



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*

### HINTERGRUND

Hypothalamische KNDy (Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin) Neurone 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. Dies 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 vasomotorischen Beschwerden (VMS).

In den letzten Jahren wurde eifrig an der Entwicklung von sog. Neurokininrezeptor (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 Placebo-kontrollierten Phase IIb VESTA Studie wurde gezeigt, dass Fezolinetant (2x90 mg/Tag) bei guter Verträglichkeit bereits innerhalb von vier Wochen signifikant die Frequenz und Intensität von VMS reduziert (1). In der aktuellen Publikation wurde die Responderrate und weitere sog. patient-reported outcome measures (PROM) unter Fezolinetant ausgewertet.

### ZUSAMMENFASSUNG

In der 12-wöchigen VESTA Studie wurden 352, ca. 55-jährige postmenopausale Frauen mit moderaten oder schweren VMS mit verschiedenen Fezolinetant Dosierungen oder Placebo behandelt. Als PROMs wurden der Menopause-Specific Quality of Life (MENQoL) Questionnaire, der Hot Flash-Related Daily Interference Scale (HFRDIS) und die Greene Climacteric Scale (GCS) eingesetzt. Die PROMs wurden bei Baseline, nach 4, 8 und 12 Wochen erfasst. Responder waren wie folgt definiert: im Vergleich zur Baseline 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 Intensität von VMS wurden täglich per e-Tagebuch erfasst. Unabhängig von der Fezolinetant Dosierung erzielten über 80% der Teilnehmerinnen eine um mindestens 50%ige Reduktion moderater oder schwerer VMS; mehr als 50% der Frauen sogar eine Reduktion um mindestens 90%. Unter Fezolinetant (2x90 mg/Tag) dauerte es im Durchschnitt 2.2 Tage, um eine 50%ige Reduktion der moderaten oder schweren VMS zu erreichen (Placebo: 15 Tage). 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 menopausalen VMS. Die Geschwindigkeit, mit der die Wirkung erzielt wird, ist beeindruckend! Natürlich sind noch viele Fragen zu klären, z.B. Einfluss auf andere menopausale Symptome wie z.B. Schlafstörung, Muskel- und Gelenksbeschwerden, sexuelle Funktion; Wirksamkeit und Sicherheit bei neurologischen Vorerkrankungen; Langzeitsicherheit; Interaktionen mit anderen Medikamenten wie z.B. Psychopharmaka. Wait and see...

### REFERENZEN

- [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.*

#### **HERAUSGEBER**

Deutsche Menopause  
Gesellschaft e.V.  
Präsidentin:  
Dr. Katrin Schaudig

#### **REDAKTION**

Prof. Dr. Petra Stute  
Leitende Ärztin Gyn. Endokrinologie  
und Reproduktionsmedizin  
Inselspital, 3010 Bern

#### **GESCHÄFTSSTELLEN**

DMG e.V. und SGEM  
Anne Becker, D-35041 Marburg  
Email: Info-DMG@email.de  
administration@meno-pause.ch