DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 58, S. 11; Ausgabe 02 / 2024

Neue fragwürdige Therapieoption bei menopausalen Hitzewallungen [CME]

Die Menopause ist ein natürlicher Lebensabschnitt. In vielen Medien wird er aber immer wieder so dargestellt, dass er das Stigma einer Krankheit erhält. Pharmazeutische Unternehmer (pU), die Hormonpräparate und viele andere Wirkstoffe und Therapieverfahren in dieser Indikation vertreiben, sind an dieser verzerrten Wahrnehmung nicht unschuldig. Im Jahr 2022 haben wir dies deutlich kritisiert (vgl. [1]). Die Reduktion der Menopause auf ihre belastenden Aspekte verstärkt bei vielen Frauen negative Erfahrungen und induziert eine innere Abwehr (vgl. [1]).

Im Mai 2023 wurde in den USA und im Dezember 2023 in der Europäischen Union ein neues Medikament zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Hitzewallungen in den Wechseljahren zugelassen (Fezolinetant = Veoza®; [2]). Die Zulassung wird in den USA begleitet von einer „Awareness-Kampagne“ bei Laien und Ärzten zu den sog. „Vasomotor Symptoms“ (VMS). So wurden viele Millionen Zuschauer des „US-Super-Bowl“, dem Ereignis mit den höchsten Einschaltquoten des Jahres im Fernsehen, in einem „TV-commercial“ mit dem Titel „Heat on the Street“ [3] zu VMS informiert und auf die Homepage „whatsvms.com“ aufmerksam gemacht. Dort können sich Frauen ausführlich über „innere Infernos“ informieren und auch ein Quiz zu Symptomen absolvieren, an dessen Ende fast immer der Rat erfolgt, mit ihren Ärzten über ihre Hitzewallungen zu sprechen und über Alternativen zu einer Hormonbehandlung.

In den Werbespots des pU wird das neue Medikament nicht genannt. Aber das ist auch gar nicht notwendig, da das erste „hormonfreie Medikament gegen VMS“ zeitgleich als „Meilenstein in der Frauengesundheit“ in Laien- und Fachmedien vorgestellt wird, auch hierzulande und in renommierten Zeitschriften wie der NZZ [4]. Das Vorgehen erinnert an die Einführung der Phosphodiesterase-5-Hemmer in der Indikation erektile Dysfunktion vor 20 Jahren (Pelé: „Talk to your doctor, I would“). Das Hervorheben einer gesundheitlichen Störung in den Medien und die Verknüpfung mit einem bestimmten Medikament wird übrigens als „Condition Branding“ bezeichnet und wurde in der Vergangenheit schon mehrfach „erfolgreich“ praktiziert [5].

Wie die Hitzewallungen in der Menopause zustande kommen, ist nur zum Teil geklärt. Klar ist, dass sie durch Östrogenentzug induziert werden und durch die Gabe von Östrogen weitgehend beseitigt werden können (vgl. [6]). Die derzeit am häufigsten genannte Hypothese besagt, dass sich in den Wechseljahren die sog. „thermoneutrale Zone“ verengt. Vor der Menopause leitet der Körper Wärme ab, wenn die Körperkerntemperatur um 0,4°C ansteigt. In den Wechseljahren geschieht dies schon bei viel geringeren Temperaturanstiegen.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Das Hitzegefühl ergibt sich aus einer peripheren Gefäßerweiterung. Durch das Schwitzen wird schnell Wärme abgeleitet. Sinkt die Körperkerntemperatur unter den Normalwert, resultiert ein Kältezittern zur Wiederherstellung der Kerntemperatur auf den Normalwert [7]. Die Hitzewallungen können bis zu 15 Minuten anhalten und mit erheblichen Allgemeinsymptomen einhergehen wie Beklemmungsgefühlen, innerer Unruhe, Tachykardie, Tachypnoe, Stimmungsschwankungen sowie Muskel- oder Gelenkschmerzen. Die Symptomatik hält durchschnittlich rund 7 Jahre an. Die Art und Intensität ist individuell, regional und kulturell sehr unterschiedlich und wird durch eine negative Erwartungshaltung verstärkt (vgl. [1]).

Das thermoregulatorische Zentrum liegt bei Säugetieren im Hypothalamus. Dort finden sich die sog. KNDy-Neurone, die durch Peptidhormone, wie **K**isspeptin, **N**eurokinin B und **Dy**norphin, stimuliert werden und an vielen endokrinen und metabolischen Prozessen beteiligt sind. Östrogene hemmen die KNDy-Neurone, ein Östrogenentzug führt zu einer erhöhten Empfindlichkeit.

