

Wechseljahre neu denken – zwanzig Jahre, um das
Offensichtliche zu sehen
Feldkirch, März 2026

Wechseljahre – Peri und Postmenopause
NK Rezeptorantagonisten

L. Wildt

Em Direktor der Universitätsklinik für Gynäkologische
Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Department Frauenheilkunde

Vorsitzender der Ethikkommission

Medizinische Universität Innsbruck

Ludwig.wildt@i-med.ac.at

Kontraindikationen für eine HRT

Kontraindikationen für eine HRT sind u.a.:

- Mamma- und Endometriumkarzinome
- venöse und akute arterielle Thromboembolien
- (ischämische Hirninsulte, Myokardinfarkt)

- Lebererkrankungen (Leberenzymwerte außerhalb der Norm)
- Erbliche oder erworbene Stoffwechselstörung (Porphyrie)
-

Kontraindikationen für eine HRT

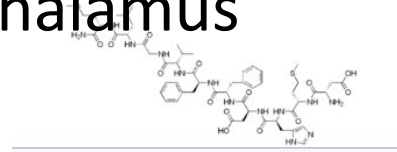
Weitere Gründe gegen HRT sind u.a.:

- Patientin lehnt eine HRT ab
- „Window of Opportunity“ – LMP > 5-10 Jahre zurück
- Langzeit HRT soll beendet werden (?)

Alternativ: NK Rezeptor Antagonisten

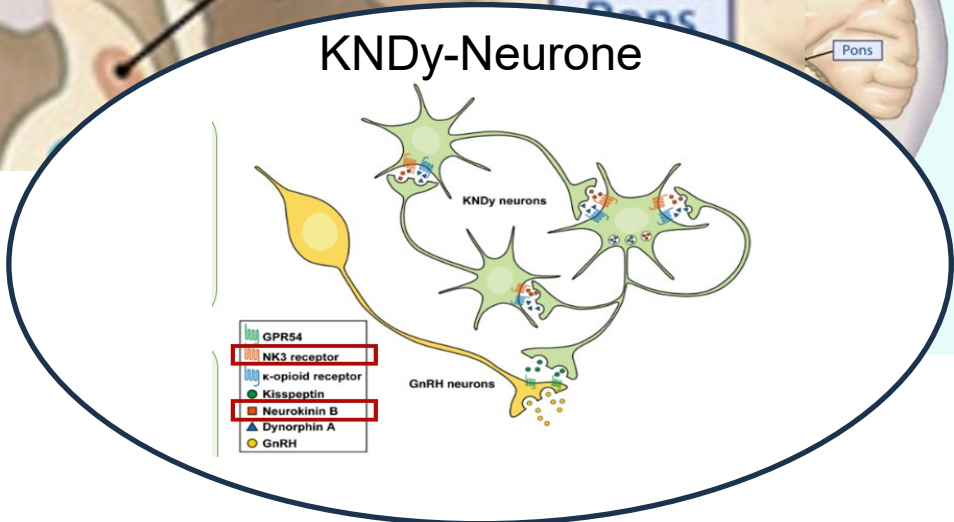
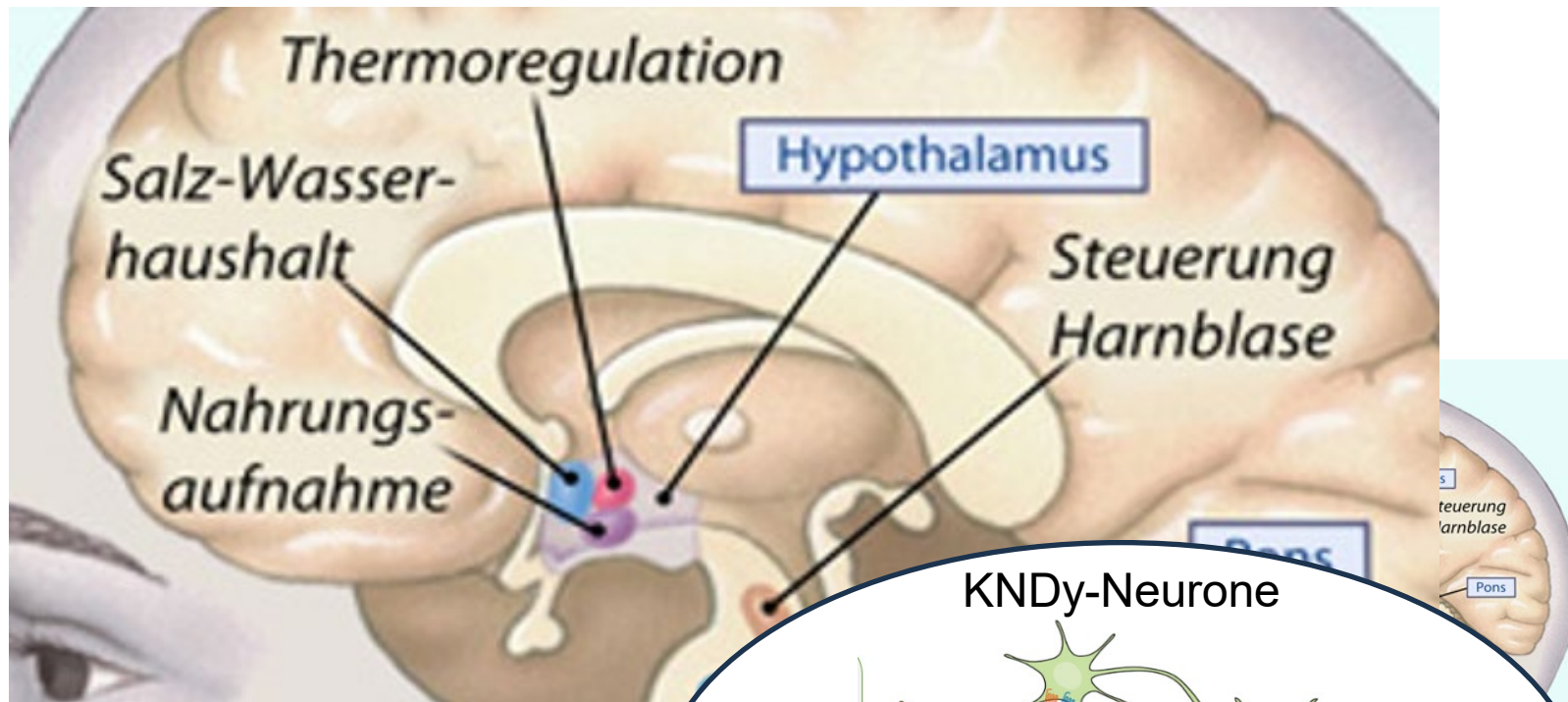
Neurokinin B (NKB): Neuropeptid

