

Sie fragen – Experten antworten

Behandlung von menopausalen Hitzewallungen mit NK3-Inhibitoren

Katrin Schaudig, Anneliese Schwenkhagen

■ **Unsere Serie „Hormonsprechstunde“ beantwortet Fragen aus dem Bereich der Endokrinologie, die sich in der täglichen gynäkologischen Praxis stellen. Einerseits gibt es mehr und mehr valide Daten aus Studien, die uns eine Leitschnur in der Behandlung unserer Patientinnen geben. Andererseits wissen wir sehr wohl, dass ein individuelles Konzept notwendig ist, um gerade in schwierigen Fällen die für die Patientin optimale Entscheidung zu finden. Die Fälle kommen aus der Praxis und werden von ausgewählten Experten praxisnah mit konkreten Lösungsvorschlägen beantwortet. Die Antwort soll darüber hinaus helfen, in ähnlich gelagerten Fällen gute Lösungen zu finden.**

❓ „Ich habe einige Fragen zu dem seit Februar zur Behandlung von menopausal bedingten Hitzewallungen zugelassenen Präparat Fezoline-tant. Ich habe das in letzter Zeit eigentlich viel eingesetzt und damit auch immer positive Rückmeldung bekommen. Jetzt habe ich gehört, dass das nicht so gut sei, weil es die Leberwerte ansteigen lässt und es ist auch unklar, ob man es eigentlich bei Z. n. Mammakarzinom nun einsetzen darf oder nicht. Wie ist überhaupt der genaue Wirkmechanismus? Es heißt ja immer, es sei eine nicht hormonelle Therapie?“

Wie entstehen Hitzewallungen?

Die Regulierung der Körperkerntemperatur bzw. deren Konstanzhaltung ist wesentlich für die optimale Funktion des Organismus. Aktuell geht man davon aus, dass die Körpertemperatur

zwischen einer oberen Schwelle für Wärmeabgabe (Schwitzen) und einer unteren Schwelle für Wärmeerzeugung (Frösteln) reguliert wird. Eine Reihe von Mechanismen halten die Temperatur innerhalb der festgelegten Schwellenwerte aufrecht. Sobald die Körpertemperatur außerhalb dieser sogenannten thermoneutralen Zone gerät, werden entsprechende thermoregulatorische Reaktionen ausgelöst (1). Die zentrale Schaltstelle bei der Integration und Kontrolle der Temperaturregulation ist die Area praeoptica (POA) am vorderen Pol des Hypothalamus (auch: Nucleus praeopticus medianus = MnPO) (2). Das Temperaturregulationszentrum reagiert auf periphere thermosensorische Signale aus der Peripherie mit den entsprechenden Mechanismen (z. B. Vasodilatation/Schwitzen bei Überhitzung oder Vasokonstriktion bzw. Zittern zur Wärmeerzeugung) (3).

Während der Peri- und Postmenopause scheint die thermoneutrale Zone verengt zu sein. Es kommt bereits bei kleinen Temperaturveränderungen in dieser Zone zu einer übermäßigen Vasodilatation der peripheren Gefäße und in der Folge zu den typischen Hitzewallungen (1).

Rolle der KNDy-Neurone

Eine entscheidende Rolle bei der Regulierung der Körpertemperatur und bei der Entstehung von Hitzewallungen spielen die sogenannten KNDy-Neurone, von denen man auch weiß, dass sie die Schlüsselregulatoren des weiblichen Zyklus und der Reproduktion sind. Die KNDy-Neurone sind ein Netzwerk hypothalamischer estrogensensitiver Neurone, die die Neuropeptide Kisspeptin (KP), Neurokinin B (NKB) und Dynor-



Hormonsprechstunde

Fragen aus der Praxis – Experten antworten

Dr. Anneliese Schwenkhagen und **Dr. Katrin Schaudig**, Praxis für gynäkologische Endokrinologie HORMONE HAMBURG, sind ausgewiesene Hormonspezialistinnen. Sie wählen aus den eingesendeten Fällen die interessantesten Fragen aus. Wenn Sie Fragen aus Ihrer Praxis haben, mailen Sie diese bitte an: endokrinologie@laborarztpraxis.de

phin exprimieren und in unmittelbarer Nachbarschaft zu den GnRH-Neuronen liegen (4). Die KNDy-Neurone spielen offenbar auch eine zentrale Rolle bei der Regulierung der Körpertemperatur, und zwar über ihre Projektionen vom Nucleus arcuatus zur nahegelegenen Area praeoptica (POA) und dem dort lokalisierten thermoregulatorischen Zentrum (4).