Fezolinetant blockiert die Bindung von Neurokinin B an den Neurokinin-3-Rezeptor (NK_3). Mutationen mit Funktionsverlust der Gene, die für Neurokinin B und NK_3, kodieren, führen zum idiopathischen hypogonadotropem Hypogonadismus. NK_3-Rezeptorantagonisten normalisieren in den Wechseljahren die Thermoregulation und verbessern die VMS. Bei postmenopausalen Frauen wurde auch eine vorübergehende Abnahme des Spiegels des Luteinisierenden Hormons (LH) beobachtet. Auch wenn der Terminus „hormonfrei“ also formal richtig sein mag, hormonneutral ist Fezolinetant nicht. Hinweise auf klinisch relevante Veränderungen bei den Geschlechtshormonen wurden in den therapeutisch eingesetzten Dosierungen bislang nicht beobachtet [2].

In den 1990er Jahren arbeiteten mehrere große pU mit NK_3-Rezeptorantagonisten zur Behandlung der Schizophrenie. Nachdem klinische Studien keine Wirksamkeit gezeigt hatten, ebbte das Interesse ab. In den 2010er Jahren wurden die NK_3-Rezeptorantagonisten dann im Rahmen von Forschungen zur Thermoregulation wiederentdeckt. Außerdem gibt es Studien zu Polyzystischem Ovar, Uterusmyomen, Endometriose und Gewichtsverlust [8].

Fezolinetant wurde in einer 12-wöchigen randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie bei postmenopausalen Frauen mit moderaten bis schweren VMS getestet (SKYLIGHT-1; [9]) sowie in einer 40-wöchigen Verlängerungsstudie ohne Plazebokontrolle (SKYLIGHT-2; [10]). Die Studien wurden vom pU organisiert und bezahlt. Die Autoren geben umfangreiche Interessenkonflikte mit dem pU an oder sind sogar dessen Angestellte (4 von 11).

Studiendesign: An 146 Studienzentren in 7 Ländern (USA, Kanada, Tschechien, Lettland, Polen, Spanien, Großbritannien) wurden 2.205 Frauen gescreent, 527 randomisiert (24%), und 455 beendeten die 12-wöchige Nachbeobachtung. Die Frauen mussten zwischen 40-65 Jahre alt sein und über ≥ 12 aufeinanderfolgende Monate amenorrhoisch sein (oder eine Amenorrhoe über ≥ 6 Monate mit FSH > 40 I.E./l oder nach bilateraler Ovarektomie ≥ 6 Wochen) und durchschnittlich ≥ 7 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Tag haben. Das mittlere Alter betrug 54 Jahre; die Symptomatik bestand im Mittel 80 Monate (Spanne 2-396), und die durchschnittliche Rate an Hitzewallungen betrug 11 pro Tag. Knapp 20% hatten zuvor eine Hormonersatztherapie erhalten.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Die Frauen wurden in 3 gleich große Gruppen randomisiert: Plazebo, 30 mg und 45 mg Fezolinetant. Insgesamt beendeten 455 Frauen die 12-wöchige Nachbeobachtung (SKYLIGHT 1) und wurden dann ohne Plazebokontrolle weiter behandelt. Probandinnen, die zuvor in der Plazebogruppe waren, erhielten nach dem Zufallsprinzip entweder 30 oder 45 mg Fezolinetant. Die Nachbeobachtung betrug 40 Wochen (SKYLIGHT 2).

Primärer Studienendpunkt waren die Häufigkeit und Schwere der VMS. Diese wurden mit Hilfe eines elektronischen Tagebuchs erfasst. Die Qualität der Hitzewallungen sollte kategorisert werden in: „mild“ (Hitzegefühl ohne Schwitzen), „mäßig“ (Hitzegefühl mit Schwitzen aber ohne Beeinflussung der Aktivitäten) sowie „schwerwiegend“ (Hitzegefühl mit Schwitzen und Stopp der Aktivitäten). Sekundäre Endpunkte waren Veränderungen bei der Lebens- und Schlafqualität, gemessen mit Hilfe von spezifischen Fragebögen.

