



Elinzanetant bei Hitzewallungen unter endokriner Therapie bei HR-positivem Mammazarkinom

Hintergrund: Endokrine Therapien wie Tamoxifen und Aromatasehemmer sind essenziell in der adjuvanten Behandlung hormonrezeptorpositiver (HR+) Mammakarzinome. Sie senken die Rezidiv- und Mortalitätsraten signifikant, bringen aber auch erhebliche Nebenwirkungen mit sich – insbesondere vasomotorische Symptome (VMS), die bei 60–80% der Patientinnen auftreten. Diese Symptome wirken sich negativ auf die Lebensqualität und die Adhärenz aus, was wiederum die Prognose verschlechtern kann. Da eine hormonelle Therapie zur Linderung der Beschwerden kontraindiziert ist, besteht ein klinischer Bedarf an wirksamen, nicht hormonellen Alternativen.



Prof. Dr. med. Petra Stute

Gynäkologische Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
Universitätsfrauenklinik Bern

Die bisher empfohlenen nicht-hormonellen Pharmakotherapien bei VMS (Antidepressiva, Antikonvulsiva, Anticholinergika) unterliegen dem off-label-use (1).

Elinzanetant ist ein oraler Neurokinin-1 und -3-Rezeptorantagonist, der über die Modulation von KNDy-Neuronen im Hypothalamus in die Thermoregulation eingreift. Frühere Phase-III-Studien (OASIS-1 bis -3) zeigten bereits eine signifikante Reduktion klimakterischer Beschwerden bei postmenopausalen Frauen. Es stellt sich somit die Frage, inwiefern Elinzanetant die Häufigkeit und Schwere von VMS sowie assoziierte Schlafstörungen bei Frauen mit hormonrezeptorpositivem (HR+) Mammakarzinom unter endokriner Therapie im Vergleich zu Placebo reduziert.

Zusammenfassung der Studie von Cardoso und Kollegen

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (OASIS-4; NCT05587296) wurden 474 Frauen im Alter von 18–70 Jahren eingeschlossen. Einschlusskriterium war eine ≥ 5 -jährige endokrine Therapie wegen HR+ Mammakarzinom oder dessen Prävention sowie ≥ 35 moderate bis schwere VMS pro Woche.

- Randomisierung: 2:1 zu Elinzanetant 120 mg täglich für 52 Wochen oder Pla-

zebo für 12 Wochen, gefolgt von Elinzanetant für 40 Wochen.

- Primäre Endpunkte: Veränderung der mittleren täglichen Frequenz moderater bis schwerer VMS von Baseline bis Woche 4 und Woche 12.
- Sekundäre Endpunkte: PROMIS SD SF 8b (Schlafstörungen; Skala 28.9–76.5) MENQOL (Lebensqualität; Skala 1–8)

Insgesamt wurden 474 Frauen in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert. Davon erhielten 316 Teilnehmerinnen Elinzanetant 120 mg täglich für 52 Wochen, während 158 Frauen zunächst Placebo für 12 Wochen erhielten, gefolgt von Elinzanetant für weitere 40 Wochen.

Resultate

Zu Studienbeginn lag die durchschnittliche tägliche Frequenz moderater bis schwerer VMS bei 11,4 Episoden in der Elinzanetant-Gruppe und bei 11,5 Episoden in der Placebogruppe. Bereits nach 4 Wochen zeigte sich eine signifikante Reduktion der VMS unter Elinzanetant um durchschnittlich 6,5 Episoden pro Tag (95%-KI; -7,2 bis -5,8), während unter Placebo nur eine Reduktion um 3,0 Episoden pro Tag (95%-KI; -3,9 bis -2,2) erzielt wurde. Die Differenz zwischen beiden Gruppen betrug -3,5 Episoden pro Tag (95%-KI; -4,4 bis -2,6; $p < 0,001$). Nach 12 Wochen hatte sich die Zahl der täglichen

Besprochene Studie:

Cardoso F, Parke S, Brennan DJ, Briggs P, Donders G, Panay N, Haseli-Mashhadi N, Block M, Caetano C, Francuski M, Haberland C, Laapas K, Seitz C, Zuerman L.: Elinzanetant for vasomotor symptoms from endocrine therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2025;393:753-763. DOI: 10.1056/NEJMoa2415566

VMS in der Elinzanetant-Gruppe um durchschnittlich 7,8 Episoden reduziert (95%-KI; -8,5 bis -7,1) – im Vergleich zu einer Reduktion um 4,2 Episoden in der Placebogruppe (95%-KI; -5,2 bis -3,2). Die daraus resultierende Differenz betrug -3,4 Episoden pro Tag (95%-KI; -4,2 bis -2,5; $p < 0,001$).