Post-mortem-Untersuchungen von hypothalamischem Gewebe bei postmenopausalen Frauen zeigten bereits 1966 die Hypertrophie einer Subpopulation von Neuronen im Nucleus arcuatus, ohne dass damals klar war, was das bedeutet (5). Diese Neurone exprimieren den ER α sowie Neurokinin und Kisspeptin und die zelluläre Hypertrophie geht einher mit massiv verstärkter Neurokinin-B-(und auch Kisspeptin-)Genexpression, offenbar als Folge des Estrogenzugs.

Mittlerweile gibt es eine überzeugende Evidenz dafür, dass der weibliche Wärmehaushalt vor der Menopause durch die Koppelung sowohl exzitatorischer als auch inhibitorischer Signale aufrechterhalten wird: nämlich die Aktivierung des stimulierenden Neurokinin-B-Pathways über den Neurokinin-3-Rezeptor (NK3-R) einerseits und gleichzeitige Inhibierung durch eine estrogeninduzierte negative Rückkopplung andererseits (6). Durch nachlassenden Estrogen-Input mit der Menopause wachsen die KNDy-Neurone in Größe und Anzahl und es kommt durch Imbalance des oben beschriebenen „Steady State“ zu einer gestörten Thermoregulation, deren Folge die typischen vasomotorischen Symptome sind. Postmenopausal kommt es insbesondere zur Hypertrophie der Neurokinin-B-Neurone, die offenbar bei der Entstehung von Hitzewallungen eine entscheidende Rolle spielen (4). Injiziert man rekombinantes Neurokinin B bei prämenopausalen Frauen, führt dies zu ausgeprägten Hitzewallungen (7).

Blockade der NK3-Rezeptoren

Damit liegt es nahe, dass man durch Inhibierung der Neurokinin-3(NK3)-Rezeptoren die Entstehung von Hitzewallungen bremsen kann. Diese Überlegung hat zur Entwicklung neuer, nicht steroidaler Therapieansätze zur Therapie von vasomotorischen Symptomen geführt. Dies muss man als Meilenstein bzw. Durchbruch sehen für all die Patientinnen, bei denen eine Kontraindikation für eine Hormontherapie zur Behandlung von Hitzewallungen in der Postmenopause besteht oder die aufgrund von Bedenken bezüglich der Risiken einer solchen Therapie keine Hormone anwenden möchten.

Mit der Substanz MLE4901 (Pavinetant) wurden 2017 erste klinische Versuche publiziert (8). In einer doppelblinden, placebokontrollierten Versuchsanordnung mit Crossover-Design konnte bei postmenopausalen Frauen mit Hitzewallungen eine sehr rasch einsetzende Verringerung der Häufigkeit und Intensität von Hitzewallungen bereits ab dem zweiten Tag

der Anwendung gezeigt werden. Da allerdings in etwa einem Drittel der Fälle eine Erhöhung der Transaminasen auftrat, wurde die Weiterentwicklung dieser Substanz eingestellt.

Zwei weitere Antagonisten der NK3-Rezeptoren haben sich mittlerweile in einer Reihe von Studien in ihrer Effektivität gegen Hitzewallungen als ebenso erfolgversprechend wie das Pavinetant gezeigt – mit deutlich geringerer Auswirkung auf den Leberstoffwechsel. Aktuell ist allerdings zunächst nur das Fezolinetant zugelassen. Für das Elinzanetant steht die Zulassung noch aus.