- Auslösung der Pubertät
- hormonelle Thermoregulation des Hypothalamus
-



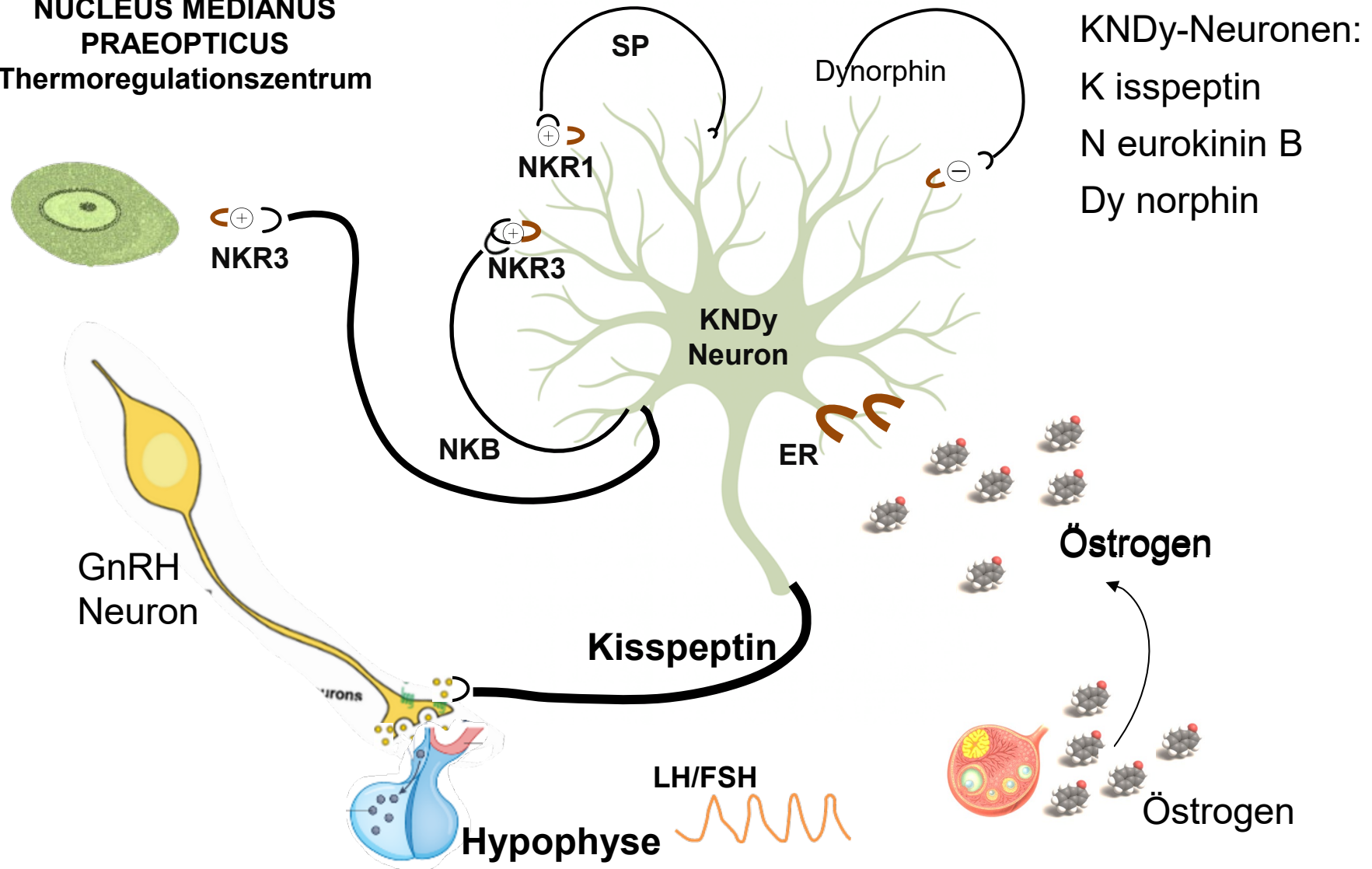
NK Antagonisten :

verhindern, dass der „überaktive“ Hypothalamus die Wärmeabgabe steigert, indem die Hautgefäße erweitert werden, vermindert Pulsatilität von LH (?)