Auch in Bezug auf die sekundären Endpunkte zeigte Elinzanetant Vorteile. Der PROMIS SD SF 8b-Score, der das Ausmass an Schlafstörungen abbildet, verbesserte sich in der Elinzanetant-Gruppe nach 12 Wochen um durchschnittlich 10,6 Punkte (95%-KI; -11,5 bis -9,6), während unter Placebo lediglich eine Verbesserung um 4,1 Punkte (95%-KI; -5,3 bis -2,9) beobachtet wurde. Der Unterschied zwischen den Gruppen betrug -6,1 Punkte (95%-KI; -7,5 bis -4,8; $p < 0,001$).



In Bezug auf die Menopause-spezifische Lebensqualität, gemessen mittels MENQOL-Fragebogen, wurde in der Elinzanetant-Gruppe eine Verbesserung um 1,3 Punkte (95%-KI; -1,4 bis -1,2) festgestellt – verglichen mit einer Verbesserung um 0,5 Punkte (95%-KI; -0,7 bis -0,3) in der Placebogruppe. Die Differenz betrug -0,7 Punkte (95%-KI; -0,9 bis -0,5; $p < 0,001$).

Ein relevantes klinisches Ansprechen, definiert als eine Reduktion der VMS-Frequenz um $\geq 50\%$, wurde in Woche 4 bei 61,1% der Frauen in der Elinzanetant-Gruppe beobachtet (95%-KI; 55,7 bis 66,6 %) – im Vergleich zu 27,0% in der Placebogruppe. In Woche 12 stieg dieser Anteil auf 74,3% in der Elinzanetant-Gruppe (95%-KI; 69,3 bis 79,3%) versus 35,8% unter Placebo.

Hinsichtlich der Sicherheit traten bei 69,8% der Teilnehmerinnen unter Elinzanetant während der ersten 12 Wochen unerwünschte Ereignisse auf – verglichen mit 62,0% unter Placebo. Die meisten Ereignisse waren leicht bis moderat ausgeprägt. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden

bei 4,1% (Elinzanetant) versus 2,5% (Placebo) berichtet, während schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 2,5% unter Elinzanetant und bei 0,6% unter Placebo auftraten. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Elinzanetant waren Somnolenz (10,8%), Fatigue (9,5%) und Kopfschmerzen (9,5%).

Bezüglich der Endometriumsicherheit zeigten sich bei 33 Frauen mit auffälligem Befund, die unter Elinzanetant eine Endometriumbiopsie erhielten, ausschliesslich benigne histologische Ergebnisse. Ebenso ergaben sich keine Hinweise auf klinisch relevante hepatotoxische Effekte.

Zudem hatte Elinzanetant keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tamoxifen und Aromatasehemmer. Gleiches gilt auch andersherum: Tamoxifen und Aromatasehemmer hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Elinzanetant.

Kommentar

Diese Studie zeigt mit hoher statistischer Signifikanz, dass Elinzanetant die Häufigkeit und Schwere von VMS rasch (innerhalb

1 Woche) und anhaltend über 12 Wochen reduziert. Die Wirkung erstreckte sich auch auf relevante sekundäre Endpunkte wie Schlafstörungen und Lebensqualität – beides Faktoren, die wesentlich zur Adhärenz gegenüber der endokrinen Therapie beitragen. Die Verträglichkeit war gut bzw. mit einem Nebenwirkungsprofil mit Placebo vergleichbar. Hepatische Ereignisse waren selten und reversibel. Somit ist Elinzanetant eine effektive und sichere, nicht-hormonelle Therapieoption zur Behandlung von VMS bei Frauen unter endokriner Therapie bei HR-positivem Brustkrebs. □

Prof. Dr. med. Petra Stute

E-Mail: petra.stute@insel.ch

Internet: www.meno-pause.ch

Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel: keine.

Referenzen:

1. «The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel.: The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2023 Jun 1;30(6):573-590. doi: 10.1097/GME.0000000000002200. PMID: 37252752.