Ein Teil des Grundes für die sehr ausgeprägte und rasche Wirkung der beiden Substanzen auf Hitzewallungen ist vermutlich die Tatsache, dass die Blockade der NK-Rezeptoren an mehreren Wirkorten im Bereich des Hypothalamus angreift: Zum einen wird die in der Postmenopause vermehrte Neurokinin-B-Ausschüttung durch einen bremsenden Effekt auf das KNDy-Neuron (via NK3-Rezeptor und beim Elinzanetant auch via NK1-Rezeptor) selbst gehemmt. Dies wiederum führt zur verminderten Neurokinin-B-Sekretion. Zusätzlich wird der NK3-Rezeptor am thermoregulatorischen Zentrum im Nucleus praeopticus geblockt, sodass das noch vorhandene NKB dort keine Hitzewallungen triggern kann. Diese doppelte Aktivität „in Serie“ kann sehr wirksam die Aktivität im thermoregulatorischen Zentrum unterdrücken (9).

Fezolinetant

Das Fezolinetant (vormals ESN364), ein Antagonist des NK3-Rezeptors, ist seit Mai 2023 von der FDA in den USA und seit Dezember 2023 von der EMA zur Therapie vasomotorischer Symptome, die mit der Menopause assoziiert sind, zugelassen. In Deutschland wurde das Produkt im Februar 2024 eingeführt. In den für die Zulassung entscheidenden Phase-3-Studien (Skylight 1 und Skylight 2) zeigte sich unter der täglichen Gabe von 45 mg Fezolinetant im Vergleich zu Placebo bei 40- bis 65-jährigen postmenopausalen Frauen eine si-

gnifikante Verbesserung der Häufigkeit und Schwere von vasomotorischen Symptomen, die bereits 1 Woche nach Beginn der Therapie nachweisbar war und über 52 Wochen anhielt (10, 11). Daten aus einer Folgestudie zum Fezolinetant (die kurz vor der Publikation steht) ergaben auch eine signifikante Verbesserung der Schlafqualität.

Bei der Skylight-4-Studie stand die Sicherheit von Fezolinetant im Vordergrund: Die Verträglichkeit war insgesamt gut und Nebenwirkungen waren im Placebo- und Verum-Arm etwa gleich häufig. Erhöhte Leberenzymwerte (mehr als das Dreifache der oberen Grenze des Normalwerts) traten bei 6 von 583 Placebo-Anwenderinnen, bei 8 von 590 Teilnehmerinnen mit Fezolinetant 30 mg und 12 von 589 Teilnehmerinnen mit Fezolinetant 45 mg auf; es wurden keine Fälle von Hy's Law berichtet (d. h. keine schweren medikamenteninduzierten Leberschäden mit Alanin-Aminotransferase/Glutamat-Pyruvat-Transaminase(GPT)- oder Aspartat-Aminotransferase/ Glutamat-Oxalacetat-Transaminase(GOT)-Werten von mehr als dem Dreifachen der Obergrenze der Norm in Kombination mit einem Gesamtbilirubin von mehr als dem Zweifachen des oberen Grenzwerts der Norm) (12). Nach Absetzen der Medikation waren in den wenigen Fällen der Leberwerterhöhungen diese alle reversibel. Vor Kurzem wurde in den USA nun ein einzelner Fall mit einer schweren Leberschädigung beobachtet, der innerhalb von 40 Tagen nach Beginn der Fezolinetant-Therapie auftrat und der zu einer FDA-Warnung führte. Bei der Patientin kam es neben Müdigkeit, Übelkeit und Juckreiz zu einem Ikterus mit den entsprechenden Symptomen (helle Stühle und dunkler Urin). Die Leberenzyme und das Bilirubin waren stark erhöht. Nach dem Absetzen des Medikaments fielen die Leberwerte in den Normbereich ab und auch die Symptome waren komplett rückläufig. Die FDA fordert aber ab sofort ein intensiveres Monitoring der Leberwerte: Vor Beginn der Therapie und nach 1, 2 und 3 Monaten sowie nach 6 und 9 Monaten sollen GOT, GPT, Bilirubin und die AP (alkalische Phosphatase)



GARDASIL® 9 ist zugelassen zur aktiven Immunisierung gegen Vorstufen maligner Läsionen und Karzinome, die die Zervix, Vulva, Vagina und den Anus betreffen und die durch die Impfstoff-HPV-Typen verursacht werden, sowie Genitalwarzen, die durch spezifische HPV-Typen verursacht werden.