KNDy-Neuronen im Nucleus arcuatus

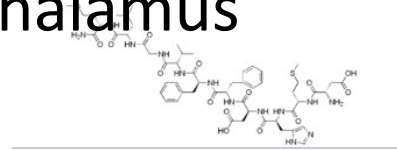
**NUCLEUS MEDIANUS
PRAEOPTICUS**
Thermoregulationszentrum



Alternativ: NK Rezeptor Antagonisten

Neurokinin B (NKB): Neuropeptid

- Auslösung der Pubertät
- hormonelle Thermoregulation des Hypothalamus
-
- **2 Substanzen in klinischer Prüfung:**
- **Fetolinetant: NK3 R Antagonist: (Veoza)**
- **Elinzanetant: NK1 und NK3 R Antagonist (Lynkuet)**
- **NK-1 R Antagonisten: Antidepressiv, anxiolytisch, antiemetisch...)**



NK Antagonisten :

verhindern, dass der „überaktive“ Hypothalamus die Wärmeabgabe steigert, indem die Hautgefäße erweitert werden, vermindert Pulsatilität (?)

Beschreibung Fezolinetant

Wirkstoff: Fezolinetant,
1 Filmtablette enthält 45 mg Fezolinetant

Herstellung und Vertrieb Astellas Pharma Europe B.V.

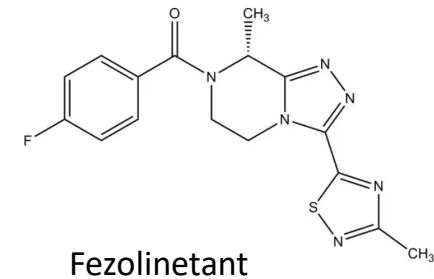
Wirkmechanismus

Fezolinetant ist ein nicht-hormoneller selektiver Neurokinin 3(NK3)-Rezeptor-Antagonist. Er blockiert die Bindung von Neurokinin B (NKB) am Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin (KNDy)-Neuron; es wird davon ausgegangen, dass dadurch das Gleichgewicht der neuronalen KNDy-Aktivität im thermoregulatorischen Zentrum des Hypothalamus **wiederhergestellt** wird.

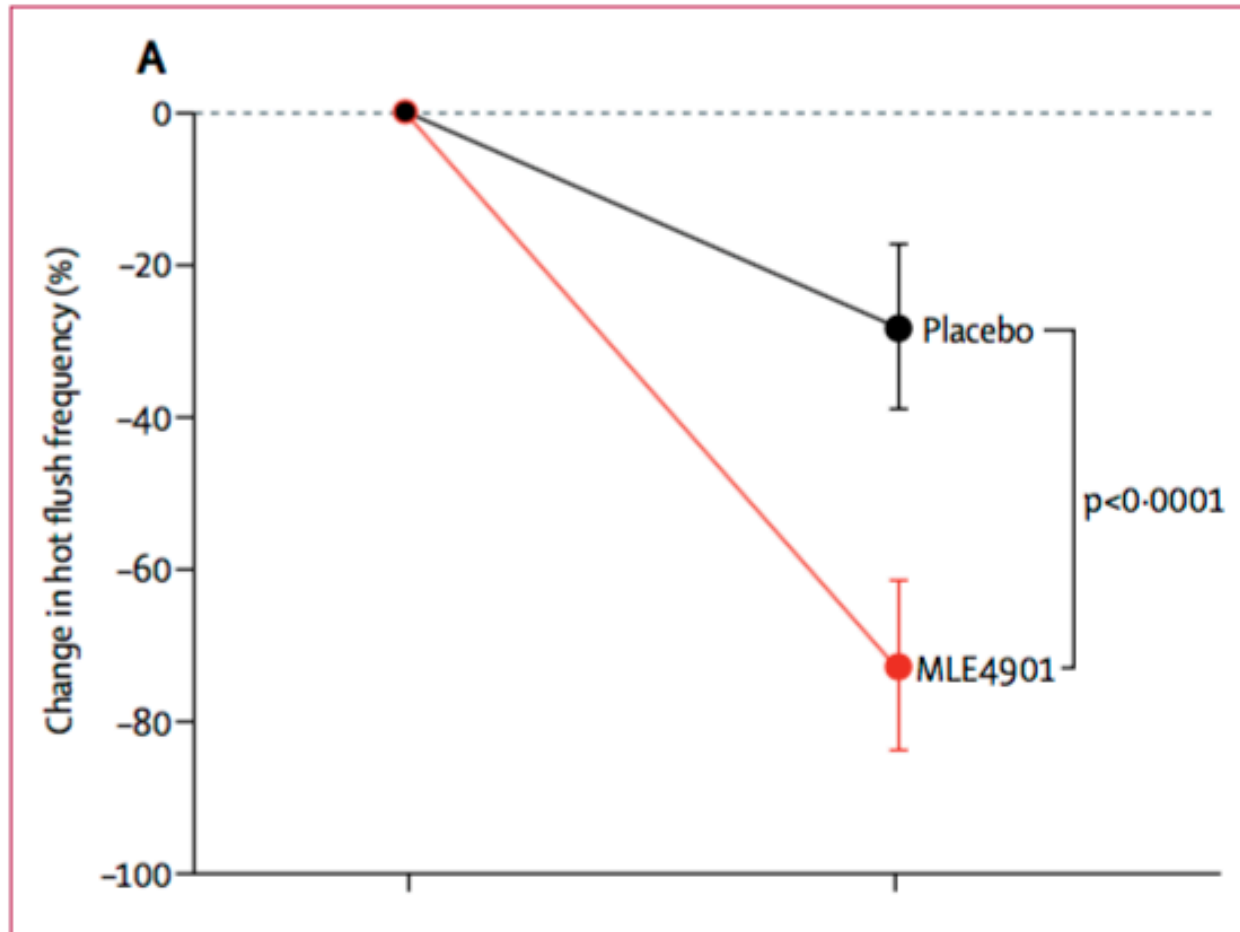
Anwendung: Oral 1x tgl. unabhängig von den Mahlzeiten

