidentin der SGEM,  
Leitende Ärztin Gynäkologische  
Endokrinologie und Reproduktions-  
medizin am Inselspital Bern,  
resümiert und kommentiert kürzlich pub-  
lizierte Studien zu wichtigen und vielfach  
kontrovers diskutierten Themen.

### Kommentierte Studie:

Santoro N 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 Dec; 27(12): 1350–1356. LoE 1

salen VMS. Die Geschwindigkeit, mit der die Wirkung erzielt wird, ist beeindruckend. Natürlich sind noch viele Fragen zu klären, zum Beispiel

- zum Einfluss auf andere menopausale Symptome (wie Schlafstörung, Muskel- und Gelenkbeschwerden, sexuelle Funktion)
- zur Wirksamkeit und Sicherheit bei neurologischen Vorerkrankungen
- zur Langzeitsicherheit
- zu Interaktionen mit anderen Medikamenten (wie Psychopharmaka).

Wait and see ... ■

**Prof. Dr. med. Petra Stute**  
Präsidentin der SGEM  
Abteilung Gynäkologische Endokrinologie  
und Reproduktionsmedizin  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
Inselspital  
3010 Bern  
E-Mail: [petra.stute@insel.ch](mailto:petra.stute@insel.ch)

Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel: keine.

### Referenz:

1. Fraser GL, Lederman S, Waldbaum A, Kroll R, Santoro N, Lee M, Skillern L, Ramael S: 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 Apr; 27(4): 382-392.