GARDASIL® 9 Injektionssuspension

GARDASIL® 9 Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Wirkstoff: 9-valenter Humaner Papillomvirus-Impfstoff (rekombinant, adsorbiert) **Zus.:** *Arzneil. wirks. Bestandt.:* 1 Dosis (0,5 ml) enthält ca.: 30 µg HPV-Typ 6 L1-Protein, 40 µg HPV-Typ 11 L1-Protein, 60 µg HPV-Typ 16 L1-Protein, 40 µg HPV-Typ 18 L1-Protein, 20 µg HPV-Typ 31 L1-Protein, 20 µg HPV-Typ 33 L1-Protein, 20 µg HPV-Typ 45 L1-Protein, 20 µg HPV-Typ 52 L1-Protein, 20 µg HPV-Typ 58 L1-Protein, adsorbiert an amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat-Adjuvans (0,5 mg Al); L1-Proteine in Form von virusähnlichen Partikeln, hergestellt in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 [Stamm 1895]) mittels rekombinanter DNA-Technologie. *Sonst. Bestandt.:* Natriumchlorid, Histidin, Polysorbat 80 (E 433), Natriumtetraborat x 10 H₂O (E 285), Wasser für Injektionszwecke. **Anw.:** Aktive Immunisierung von Pers. ab 9 J. gg. folg. HPV-Erkrank.: Vorstufen malign. Läsionen u. Karzinome, die d. Zervix, Vulva, Vagina u. d. Anus betreffen u. d. durch d. Impfstoff-HPV-Typen verursacht werden; Genitalwarzen (*Condylomata acuminata*), d. durch spezifische HPV-Typen verur. werden. GARDASIL® 9 sollte entspr. den offiziellen Impfempf. angew. werden. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. die Wirkstoffe od. e. d. sonst. Bestandt.; Überempf. nach e. früh. Gabe von GARDASIL®/SILGARD® oder GARDASIL® 9. **Vorsicht bei:** Akute, schwere, fieberhafte Erkrankung (Impfung sollte verschoben werden), Eingeschr. Immunität (aufgr. einer Ther. mit stark wirks. Immunsuppressiva, e. genet. Defekts, e. HIV-Infekt. od. and. Ursachen), Thrombozytopenie od. and. Blutgerinnungsstör. Pers., d. innerh. 3 Mon. vor Impfung Immunglobuline od. Blutprod. erh. haben. Geimpfte Pers. (bas. Jugendl.) f. ca. 15 min nach Impf. beobachten. Auftreten v. Synkopen, manchmal u. Stürzen verbunden mgl., i. der Erholungsphase neurolog. Sympt. (wie vorübergehende Sehstör., Parästhesie u. ton.-klon. Beweg. d. Gliedmaßen) mgl. Vorsichtsmaßn. gg. Verletzungen d. Ohnmacht ereignen. **Nebenw.:** *Sehr häufig:* Kopfschmerzen. An der Injekt.-stelle: Schmerzen, Schwellung, Erythem. *Häufig:* Schwindel. Übelk. Fieber, Abgeschlagenh.; an der Injekt.-stelle: Pruritus, Einblutung. *Gelegentlich:* Lymphadenopathie. Synkope, manchmal begleitet von tonisch-klonischen Bewegungen. Erbrechen. Urtikaria. Arthralgie; Myalgie. Asthenie; Schüttelfrost; Unwohlsein. *Selten:* Überempf.-keit. *Nicht bekannt:* Anaphylaktische Reakt. *Nach Markteinführung d. 4v-HPV-Impfstoffs (Häufigk. nicht bekannt):* Zellulitis a. d. Injekt.-stelle. Idiopathische thrombozytopen. Purpura. Anaphylaktoide Reakt.; Bronchospasmus. Akute dissem. Enzephalomyelitis; Guillain-Barré-Syndrom. **Hinw.:** Nicht intravasal, subkutan od. intradermal verab. Keine Daten zur Austauschbark. mit bivalenten od. tetravalenten HPV-Impfstoffen. **Hinw. zu Schwangerschaft beachten. Verschreibungspflichtig. Bitte lesen Sie vor Verordnug von GARDASIL® 9 die Fachinformation!** Pharmazeutischer Unternehmer: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Niederlande; Lokaler Ansprechpartner: MSD Sharp & Dohme GmbH, Levelingstr. 4a, 81673 München **MSD Infocenter:** Tel. 0800 673 673 673, Fax 0800 673 673 329, E-Mail: infocenter@msd.de Stand: 03/2024 (RCN: 000026526-DE)