Anwendungsgebiete:

Fezolinetant wird angewendet für die Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind.



NK Antagonist



NK 3 Antagonist

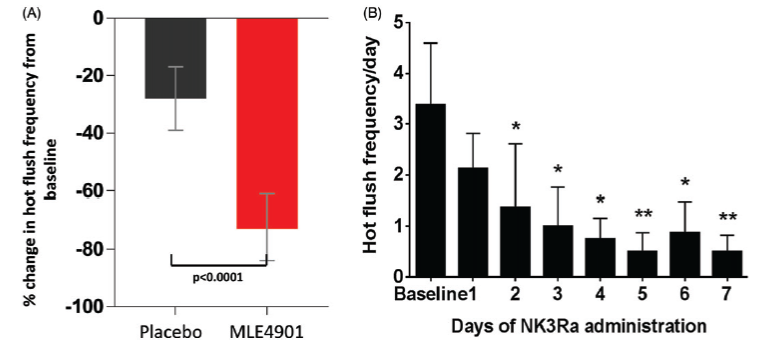
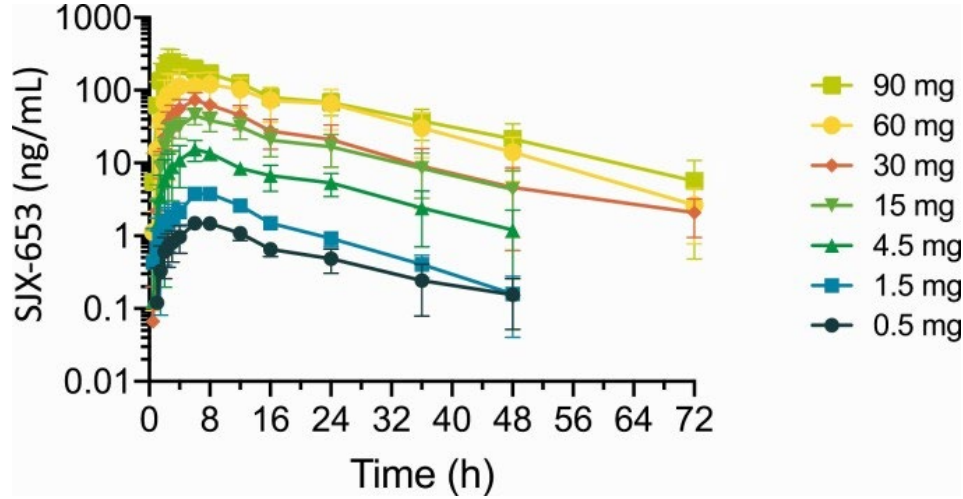
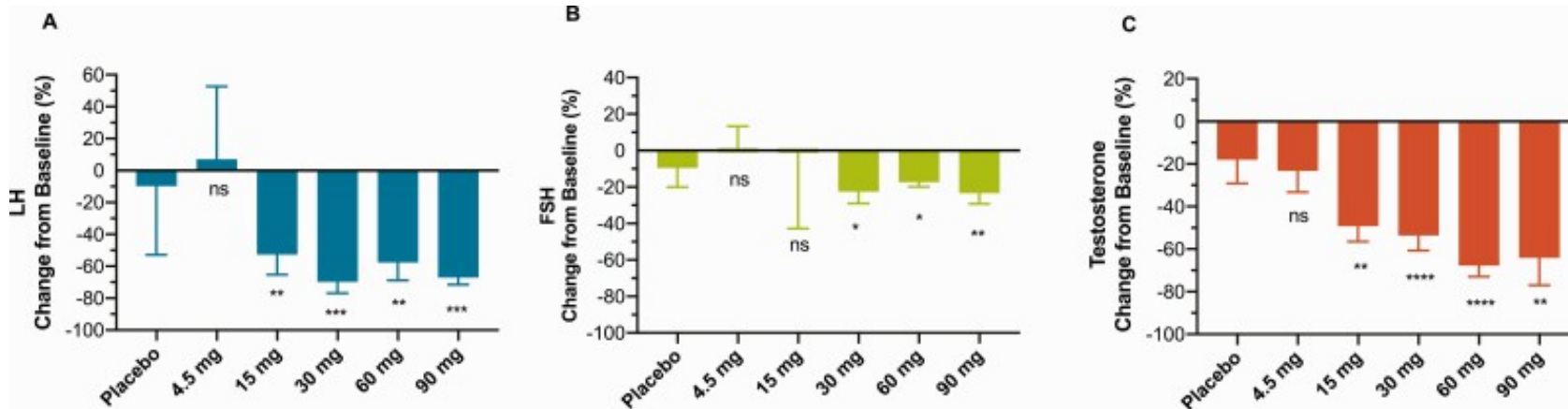