Ergebnisse: Mit 30 mg Fezolinetant verringerte sich die tägliche VMS-Häufigkeit nach 12 Wochen von 11,2 auf 4,8 (absolut -6,4 Attacken; relativ -58%), mit 45 mg Fezolinetant von 11,7 auf 4,4 (absolut -7,3 Attacken; relativ -64%) und mit Plazebo von 11,5 auf 6,7 (absolut -4,8 Attacken; relativ -45%). Der Effekt ist also im Vergleich zu Plazebo klein (Unterschied 1,6 bzw. 2,5 Attacken pro Tag) und der Plazeboanteil an der Wirkung groß (ca. 2 Drittel). Die Unterschiede wurden jedoch als statistisch signifikant bewertet.

Die Intensität der Hitzewallungen wurde bei Studienbeginn durchschnittlich mit 2,4 Punkten auf der o.g. 3-Punkte-Skala bewertet. Mit 30 mg Fezolinetant verringerte sich dieser Wert nach 12 Wochen auf 1,8, mit 45 mg Fezolinetant auf 1,6 und mit Plazebo auf 1,9 Punkte. Auch diese Unterschiede wurden als statistisch signifikant bewertet. Die abgefragte Menopause-spezifische Lebensqualität und die Schlafqualität waren nur mit 45 mg Fezolinetant besser als mit Plazebo.

Verträglichkeit: Während der 12-wöchigen Doppelblindphase wurden UAE von 36 bzw. 40% der Frauen aus den Fezolinetant-Gruppen berichtet und von 32% mit Plazebo. In der Verlängerungsstudie betrug die UAE-Rate 56% bzw. 64,5%. Am häufigsten waren in den ersten Wochen Kopfschmerzen (3-4%), Mundtrockenheit (2,4%) und Übelkeit (1,8-2,4%). In der Verlängerungsstudie kamen folgende UAE hinzu: Arthralgien (2,7-4,9%), Rückenschmerzen (3-4%), CK-Anstieg (1,2-6,7%), reversibler Anstieg der Transaminasen um mehr als das Dreifache (1,3-5,4%), Gewichtszunahme (0-4,8%), Schlaflosigkeit 0-1,8% und Menorrhoe (0-3,6%).

Die Studienmedikation wurde in den ersten 12 Wochen von 1,2% bzw. 3% wegen UAE abgesetzt (0 mit Plazebo) und in den 40 Folgewochen von 2,4-4% der Patientinnen. Als schwerwiegende UAE wurde in der Kohorte mit 45 mg über ein endometriales Adenokarzinom berichtet. Ob ein kausaler Zusammenhang bestand ist unklar. Insgesamt hatten 304 Frauen eine transvaginale Ultraschalluntersuchung und Endometriumbiopsie zu Beginn und im Verlauf. Dabei ergaben sich keine eindeutigen Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hyperplasien oder Malignome. Systematische Hormonanalysen erfolgten nicht bzw. wurden nicht publiziert.

Die Zulassung von Fezolinetant ist für die Dosierung von 45 mg erfolgt. Eine Anwendung bei Frauen mit schwerer Nieren- (eGFR < 30 ml/min/1,73 m2) oder Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse > A) und

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

solchen mit Brustkrebs oder anderen östrogenabhängigen Malignomen wird nicht empfohlen. Auch darf Fezolinetant nicht mit Östrogen-haltigen Arzneimitteln kombiniert werden. Wegen einiger potenziell bedeutsamer Wechselwirkungen ist die gleichzeitige Anwendung moderater oder starker CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Amiodaron, Amlodipin, Citalopram, Diclofenac, Fluorchinolon-Antibiotika, Fluoxetin, Fluvoxamin u.v.m) kontraindiziert.

Kritik: Im begleitenden Kommentar zur SKYLIGHT-1-Studie weist Julia Prague von der University of Exeter auch noch auf einen unerwarteten Blutzuckeranstieg bei einigen Probandinnen hin, der weiter beobachtet werden muss. Zudem schlägt sie im nächsten Schritt einen Vergleich von NK_{3}-Rezeptorantagonisten mit anderen verfügbaren Behandlungen für Hitzewallungen vor, um deren Wirkäquivalenz beurteilen zu können [11]. Adriane Fugh-Berman von der Georgetown University übt in einem Kommentar in der „Baltimore Sun“ starke Kritik am pU [12]. Die Prävalenz von Hitzewallungen und die damit verbundenen Beeinträchtigungen würden aus kommerziellen Motiven stark übertrieben dargestellt. Zwar erlebten die meisten post- und perimenopausalen Frauen Hitzewallungen, jedoch seien diese von den meisten gut zu ertragen. Wenn Symptome behandelt werden sollen, müssten die Frauen genaue Informationen über die angebotene Behandlung erhalten. Fezolinetant wirke nach den vorgelegten Studien nur geringfügig besser als Plazebo und seine Langzeitsicherheit sei weitestgehend noch unklar. Als besonders besorgniserregend nennt sie den Anstieg der Transaminasen. Außerdem wirke Fezolinetant – wie Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und Gabapentin – nur gegen Hitzewallungen und nicht gegen das zweite wichtige Symptom der Menopause, die Trockenheit der Scheide.

Inzwischen wurde aus der 52-wöchigen, noch nicht publizierten SKYLIGHT 4-Studie bekannt, dass es dort offenbar zu einer Häufung von Neubildungen gekommen ist: 6 Tumore bei 5 von 611 Probandinnen (0,82%) mit 30 mg und 10 Tumore bei 9 von 609 Probandinnen (1,48%) mit 45 mg Fezolinetant stehen 2 Tumore bei 610 Personen (0,33%) in der Plazebo-Gruppe gegenüber [13]. Die Bedeutung dieser Beobachtung ist noch unklar, muss aber mit in die Bewertung von Fezolinetant und die Therapieaufklärung einbezogen werden.

Die wirksamste und am besten verträgliche Therapie bei wirklich gegebener Indikation ist transdermales Estradiol plus mikronisiertes Progesteron oral (zyklisch) bzw. bei Frauen ohne Uterus nur transdermales Estradiol, alles in niedriger Dosierung und nicht zu lange. Wenn die Scheidentrockenheit als Hauptbeschwerde im Vordergrund steht, ist Estriol intravaginal als Suppositorium ratsam (vgl. [13]).

Fazit

Bedingt durch die Markteinführung von Fezolinetant, das am 7.12.2023 durch die EU-Kommission zugelassen wurde, werden wir in den kommenden Monaten sehr wahrscheinlich häufig über Hitzewallungen in den Wechseljahren und deren hormonfreie Behandlung „aufgeklärt“. Fezolinetant wirkt im Zentralnervensystem und modifiziert die Temperaturregulation im Körper. Erste Ergebnisse aus nicht unabhängigen Studien zeigen nur eine geringfügig bessere Wirkung als Plazebo. Da zur

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Langzeitsicherheit noch wenig gesagt werden kann und mit Estradiol eine sehr wirksame und verträgliche Therapie gegen Wechseljahresbeschwerden zur Verfügung steht, raten wir von diesem Medikament ab, auch weil noch zu klären ist, ob wirklich häufiger Neoplasien auftreten können.

Literatur

1. AMB 2022, 56, 53. (Link zur Quelle)
2. Veoza® European Public Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veoza (Zugriff am 7.1.2024). (Link zur Quelle)
3. https://adage.com/video/astellas-heat-street (Link zur Quelle)
4. Ein neues Medikament mindert Hitzewallungen in der Menopause – ganz ohne Hormone. NZZ online vom 27.5.2023. https://www.nzz.ch/wissenschaft/hitzewallungen-ein-neues-medikament-ohne-hormone-wurde-in-den-usa-zugelassen-ld.1739419 (Zugriff am 5.1.2024). (Link zur Quelle)
5. Meixel, A., et al.: J. Med. Ethics 2015, 41, 859. (Link zur Quelle)
6. AMB 2001, 35, 21a. AMB 2001, 35, 78. (Link zur Quelle)
7. Santen, R.J., et al.: Menopausal hot flashes. UpToDate© (Zugriff 6.1.2024). (Link zur Quelle)
8. Cully, M.: Nat. Rev. Drug Discov. 2017, 16, 377. (Link zur Quelle)
9. Lederman, S., et al. (SKYLIGHT 1 = A Study to Find Out if Fezolinetant Helps Reduce Moderate to Severe Hot Flashes in Women Going Through Menopause): Lancet 2023, 401, 1091. (Link zur Quelle)
10. Johnson, K.A., et al. (SKYLIGHT 2 = A Study to Find Out if Fezolinetant Helps Reduce Moderate to Severe Hot Flashes in Women Going Through Menopause - 2): J. Clin. Endocrinol. Metab. 2023, 108, 1981. (Link zur Quelle)
11. Prague, J.K.: Lancet 2023, 401, 1055. (Link zur Quelle)
12. Fugh-Berman, A.: Heating up the hot flash market with unnecessary, and potentially harmful, drugs. Baltimore Sun, 21.5.2023. (Link zur Quelle)
13. Douxfils, J., et al.: Lancet 2023, 402, 1623. (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.