DE-GSL-000301

überprüft werden und die Patientin soll auf mögliche Symptome einer Leberaffektion aufmerksam gemacht werden. In Europa bzw. in Deutschland gibt es noch kein entsprechendes Briefing der Behörden. Grundsätzlich muss angemerkt werden, dass es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um ein sehr seltenes Ereignis handelt, wenn man berücksichtigt, dass dies der erste Fall einer schweren Leberaffektion bei bereits weltweit über 100.000 behandelten Patientinnen ist. Dennoch muss die mögliche Beeinflussung des Leberstoffwechsels beobachtet werden.

Für welche Patientinnen ist das Präparat geeignet?

Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bescheinigt dem Fezolinetant einen Zusatznutzen für Patientinnen mit einer Kontraindikation für HRT und für Patientinnen, die sich aufgrund individueller Nutzen-Risiko-Abwägung gegen eine HRT entschieden haben. Damit rückt diese nicht hormonelle Therapie, die in ihrer Effektivität auf Hitzewallungen vergleichbar mit einer Hormonersatztherapie zu sein scheint, insbesondere für Patientinnen mit einem Mammakarzinom in den Fokus des Interesses.

In den Studien zum Fezolinetant wurden zwar einzelne Patientinnen mit Z. n. Mammakarzinom eingeschlossen, explizit untersucht wurde diese Patientinnengruppe aber bislang nicht. In der Fachinformation heißt es daher: „Frauen mit vorangegangener Brustkrebserkrankung oder anderen estrogenabhängigen Malignomen, die keine onkologische Behandlung mehr erhalten, wurden nicht in die klinischen Studien eingeschlossen. Die Entscheidung zur Behandlung dieser Frauen mit Fezolinetant muss auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren“. Eine Studie, bei der die Wirkung und Sicherheit von Fezolinetant bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom unter laufender adjuvanter endokriner Therapie untersucht wird, befindet sich derzeit in Rekrutierung. Aktuell gibt es aber keine Hinweise darauf und auch keine hypothetischen Überlegungen dafür, dass der Einsatz von Fezolinetant bei diesen Patientinnen von Nachteil ist.

Mögliche Wechselwirkungen

Bei noch laufender antihormoneller Therapie und auch bei anderen Begleitmedikationen muss man mögliche Wechselwirkungen bedenken, die sich sowohl im Sinne einer Abschwächung der Wirkung durch beschleunigten Abbau als auch in einer Kumulation des Wirkstoffs bei gehemmten Abbau niederschlagen können. Fezolinetant wird hauptsächlich durch CYP1A2 und in geringerem Maße durch CYP2C9 und CYP2C19 metabolisiert. Diese CYP-Systeme spielen bei der Metabolisierung von Tamoxifen, Letrozol und Exemestan, die zur antihormonellen Therapie des Mammakarzinoms eingesetzt werden, keine Rolle.

Daher muss nicht mit Interaktionen gerechnet werden. Anastrozol hingegen ist in der Lage, in vitro CYP1A2, CYP2C9 und CYP3A4 in menschlichen Mikrosomen zu hemmen (13). Allerdings benötigt man für diese Hemmung höhere Konzentrationen, als sie bei der Verwendung therapeutischer Dosen von Anastrozol vorkommen. Dennoch ist Vorsicht geboten, solange es keine expliziten Studien zu den Wechselwirkungen gibt.

Die gleichzeitige Anwendung von Fezolinetant mit Arzneimitteln, die moderate oder starke CYP1A2-Inhibitoren sind (z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin, Mexiletin, Enoxacin usw.), erhöht die C max im Plasma sowie die AUC von Fezolinetant. Der Einsatz moderater oder starker CYP1A2-Inhibitoren in Kombination mit Fezolinetant ist daher kontraindiziert. Grundsätzlich sollte man sich bei Begleitmedikation an den bekannten Daten über die jeweilig relevanten CYP-Systeme zu einzelnen Substanzen orientieren, um etwaige Wechselwirkungen zu vermeiden.