Figure 2. (A) Effect of the NK3R antagonist MLE4901 vs. placebo on hot flush frequency, after 4 weeks of treatment. (B) Hot flush frequency over 7 days from start of administration of MLE4901 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. baseline). From Prague et al.²⁹ and Skorupskaitė et al.²⁷, respectively.

Anderson et al Climacteric 2019



NK 3 R Antagonist Nebenwirkungen

Preferred Term	Placebo (n = 14)	SJX-653 dose							
		0.5 mg (n = 4)	1.5 mg (n = 4)	4.5 mg (n = 4)	15 mg (n = 4)	30 mg (n = 4)	60 mg (n = 4)	90 mg (n = 4)	All SJX- 653
At least 1 TEAE	3 (21.4)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	9 (32.1)
Headache	1 (7.1)	0	0	0	0	1 (25.0)	0	2 (50.0)	3 (10.7)
Somnolence	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (3.6)
Abdominal pain	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (3.6)
Diarrhea	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (3.6)
Nausea	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (3.6)
Back pain	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Musculoskeletal pain	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (3.6)

Wichtige Informationen zu Veoza:

Wirkung & Anwendung:

Es handelt sich um einen NK3-Rezeptor-Antagonisten, der speziell gegen Hitzewallungen wirkt. Die empfohlene Dosis beträgt 45 mg (eine Filmtablette) täglich.

Warnhinweis (Leberschäden):

Es besteht ein Risiko für leberbedingte Schäden. Vor und während der Therapie mit Veoza ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte (ALT/AST) erforderlich.

Gegenanzeigen:

Veoza darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit, bei schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) oder bei Einnahme starker CYP1A2-Inhibitoren.

Häufige Nebenwirkungen:

Dazu zählen Schlaflosigkeit, Durchfall und Bauchschmerzen.

Sicherheit:

Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit ist kontraindiziert.

Elinzantant

Beschreibung Elinzanetant

Wirkstoff: Elinzanetant,
1 Filmtablette 60mg.

Herstellung und Vertrieb Astellas Pharma Europe B.V. **Handelsname Lynkuet**

Wirkmechanismus

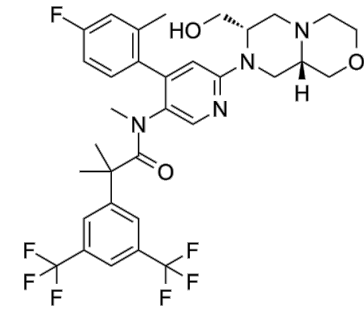
Elinzanetant blockiert zwei Arten von Neurokinin-Rezeptoren (NK-1 und NK-3) im Gehirn. es wird davon ausgegangen, dass dadurch das Gleichgewicht der neuronalen KNDy-Aktivität im thermoregulatorischen Zentrum des Hypothalamus **wiederhergestellt** wird.

Anwendung: Die empfohlene Tagesdosis beträgt 120 mg Elinzanetant (zwei Kapseln à 60 mg) einmal täglich vor dem Schlafengehen (Schweiz).

Anwendungsgebiete:

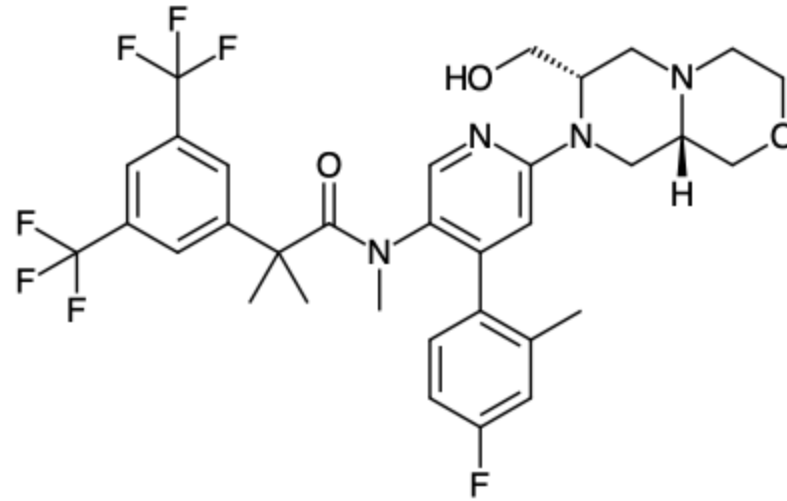
Zulassung in EU, UK, Kanada, Schweiz für die Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (Hitzewallungen) im Zusammenhang mit der Menopause.

