

Hitzewallungen ohne Hormone lindern

Neue plazebokontrollierte Doppelblindstudie zeigt signifikante Symptomverbesserung

Menopausale Hitzewallungen lassen sich mit der Gabe von Fezolinetant, ein neuer Neurokinin-3-Rezeptor-(NK3R)-Antagonist, deutlich in Stärke und Häufigkeit vermindern, so das aktuelle Resultat der Phase-III-Studie SKYLIGHT 1 mit Folgestudien: Im plazebokontrollierten Vergleich kam es zu signifikanter und dauerhafter Verringerung der Intensität und der Häufigkeit vasomotorischer Symptome bereits ab Woche 4.

Prof Dr. med. Petra Stute, leitende Ärztin Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin an der Universitätsfrauenklinik Bern, erläuterte den Wirkmechanismus von Fezolinetant (Veoza®) und die Studienergebnisse für die klinische Praxis. Der NK3R-Antagonist ist kürzlich in der Schweiz zugelassen worden und soll ab März 2024 von den Krankenkassen vergütet werden.

Normalisierte Thermoregulation: Wirkmechanismus

Bekannt ist, dass vasomotorische Störungen (Hitzewallungen) während des menopausalen Übergangs auf sinkende und schwankende Östrogenspiegel zurückzuführen sind, die das Thermoregulationszentrum im Hypothalamus stören. Es kommt zu einer Hypertrophie der Kisspeptin-Neurokinin-B-Dynorphin-Neurone (KNDy). Der orale, selektive NK3R-Antagonist Fezolinetant bindet

an den Rezeptor dieser Zellen und vermag so die Thermoregulation zu normalisieren.

Wie Prof. Stute erklärte, wurde der Nachweis der Wirksam- und Verträglichkeit der Substanz bei mittelschweren und schweren vasomotorischen Störungen gebracht. Aktuell werden weitere Wirkungen in Studien untersucht. Hierzu gehören die SKYLIGHT-1 bis -4-Studien (Fezolinetant 30 oder 45 mg) sowie die neuere MOONLIGHT-Studien, (welche Wirkungen der 30 mg-Dosis bei Frauen in Asien bzw. die Langzeitsicherheit in China prüfen).

Doppelblind, plazebokontrolliert, multizentrisch, über 500 Frauen

Die Phase-III-Studie SKYLIGHT-1 und Folgestudie -2 untersuchten im randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Design über zunächst während 4, 12 und schliesslich während 40 weiteren Therapiewochen die tägliche Gabe von

- Fezolinetant 30 mg
- Fezolinetant 45 mg respektive
- Plazebo

(Verhältnis 1:1:1). Dazu wurden aus 97 Zentren in Nordamerika und Europa über 2000 Frauen mittels eines webbasierten interaktiven Systems gescreent. Die Patientinnen im Klimakterium zwischen 40 und 65 Jahren litten an durchschnittlich 7 oder häufigeren mittelschweren bis schweren Hitzewallungen. Ko-primäre Endpunkte waren die mittleren Veränderungswerte bei Häufigkeit und Schwere der Symptome bei Studienbeginn und zunächst in den Wochen 4 und 12. In der Folgestudie wurde über weitere 40 Wochen therapiert und beobachtet.

Die Daten von 175 (bzw. 174 und 173) Patientinnen in den drei Gruppen wurden schliesslich ausgewertet. 23, 31 respektive 13 Frauen brachen die Behandlung vor der Woche 12 meist wegen Nebenwirkungen ab.

Fragen aus der Praxis

Prof. Stute kommentierte die Studienergebnisse mit Antworten auf Fragen einer virtuellen Patientin für die Praxis, darunter:

«Wie wahrscheinlich ist die Wirkung für mich?»

Es besteht eine Wahrscheinlichkeit von über 50%, dass sich Stärke und Häufigkeit der Hot Flashes bereits nach 4-wöchiger Therapie verringern. Variablen für die Wirksamkeit sind Alter, Ethnie, BMI, Zeit seit Einnahmebeginn (u. a.).

«Wie lange darf ich einnehmen?»

Die vorliegenden Studiendaten beziehen sich auf ein Jahr. Es gibt bisher keinen Hinweis, dass das Medikament danach weniger wirksam ist oder Sie es absetzen müssten. Es sollte nach einem Jahr ein Nutzen-Risiko-Verhältnis bestimmt werden.»

Mit welchen Nebenwirkungen muss ich rechnen?

Ausser gelegentlichen Schlafstörungen und Diarrhö ist auf Veränderungen der Leberwerte zu achten. Transaminasenerhöhungen sind meist vorübergehend, bei starker Erhöhung ist aber ein Therapieabbruch indiziert. Daher wird eine Überwachung empfohlen.

«Welche Kontraindikationen und welche Wechselwirkungen mit Ko-Medikationen bestehen?»

Bei Kontraindikationen sind Leber- und Niereninsuffizienz, Allergie gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe zu nennen. Zu vermeiden ist die Komedikation mit CYP1A2-Inhibitoren (z. B. SSRI, Fluvoxamin), da es zu Wechselwirkungen kommt.

«Darf ich unter Therapie mit Aromatasehemmer aufgrund meiner Brustkrebskrankung Fezolinetant einnehmen?»

Aromatasehemmer sind grundsätzlich mit Fezolinetant kompatibel, und bisher gibt es keine Hinweise, dass Brustkrebs eine Kontraindikation ist. Diese Konstellation bei Brustkrebs wird weiter untersucht.

Frühe, anhaltende, signifikante Wirkung bei guter Verträglichkeit

Das Ergebnis: Verglichen mit Placebo verringerten die beiden Fezolinetant-Dosierungen (30 mg und 45 mg) signifikant die Häufigkeit der Symptome schon in der Woche 4 (Unterschiede, Median: -1,87 und -2,07 Punkte) und weiter in Woche 12 (-2,39 und 2,55). Entsprechende Wirkungen zeigten sich bezüglich der Schwere der Symptome mit Verbesserungen unter der 30-mg- und 45-mg-Dosierung in Woche 4 (Median -0,15 und -0,19) und weiter in Woche 12 (-0,24 und -0,20). Die Wirkungen blieben über den weiteren Beobachtungszeitraum von 52 Wochen bestehen.

Während der ersten 12 Therapiewochen wurden bei 67 der 174 Frauen (37%) in der 30-mg-Gruppe, bei 75 der 173 Frauen (43%) in der 45-mg-Gruppe und auch bei 78 der 175 Frauen (45%) unter Placebo (!) Nebenwirkungen, zumeist Insomnie und Diarrhö, beklagt. Ferner wurden Transaminaseerhöhungen beobachtet, welche aber insgesamt niedrig und meist asymptomatisch, im Therapieverlauf vorübergehend und nach Absetzen der Medikation reversibel waren.

Eine weitere Studie (SKYLIGHT-3) mit über 1800 Patientinnen dokumentierte inzwischen nach 12-monatiger Therapie, dass es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Endometriumhyperplasie oder auf maligne Veränderungen des Endo-

metriums gibt. Dies soll im Langzeitverlauf weiter überprüft werden (SKYLIGHT-4). ■

Bärbel Hirrle

Quelle: Women's Health Symposium, Lausanne, 11. Januar 2024.
Vortrag Prof. Petra Stute: «NK3R-antagonists – the new miracle cure against menopausal hot flushes?» (Sponsored by Astellas Pharma).

Referenz: Lederman S 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(10382):1091-1102.