Fazit

Die Erkenntnisse über die Mechanismen der Entstehung von Hitzewallungen, bei denen die sogenannten KNDY-Neurone und hierbei insbesondere das Neurokinin B eine wesentliche Rolle spielen, haben zur Entwicklung neuer, nicht hormoneller Therapieansätze zur Behandlung vasomotorischer Beschwerden in Form der NK3-Rezeptorantagonisten geführt. Das Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten von Frauen im Klimakterium wird durch Fezolinetant (und zukünftig weitere Präparate, die sich die Blockade der NK3- bzw. der NK1-Rezeptoren zunutze machen, wie das noch nicht zugelassene Elinzanetant) hierdurch deutlich erweitert. Die Verordnung des Präparats an Frauen nach Brustkrebs dürfte in den meisten Fällen vertretbar sein, auch wenn es nicht explizit dafür zugelassen ist. Es muss allerdings abgewartet werden, ob sich zukünftig Nebenwirkungen herausstellen, die in den Zulassungsstudien nicht gezeigt werden konnten. Insbesondere sollte man eine mögliche Leberaffektion (auch wenn diese sehr selten ist) besonders im Auge behalten. In jedem Fall werden Frauen mit hohem Leidensdruck durch vasomotorische Symptome, die eine Kontraindikation für den Einsatz von Hormonen haben oder aus Angst vor Nebenwirkungen keine Hormone einnehmen möchten, von dieser neuen, äußerst effektiven Therapiemöglichkeit ihrer vasomotorischen Symptome profitieren.

Literatur

Bei den Autorinnen oder in der Online-Version des Beitrags unter www.frauenarzt.de



GARDASIL® 9 ist zugelassen zur aktiven Immunisierung gegen Vorstufen maligner Läsionen und Karzinome, die die Zervix, Vulva, Vagina und den Anus betreffen und die durch die Impfstoff-HPV-Typen verursacht werden, sowie Genitalwarzen, die durch spezifische HPV-Typen verursacht werden.