Elinzanetant ist eine alternative Behandlung für Frauen, die keine Hormontherapien vertragen oder diese nicht wünschen.



Elinzanetant

Handelsname Lynkuet Zulassung EU Schweiz,
USA, Australien



Elinzanetant

OASIS: Elinzanetant in Phase III Entwicklungsprogramm

Overall
Assessment
of efficacy und
Safety of
Elinzanetant
In patients
with vasomotor
Symptoms¹⁻⁴



Teilnahme von ca. **1,900**
Patientinnen¹⁻⁴



An über
350 Zentren¹⁻⁴



In über **30**
Ländern¹⁻⁴

Im Rahmen des **Phase III OASIS Programms** werden Wirksamkeit und Sicherheit von Elinzanetant bei postmenopausalen Frauen mit moderaten bis schweren VMS untersucht¹⁻⁴

26
Wochen



OASIS-1 und **OASIS-2** waren die pivotalen 26-wöchigen Studien zur Wirksamkeit¹

52
Wochen



OASIS-3 erfasste Sicherheitsdaten über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen³

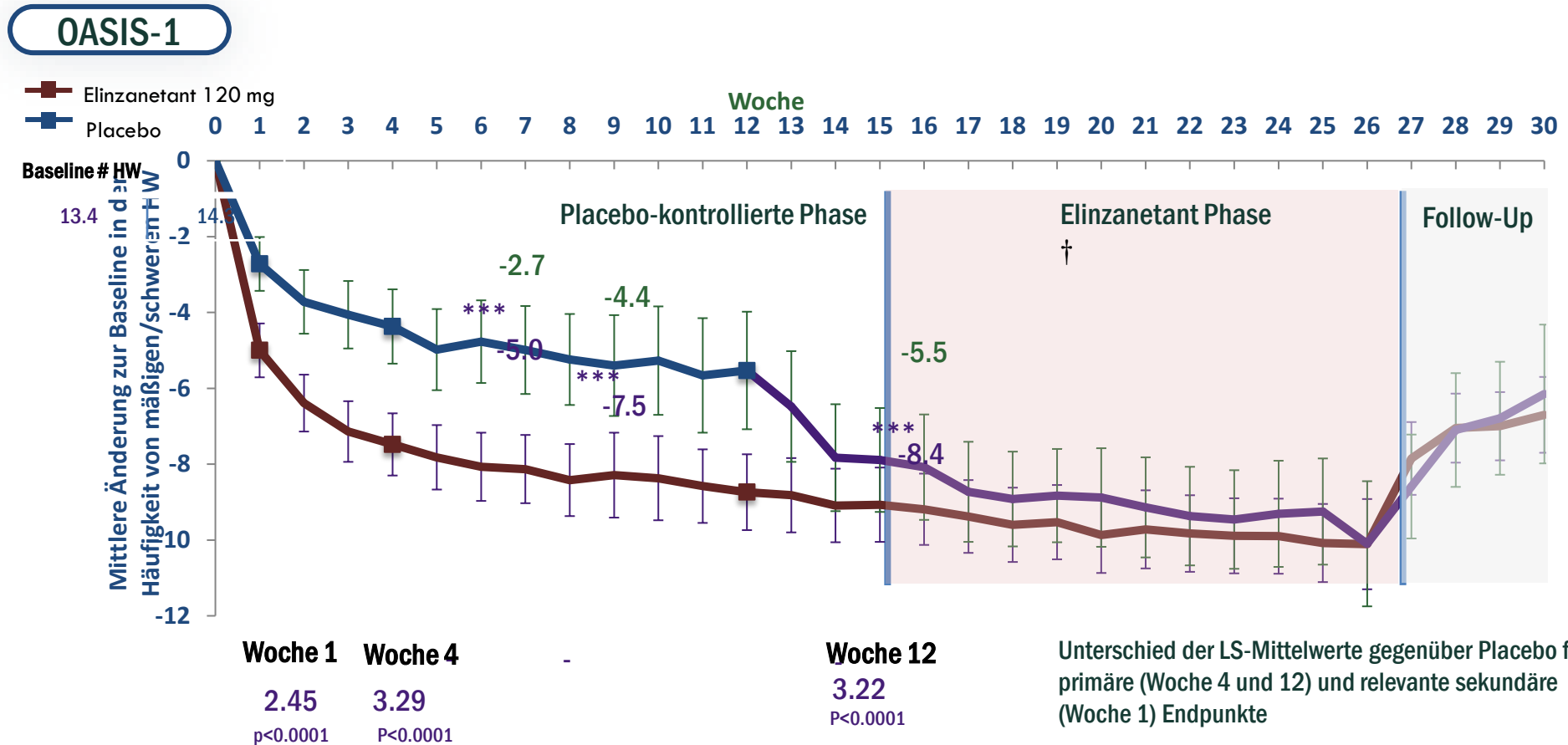
52
Wochen



OASIS-4 untersucht Patientinnen mit Brustkrebs unter endokriner Therapie⁴

1. ClinicalTrials.gov. OASIS-1. Aufrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05042362> [Zugriffsdatum August 2022];
2. ClinicalTrials.gov. OASIS-2. Aufrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05099159> [Zugriffsdatum August 2022];
3. ClinicalTrials.gov. OASIS-3. Aufrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05030584> [Zugriffsdatum August 2022];
4. ClinicalTrials.gov. NCT05587296. Aufrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05587296> [Zugriffsdatum Mai 2023].

Mittlere Änderung der Frequenz von mäßigen/schweren VMS im Tagesdurchschnitt über die Beobachtungszeit



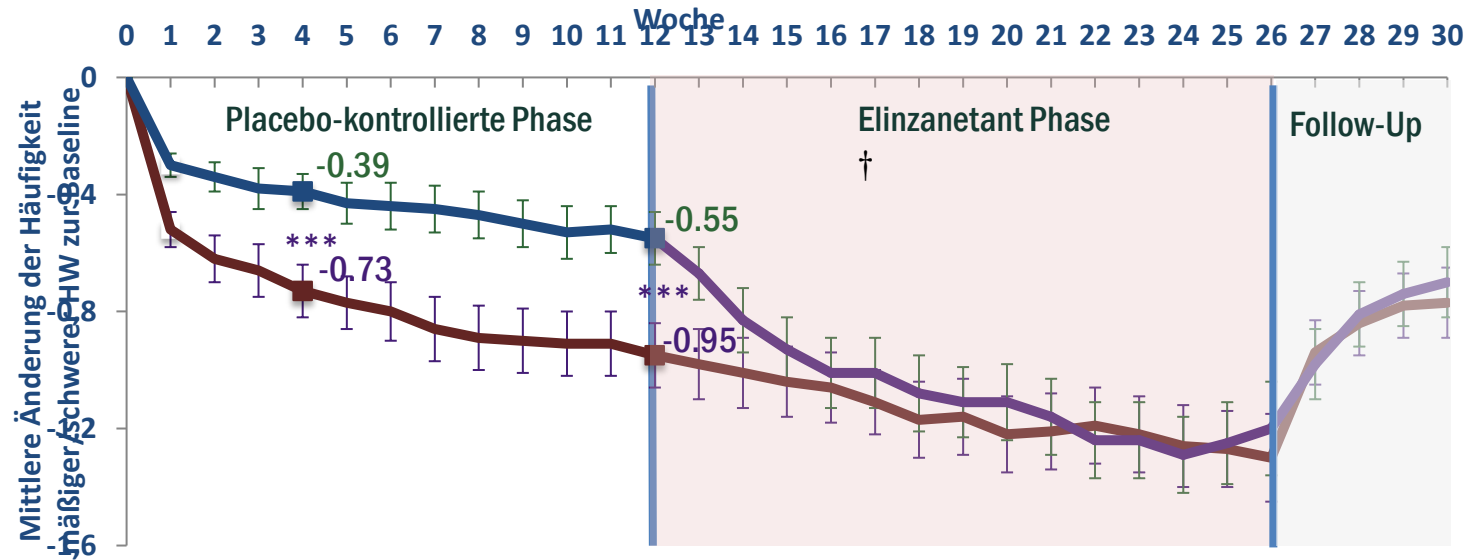
Ähnliche Ergebnisse in OASIS 2

Entwicklung des Schweregrades der VMS im Tagesdurchschnitt über die Beobachtungszeit

OASIS-1

- Elinzanetant 120
- Placebo

Schweregrad der VMS zu Baseline



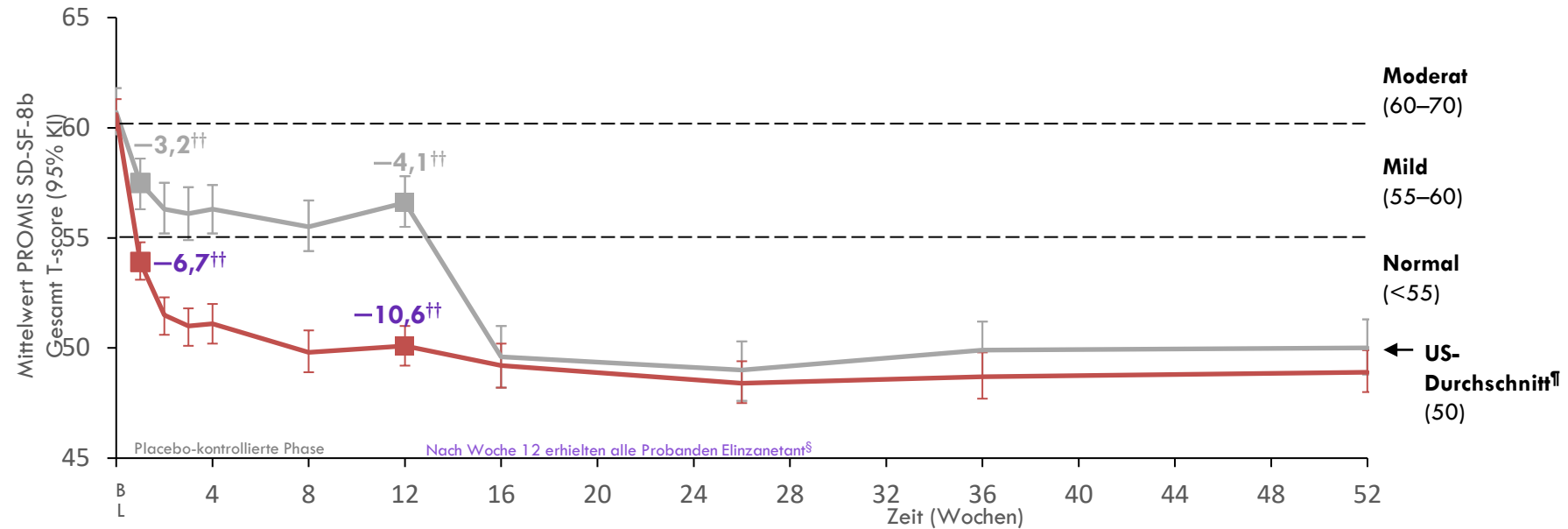
Weiterhin bestehende VMS waren schwächer ausgeprägt