GARDASIL® 9 Injektionssuspension
GARDASIL® 9 Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Wirkstoff: 9-valenter Humaner Papillomvirus-Impfstoff (rekombinant, adsorbiert) **Zus.:** Arzneil. wirks. Bestand.: 1 Dosis (0,5 ml) enthält ca.: 30 µg HPV-Typ 6 L1-Protein, 40 µg HPV-Typ 11 L1-Protein, 60 µg HPV-Typ 16 L1-Protein, 40 µg HPV-Typ 18 L1-Protein, 20 µg HPV-Typ 31 L1-Protein, 20 µg HPV-Typ 33 L1-Protein, 20 µg HPV-Typ 45 L1-Protein, 20 µg HPV-Typ 52 L1-Protein, 20 µg HPV-Typ 58 L1-Protein, adsorbiert an amorphes Aluminiumhydroxyphosphatsulfat-Adjuvans (0,5 mg Al); L1-Proteine in Form von virusähnlichen Partikeln, hergestellt in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 [Stamm 1895]) mittels rekombinanter DNA-Technologie. **Sonst. Bestand.:** Natriumchlorid, Histidin, Polysorbat 80 (E 433), Natriumtetraborat x 10 H₂O (E 285), Wasser für Injektionszwecke. **Anw.:** Aktive Immunisierung von Pers. ab 9 J. gg. folg. HPV-Erkrank.: Vorstufen malign. Läsionen u. Karzinome, die d. Zervix, Vulva, Vagina u. d. Anus betreffen u. d. durch d. Impfstoff-HPV-Typen verursacht werden; Genitalwarzen (*Condylomata acuminata*), d. durch spezifische HPV-Typen verurs. werden. GARDASIL® 9 sollte entspr. den offiziellen Impfpf. angew. werden. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. die Wirkstoffe od. e. d. sonst. Bestand.; Überempf. nach e. früh. Gabe von GARDASIL®/SILGARD® oder GARDASIL® 9. **Vorsicht bei:** Akute, schwere, fieberhafte Erkrankung (Impfung sollte verschoben werden), Eingeschr. Immunantwort (aufgr. einer Ther. mit stark wirks. Immunsuppressiva, e. genet. Defekts, e. HIV-Infekt. od. and. Ursachen), Thrombozytopenie od. and. Blutgerinnungsstör. Pers., d. innerh. 3 Mon. vor Impfung Immunglobuline od. Blutprod. erh. haben. Geimpfte Pers. (bes. Jugendl.) f. ca. 15 min nach Impf. beobachten. Auftreten v. Synkopen, manchmal m. Stürzen verbunden mgl., i. der Erholungsphase neurolog. Sympt. (wie vorübergehende Sehtör., Parästhesie u. ton.-klon. Beweg. d. Gliedmaßen) mgl. Vorsichtsmaßn. gg. Verletzungen d. Ohnmacht ereignen. **Nebenw.:** *Sehr häufig:* Kopfschmerzen. An der Injekt.-stelle: Schmerzen, Schwellung, Erythem. *Häufig:* Schwindel, Übelk. Fieber, Abgeschlagenh.; an der Injekt.-stelle: Pruritus, Einblutung. *Gelegentlich:* Lymphadenopathie. Synkope, manchmal begleitet von tonisch-klonischen Bewegungen. Erbrechen. Urtikaria. Arthralgie; Myalgie. Asthenie; Schüttelfrost; Unwohlsein. *Selten:* Überempf.-keit. *Nicht bekannt:* Anaphylaktische Reakt. *Nach Markteinführung d. 4v-HPV-Impfstoffs (Häufig, nicht bekannt):* Zellulitis a. d. Injekt.-stelle. Idiopathische thrombozytopen. Purpura. Anaphylaktoide Reakt.; Bronchospasmus. Akute dissem. Enzephalomyelitis; Guillain-Barré-Syndrom. **Hinw.:** Nicht intravasal, subkutan od. intradermal verab. Keine Daten zur Austauschbar. mit bivalenten od. tetravalenten HPV-Impfstoffen. **Hinw. zu Schwangerschaft beachten. Verschreibungspflichtig. Bitte lesen Sie vor Verordnung von GARDASIL® 9 die Fachinformation!** Pharmazeutischer Unternehmer: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Niederlande; Lokaler Ansprechpartner: MSD Sharp & Dohme GmbH, Levelingstr. 4a, 81673 München **MSD Infocenter:** Tel. 0800 673 673 673, Fax 0800 673 673 329, E-Mail: infocenter@msd.de Stand: 03/2024 (RCN: 000026526-DE)

Literatur

1. Deecher DC, Dorries K. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. *Arch Womens Ment Health*. 2007;10(6):247–57
2. Nakamura K, Morrison SF. Central efferent pathways for cold-defensive and febrile shivering. *J Physiol*. 2011;589(Pt 14):3641–58
3. Morrison SF, Nakamura K. Central mechanisms for thermoregulation. *Annu Rev Physiol*. 2019; 81:285–308
4. Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, Romanovsky AA, Krajewski-Hall SJ. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(3):211–27
5. Sheehan HL, Kovacs K. The subventricular nucleus of the human hypothalamus. *Brain*. 1966;89(3):589–614
6. Modi M, Dhillon WS. Neurokinin 3 receptor antagonism: a novel treatment for menopausal hot flushes. *Neuroendocrinology*. 2019;109(3): 242–8
7. Jayasena CN, Comninou AN, Stefanopoulou E, Buckley A, Narayanaswamy S, Izzi-Engbeaya C, et al. Neurokinin B administration induces hot flushes in women. *Sci Rep*. 2015;5:8466
8. Prague JK, Roberts RE, Comninou AN, Clarke S, Jayasena CN, Nash Z, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flushes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10081):1809–20
9. Anderson RA, Skorupskaite K, Sassarini J. The neurokinin B pathway in the treatment of menopausal hot flushes. *Climacteric*. 2019; 22(1):51–4
10. Lederman S, Ottery FD, Cano A, Santoro N, Shapiro M, Stute P, 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):1091–102
11. Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, et al. Efficacy and safety of fezolinetant in moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause: a phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(8): 1981–97
12. Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, Nappi RE, Santoro N, Wolfman W, et al. Safety of fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2023;141(4):737–47
13. Linardi A, Damiani D, Longui CA. The use of aromatase inhibitors in boys with short stature: what to know before prescribing? *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(4):391–7