Ähnliche Ergebnisse in OASIS 2

***P<0.001. HF, Hitzewallung; LS, kleinstes Quadrat. † Diejenigen, die in den ersten 12 Wochen Placebo erhielten, wechselten für den Rest der Studie zu Elinzanetant. Pinkerton J & Simon JA, et al. JAMA 2024.

Elinzanetant reduzierte signifikant Schlafstörungen vom Ausgangswert bis Woche 12 gegenüber Placebo

PROMIS SD-SF-8b Gesamt T-score



†Differenz im Mittelwert der kleinsten Quadrate gegenüber Placebo; ‡Wichtiger sekundärer Endpunkt;

§Diejenigen, die in den ersten 12 Wochen Placebo erhielten, wechselten für den Rest der Studie zu Elinzanetant.; ¶Ein T-score von 50 (SD ±10) entspricht dem Durchschnittswert, der in einer gemischten US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung und einer klinischen Studie ermittelt wurde; ††Mittlere Veränderung gegenüber der Baseline; BL, baseline; KI, Konfidenz Intervall; PROMIS SD-SF-8b (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b), Messinformationssystem für Patienten-berichtete Ergebnisse und Schlafstörungen-abgekürzte Form 8b ; SD, Standardabweichung. Adaptiert von Cardoso F et al. N Engl J Med 2025; doi:10.1056/NEJMoa2415566 (einschließlich ergänzendem Anhang)

OASIS 1 und 2: Sicherheit



Im Verlauf der Studie gab es keine klinisch relevanten Veränderungen der Vitalparameter oder Laborwerte.



Es traten keine Fälle von Leberenzym erhöhungen auf, die nach Einschätzung des LSMB die Kriterien einer Leberschädigung erfüllten.



In beiden Studien gab es keine Fälle von endometrialer Hyperplasie oder Neoplasie, nach Beurteilung durch drei unabhängige Pathologen.

NK R 1/3 Antagonist Nebenwirkungen

	NT-814 once-daily dose				
	Placebo N = 18 n (%)	50 mg N = 15 n (%)	100 mg N = 15 n (%)	150 mg N = 15 n (%)	300 mg N = 13 n (%)
Any adverse event	13 (72.2)	7 (46.7)	11 (73.3)	10 (66.7)	11 (84.6)
Somnolence	3 (16.7)	5 (33.3)	2 (13.3)	5 (33.3)	9 (69.2)
Contact dermatitis ^a	5 (27.8)	2 (13.3)	6 (40.0)	5 (33.3)	2 (15.4)
Headache	3 (16.7)	0	5 (33.3)	1 (6.7)	6 (46.2)
Diarrhea	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)	3 (23.1)
Pelvic pain	2 (11.1)	3 (20.0)	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	1 (5.6)	0	0	0	3 (23.1)
Dyspepsia	2 (11.1)	0	0	1 (6.7)	0
Alanine aminotransferase increased	0	0	2 (13.3) ^b	0	0

Zusammenfassung

- **Ziel der Behandlung klimakterischer Beschwerden ist der Ausgleich des Östrogenmangels und dessen Auswirkung auf Knochen, kardiovaskuläres System, Stoffwechsel....**
- Bei Kontraindikationen gegen eine Östrogentherapie stehen eine Reihe von wirksamen Alternativen zur Verfügung
- Die NK3 und NK13 Rezeptor- Antagonisten scheinen in diesem Zusammenhang sehr wirksam zu sein.
- NK3 Antagonisten reduzieren Hitzewallungen, NK13 Antagonisten verbessern die Schlafqualität und wirken auch bei medikamentöser Therapie bei Zustand nach Mamma-Ca
- Die klinischen Erfahrungen mit diesen Medikamenten ist allerdings noch sehr begrenzt
- Vor allem eine mögliche Lebertoxizität muss beobachtet werden

*Herzlichen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit !*