

Trattamento non ormonale dei sintomi vasomotori in menopausa: gli antagonisti del recettore delle neurochinine

Christian Battipaglia, Claudia Aio, Elisa Semprini, Alessandra Sponzilli, Eleonora Spelta, Marcello Mantovani, Emma Fusilli, Alessandro D. Genazzani
CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} La transizione menopausale interessa circa 1.5 milioni di donne ogni anno e si accompagna ad un'ampia varietà di sintomi, tra cui secchezza vaginale, dispareunia, calo della libido, alterazioni metaboliche e sintomi vasomotori.

Tra questi, le "vampate di calore" sono quello a maggior prevalenza: spesso iniziano già durante la transizione menopausale e aumentano di intensità e frequenza con il tempo andando ad interessare fino all'85% delle pazienti in menopausa conclamata.

I sintomi vasomotori alterano il sonno e hanno un impatto molto negativo sulla qualità della vita delle donne che ne soffrono. La loro patogenesi non è ancora completamente chiara, ma sembra fondamentale il ruolo delle neurochinine prodotte dai neuroni secernenti Kisspeptina-NeurochininaB-Dinorfina (KNDy).

Sono stati studiati nuovi farmaci, che saranno a breve in commercio, come elinzanetant o fezolinetant che agiscono antagonizzando in maniera selettiva il recettore delle neurochinine 3 riducendo la frequenza e l'intensità dei sintomi vasomotori con un ottimo profilo di sicurezza.

{ENG} The climacteric transition, experienced by approximately 1.5 million women annually, manifests with a spectrum of symptoms including vaginal dryness, dyspareunia, diminished libido, metabolic alterations and vasomotor symptoms (VMS).

Among these "hot flashes" are the most prevalent as they afflict up to 85% of menopausal women and often start during the menopausal transition. Moreover, VMS usually impair sleep and severely worsen women's quality of life.

While the exact pathogenesis of these symptoms remains incompletely understood, recent evidence suggests that alterations in neurokinin production by KNDy neurons may be involved.

Recent advancements in pharmacotherapy have discovered novel drugs such as elinzanetant and fezolinetant, which selectively antagonize the neurokinin 3 receptor (NK3R). These drugs have shown promising efficacy in reducing both the frequency and intensity of VMS with a favourable safety profile.

INTRODUZIONE

Il cambiamento climaterico è un'esperienza che accomuna circa 1,5 milioni di donne ogni anno e con l'ipoestrogenismo che ne deriva determina la comparsa di diverse condizioni tra cui secchezza vaginale, dispareunia, calo della libido, alterazioni metaboliche, sensazione di affaticamento o irritabilità e sintomi vasomotori (1).

Molti cambiamenti possono iniziare già nel periodo di transizione menopausale e spesso tra i segnali di un'iniziale alterazione del mondo neuroendocrino possiamo trovare disturbi del sonno, dolori articolari diffusi, presenza di osteopenia o osteoporosi (2).

Un cambio così repentino ed incisivo sulla quotidianità influisce sia sulla vita personale della donna che sui suoi rapporti sociali, è quindi compito di tutti i professionisti che le hanno in cura aiutarle nella gestione delle difficoltà tipiche del climaterio (3). Basti pensare che dati del 2021 mostrano che i disturbi del sonno e dell'umore tipici della menopausa hanno un forte impatto nella vita lavorativa delle pazienti con una stima di

perdita di produttività stimata in circa 2 miliardi di dollari annui solo negli Stati Uniti d'America (4).

SINTOMI VASOMOTORI

I sintomi vasomotori affliggono circa l'85% delle donne in menopausa (5), e possono comparire anche prima, nel periodo di transizione menopausale. Fino al 55% delle donne non ancora in menopausa, infatti, riferisce già iniziali disagi attribuibili alle cosiddette "vampate di calore", con numerosi risvegli notturni e disagio nella vita quotidiana (6).

L'intensità, la frequenza e la durata variano da donna a donna ma anche da etnia a etnia: si è visto infatti che le donne africane tendono ad avere sintomi di maggior durata ed intensità. Vi è poi quasi sempre un'esacerbazione nel passaggio dalla peri-menopausa alla menopausa con circa il 25% delle donne che continua a soffrirne per oltre 5 anni dall'inizio del climaterio e un 12% di donne con sintomi fino a 12 anni dopo (7,8). Uno studio ha riportato che addirittura un terzo delle donne tra 65 e 79 anni ancora lamenta sintomi vasomotori (9).

La "vampata" rappresenta una sensazione repentina e transitoria di calore che si propaga caudo-cranialmente originando dal petto per irradiarsi al collo e al volto, si associa ad incremento della frequenza cardiaca e vasodilatazione periferica compensatoria che porta a una successiva sensazione di freddo e brividi (11).

Alla luce di questi cambiamenti cardiovascolari è importante ricordare come questi episodi oltre ad influenzare la vita della donna la esponano ad importante aumento del rischio cardiovascolare dovuto alla comparsa di un alterato equilibrio del sistema nervoso autonomo con attivazione eccessiva del sistema ortosimpatico (12,13).

È facile pensare come questi sintomi abbiano anche un enorme impatto anche per quanto riguarda la qualità del sonno delle pazienti, che spesso soffrono a causa loro di risvegli frequenti con conseguente sonno inefficiente e minor defaticamento (14).

Questi sintomi compaiono solitamente nelle prime 4 ore di sonno, dove si verificano il maggior numero di risvegli, mentre nella fase REM ci è tendenzialmente ridotta comparsa di vampate (15).

PATOGENESI

Ancora non è del tutto nota la patogenesi della sintomatologia vasomotoria. Si ritiene che dipenda dalla presenza di un'alterazione del sistema termoregolatore a livello ipotalamico dovuta alle fluttuazioni ormonali tipiche del periodo di transizione menopausale e mantenuta dall'instaurarsi dell'ipoestrogenismo (16).

Mentre prima della menopausa i meccanismi di dissipazione di calore si attivano nel momento in cui vi è un aumento della temperatura corporea di almeno 0,4 °C, durante la transizione e in post menopausa si assiste ad una riduzione della zona termoneutrale con attivazione del sistema di termodispersione anche per incrementi di temperatura minori (17).

La sensazione di caldo è quindi dovuta ad un'inappropriata vasodilatazione periferica con aumento di flusso sanguigno a livello cutaneo e digitale, questo rilascia rapidamente il calore portando la temperatura corporea al di sotto del normale e attivando quindi meccanismi compensatori come la comparsa di brividi (18). La somministrazione di estrogeni ripristina la "zona termoneutrale" riportandola alla normalità e risolve in gran parte dei casi le vampate di calore.

Tuttavia, non è possibile correlare in maniera univoca i livelli di estrogeni con intensità e frequenza degli episodi vasomotori e per questo sono stati indagati altri meccanismi eziopatogenetici (19).

La serotonina si è dimostrata essere un importante regolatore della temperatura corporea con un effetto sia tempo che dose dipendente (20) e con livelli plasmatici fortemente influenzati dalla concentrazione estrogenica. L'ipoestrogenismo sembra infatti ridurre i livelli di serotonina portando contemporaneamente ad una up-regolazione del recettore per la 5-idrossitriptamina (5-HT_{2A}) a livello ipotalamico. Questo comporterebbe un successivo rilascio incrementale di serotonina in quanto percepita come ridotta o assente, portando ad un'iperstimolazione del recettore 5-HT_{2A} con conseguente alterazione del set-point di temperatura (21).

Il ruolo del sistema ipotalamo-ipofisario nei cambiamenti della zona termoneutrale è stato indagato da diversi studi che hanno

mostrato come in concomitanza della comparsa della sintomatologia vasomotoria siano presenti intensi rilasci pulsatili di LH. L'area preottica mediale dell'ipotalamo, la principale area termoregolatoria dei mammiferi, è in stretto contatto con gli ormoni rilascianti GnRH e vi è una possibile attivazione simultanea di una raffica di rilascio di GnRH insieme ai cambiamenti dovuti alla termoregolazione (22,23).

Un'ipotesi recente, ma supportata da evidenze crescenti, suggerisce che i neuroni KNDy (Kisspeptina, Neurochinina B e Dinorfina) siano strettamente coinvolti nella regolazione della temperatura corporea (24).

Ruolo delle neurochinine nella patogenesi della sintomatologia vasomotoria

I neuroni KNDy sono strutture situate a livello del nucleo infundibolare, nell'ipotalamo medio basale, in grado di produrre Kisspeptina (Kp), Neurochinina B (NKB) e Dinorfina (DYN) (25). Questi neuroni esprimono sulla loro superficie recettori per NKB, DYN, estradiolo (ER α) e progesterone che servono alla modulazione della loro funzione, bassi livelli di estrogeni e aumenti di NKB stimolano la loro produzione di Kp mentre la DYN ne inibisce il rilascio (26). La Kp ha un ruolo chiave nel stimolare la produzione e rilascio del GnRH in tutti i mammiferi (27).

Oltre 50 anni fa per la prima volta Sheehan e Kovacs hanno descritto la presenza, in post menopausa, di un'ipertrofia del nucleo infundibolare ipotalamico (28). Studi successivi hanno dimostrato che le strutture neuronali ipertrofiche dei neuroni KNDy a questo livello erano in grado di produrre elevati livelli di mRNA di sintesi per NKB, neurochinina A (NKA), sostanza P (SP) e altre tachichinine (29). Tra gli elementi che stimolavano l'iperproduzione di queste sostanze troviamo ovviamente anche l'ipoestrogenismo tipico della post menopausa (30). La quantità di mRNA per DYN prodotta da queste strutture ipertrofiche risultava invece ridotta in menopausa rispetto ai livelli premenopausa (31).

Il cambiamento della sintesi dei neurotrasmettitori dei neuroni KNDy nelle donne in menopausa ha fatto pensare che le sostanze qui prodotte potessero avere un ruolo nella comparsa della sintomatologia tipica del climaterio (24).

Questa possibilità è stata inizialmente valutata nel modello animale sperimentale per la menopausa. Nei ratti, i neuroni KNDy proiettano dendriti verso aree ipotalamiche che mediano la dissipazione del calore, come il nucleo preottico mediano (MnPO), che esprime il recettore della neurochinina 3 (NK3R), un recettore che ha come ligando preferenziale la NKB (32). L'aumento del segnale della NKB proveniente dai neuroni KNDy verso i neuroni del MnPO è una delle vie neurali che potrebbe contribuire alla comparsa dei sintomi vasomotori (33).

A maggior dimostrazione di questo effetto recentemente è stato scoperto che le variazioni genetiche nel recettore delle tachichinine 3, il gene che codifica il NK3R, sono fortemente correlate all'insorgenza delle vampate di calore (34) e si è visto inoltre che la somministrazione esogena di NKB è in grado di indurre la comparsa di sintomi vasomotori (35).

In seguito a queste considerazioni sono stati quindi messi a punto i primi trattamenti farmacologici in grado di sfruttare questa via (24).

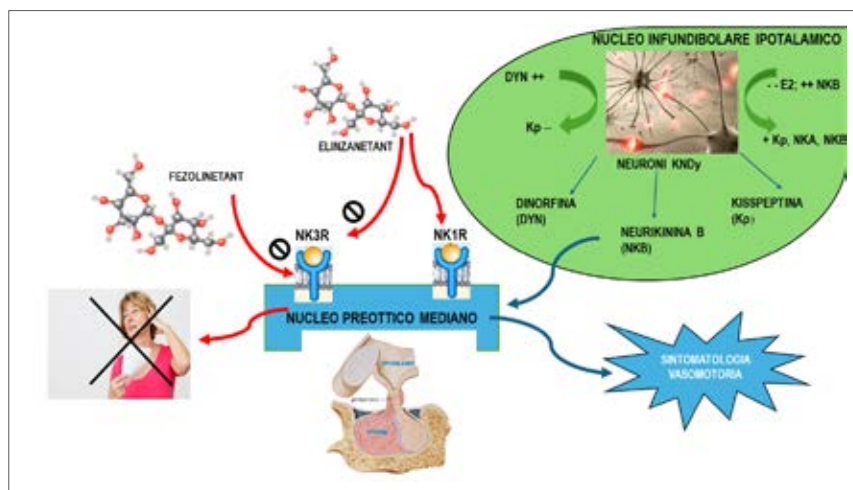


Figura 1: Meccanismo d'azione degli antagonisti selettivi del recettore delle neurochinine. In menopausa, a seguito dell'ipoestrogenismo, i neuroni KNDy producono elevati livelli di Neurochinina B che agendo in particolare sui recettori delle neurochinine a livello del nucleo preottico mediano vanno ad alterare la zona di termoneurolità favorendo la comparsa dei sintomi vasomotori. Fezolinetant agisce antagonizzando l'NK3R mentre Elinzanetant antagonizza sia NK3R che NK1R. Entrambi questi farmaci riducono in maniera significativa intensità e frequenza dei sintomi vasomotori.

Gli antagonisti dell'NK3R, sono stati inizialmente sviluppati per il trattamento di disturbi di natura psichiatrica ma si rivelarono avere scarso successo, tuttavia la scoperta della possibile implicazione di questo recettore nella patogenesi dei sintomi vasomotori ha riaperto l'interesse verso questa categoria farmacologica e ad oggi risultano testati a questo uso cinque antagonisti: pavinetant, SJX-653, MLE-301, fezolinetant ed elinzanetant (36) (Fig 1).

Attualmente solo pochi rimangono in sviluppo clinico a causa degli effetti collaterali riscontrati nel loro utilizzo e tra questi troviamo fezolinetant ed elinzanetant.

FEZOLINETANT

Fezolinetant è un nuovo antagonista selettivo non ormonale dell'NK3R già approvato, alla dose di 45 mg una volta al giorno, sia dalla Food and Drug Administration (FDA) che dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per il trattamento dei sintomi vasomotori moderati-severi associati alla menopausa (37). I dati sull'efficacia e sulla sicurezza di questo farmaco derivano dallo studio clinico di fase 3 SKYLIGHT 1 condotto in Nord America ed Europa (38).

Si tratta di uno studio a doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 12 settimane con un'estensione del trattamento attivo di 40 settimane. I partecipanti erano donne di età compresa tra i 40 e i 65 anni, che presentavano una media minima di 7 vampate di intensità moderate-severe al giorno. Un totale di 522 donne è stato randomizzato a ricevere per 12 settimane una volta al giorno il placebo (n=175), fezolinetant 30 mg (n=173) o fezolinetant 45 mg (n=174). Le pazienti che avevano completato le 12 settimane con placebo sono state randomizzate ulteriormente a ricevere 30 o 45 mg del farmaco così come le altre hanno mantenuto il loro trattamento per ulteriori 40 settimane. Gli endpoint primari di efficacia erano la variazione media giornaliera, rispetto al basale, dopo 4 e 12 settimane nella frequenza e intensità dei sintomi vasomotori. Un totale di 355 donne è stato studiato sia per l'efficacia che per la sicurezza. Le donne coinvolte nello studio avevano inoltre le seguenti caratteristiche: il 73% erano di etnia caucasica e il 14% afroamericane, con un'età media di 54,4 anni e un BMI medio di 28,2; il 13% erano fumatrici attuali e il tempo medio dal manifestarsi dei sintomi vasomotori era di 77 mesi (38).

Entrambe le dosi di trattamento con fezolinetant (30 mg e 45 mg) hanno significativamente ridotto la frequenza e la gravità

dei sintomi vasomotori rispetto al placebo. La diminuzione del numero delle vampate di calore è avvenuta entro una settimana dall'inizio del trattamento ed è stata mantenuta per le 52 settimane dello studio. La riduzione percentuale media nella frequenza dei sintomi vasomotori è stata del 56% per la dose da 30 mg e del 61% per quella da 45 mg (con una risposta al placebo del 39,7%) alla dodicesima settimana. Anche l'intensità della sintomatologia è stata riportata come significativamente ridotta dalle pazienti partecipanti allo studio.

Si sono osservati anche miglioramenti significativi nella qualità della vita delle pazienti, valutata tramite questionario MENQoL, con entrambe le dosi e già a partire dalla quarta settimana di trattamento (38).

Per quanto riguarda modificazioni dei disturbi del sonno per fezolinetant sia a 30 mg che a 45 mg rispetto al placebo questi non ci sono state modificazioni significative nello SKYLIGHT 1 ma vi è stato un miglioramento significativo nello studio SKYLIGHT 2, uno studio clinico di fase 3 del tutto simile allo SKYLIGHT 1 che ha permesso di ampliare la popolazione campione (38,39).

Sebbene sia importante avere una nuova ed efficace opzione di trattamento per i sintomi vasomotori, particolare attenzione deve essere anche prestata anche alla sicurezza. Pertanto, di recente è stato pubblicato lo studio di sicurezza di fase 3 SKYLIGHT 4 (40). Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di 52 settimane, su fezolinetant 30 mg e 45 mg. Gli endpoint primari erano gli eventi avversi emergenti durante il trattamento (TEAEs) valutando inoltre la percentuale di donne con sviluppo di iperplasia endometriale o neoplasia endometriale. Un totale di 1.830 donne in menopausa in cerca di trattamento per i sintomi vasomotori è stato randomizzato in modo equo per ricevere placebo, fezolinetant 30 mg o fezolinetant 45 mg. È stato osservato un solo caso di iperplasia endometriale nel gruppo fezolinetant 45 mg e nessuno nei gruppi placebo o fezolinetant 30 mg. È stato inoltre riportato un singolo caso di cancro endometriale solo nel gruppo fezolinetant 30 mg. Un sanguinamento uterino si è verificato nel 4,9% dei pazienti nel gruppo placebo, nel 3,3% di quelli nel gruppo fezolinetant 30 mg e nel 3,1% di quelli nel gruppo fezolinetant 45 mg. Questi risultati suggeriscono che l'uso di fezolinetant non comporta preoccupazioni per la sicurezza dell'endometrio (40).

Considerando invece i TEAEs, si sono verificati nel 64,1% del

EFFICACIA TERAPEUTICA
<ul style="list-style-type: none">• Miglioramento della qualità di vita• Riduzione dell'intensità e della frequenza dei sintomi vasomotori• Miglioramento del tono dell'umore• Miglioramento della qualità e quantità del sonno
EVENTI AVVERSI
<ul style="list-style-type: none">• Cefalea• Affaticabilità• Nausea• Diarrea• Tosse• Rialzo asintomatico delle transaminasi
CONTROINDICAZIONI
<ul style="list-style-type: none">• Grave compromissione renale• Grave compromissione epatica• Gravidanza• Utilizzo di farmaci inibitori del citocromo CYP1A2• Ipersensibilità al principio attivo

Figura 2: Effetti terapeutici e possibili effetti collaterali del Fezolinetant e dell'Elinzanetant.

gruppo placebo, nel 67,9% del gruppo fezolinetant 30 mg e nel 63,9% del gruppo fezolinetant 45 mg. Questi eventi avversi erano generalmente di lieve o moderata entità come cefalea, affaticamento, infezioni del tratto respiratorio superiore, sinusite, nausea, diarrea e tosse, tra questi i più comuni erano i disturbi gastrointestinali probabilmente attribuibili alla presenza di NK3R nel tratto gastroenterico (40).

Alcuni effetti collaterali più gravi ma anche molto rari includevano incremento asintomatico dei livelli di transaminasi (comunque mai superiore a tre volte i livelli normali), distacco di retina, coleditiassi e deflessione del tono dell'umore. Un solo decesso è stato registrato nei gruppi di studio ma apparentemente non correlabile al farmaco (40) (Fig. 2).

Alla luce dei dati disponibili le uniche controindicazioni espresse dall'FDA e dall'EMA circa l'utilizzo di questo nuovo farmaco sono l'ipersensibilità al principio attivo o ai suoi eccipienti, la presenza di grave compromissione epatica o renale, lo stato di gravidanza (dal momento che non ci sono studi sufficienti a garantirne la sicurezza) e l'utilizzo concomitante di inibitori del citocromo CYP1A2 poiché, insieme a CYP2C9 e CYP2C19, avendo il ruolo di metabolizzare il farmaco provocherebbero un incremento preoccupante della sua concentrazione plasmatica (41).

Viste le alterazioni degli indici di danno epatico riportate dallo studio di sicurezza SKYLIGHT4 è opportuno all'inizio del trattamento un monitoraggio delle pazienti effettuando esami ematochimici, con dosaggio delle transaminasi, ogni 3 mesi circa per i primi 9 mesi (40,41).

ELINZANETANT

Elinzanetant rappresenta un farmaco non ormonale molto promettente in corso di studi di fase 3, non ancora approvato per la commercializzazione da FDA ed EMA (42).

Una differenza chiave tra fezolinetant ed elinzanetant è che quest'ultimo è sia un antagonista del NK3R che del NK1R. L'NK1R rappresenta il recettore della sostanza P (SP), si trova diffuso in tutto l'organismo e la sua funzione è classicamente associata alla trasmissione dolorifica e all'attività vasodilatante (43). Il sistema SP/NK1 sembra inoltre avere anche un ruolo per quanto riguarda la modulazione della dissipazione del calore ed è quindi possibile che l'antagonismo del NK1R possa contribuire al trattamento dei sintomi vasomotori della me-

nopausa agendo sia a livello ipotalamico che perifericamente riducendo la vasodilatazione (44).

Inoltre, farmaci antagonisti del NK1R hanno dimostrato anche efficacia in studi di Fase 2 nel trattamento dei disturbi del tono dell'umore e dell'insonnia primaria. Tutto questo, associato all'azione su NK3R di elinzanetant, potrebbe rivelarsi utile per agire a tutto tondo sulla sintomatologia climaterica (45,46). Ad oggi sono stati completati due studi di fase II, RELENT-1 e SWITCH-1 (47,48). RELENT-1 rappresenta uno studio multicentrico condotto negli Stati Uniti, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo e a dosi multiple, finalizzato a valutare la farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia di elinzanetant nel corso di un periodo di trattamento di 14 giorni (47). In questo studio 76 donne in menopausa con vampate moderate/severe sono state randomizzate in cinque coorti: placebo, 50 mg, 100 mg, 150 mg o 300 mg di elinzanetant tutte assunte al mattino. Sono stati osservati miglioramenti in tutti i parametri di efficacia (frequenza e gravità dei sintomi vasomotori, frequenza del risveglio notturno a causa di sudorazione) in tutti i gruppi. I miglioramenti sono insorti rapidamente, nel giro di pochi giorni, con maggior efficacia nei gruppi che ricevevano 150 mg o 300 mg al giorno del farmaco (47).

Per quanto riguarda SWITCH-1, si tratta di uno studio internazionale di fase 2b, in doppio cieco, controllato con placebo, finalizzato alla ricerca della dose ottimale di elinzanetant per il trattamento dei sintomi vasomotori in post menopausa. Le donne reclutate, dopo un periodo iniziale di 2 settimane di trattamento giornaliero con placebo, sono state randomizzate a ricevere giornalmente per 12 settimane sempre placebo oppure elinzanetant in diversi dosaggi: 40 mg, 80 mg, 120 mg o 160 mg. Il trattamento con 120 mg di elinzanetant ha portato a miglioramenti nella frequenza dei sintomi vasomotori sia a 4 che a 12 settimane, il gruppo da 160 mg ha mostrato cambiamenti significativi solo alla settimana 4. Gli effetti delle dosi più basse non si sono rivelati statisticamente significativi (48).

Ad oggi sono ancora in corso studi di fase 3, OASIS 1 - 4, volti ad approfondire l'efficacia e il profilo di sicurezza di questo trattamento prima della commercializzazione (42).

CONCLUSIONI

Il trattamento con estrogeni, da solo o in combinazione con un progestinico per garantire la sicurezza dell'endometrio, rimane ad oggi l'arma migliore per contrastare i sintomi vasomotori con un'efficacia che raggiunge il 90% per riduzione di frequenza e intensità (49). Inoltre, la terapia ormonale sostitutiva migliora l'umore, allevia i sintomi urogenitali, previene la perdita di massa ossea, riduce l'incidenza di fratture osteoporotiche e migliora il sonno (50).

Tuttavia, il suo utilizzo è controindicato o severamente limitato nelle donne con una storia pregressa o ad elevato rischio di tumore mammario (come pazienti portatrici di mutazioni BRCA1 e 2), nonché nei soggetti ad elevato rischio cardiovascolare (51).

L'avvento degli antagonisti delle neurochinine rappresenta un importante passo avanti per il trattamento di tutte queste pazienti. Questi farmaci sono infatti in grado di ridurre la sintomatologia vasomotoria con un effetto duraturo nel tempo e garantiscono un miglioramento significativo della qualità di vita delle donne trattate.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2000 Sep;96(3):351–8.
2. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Apr;14(4):199–215.
3. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Sep;44(3):497–515.
4. Kagan R, Shiozawa A, Epstein AJ, Espinosa R. Impact of sleep disturbances on employment and work productivity among midlife women in the US SWAN database: a brief report. *Menopause.* 2021 Aug 30;28(10):1176–80.
5. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014 Jan;123(1):202–16.
6. Reed SD, Lampe JW, Qu C, Copeland WK, Gundersen G, Fuller S, et al. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population. *Menopause.* 2014 Feb;21(2):153–8.
7. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2008 Sep;23(9):1507–13.
8. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopausal hot flashes and associated risk factors. *Obstet Gynecol.* 2011 May;117(5):1095–104.
9. Zeleke BM, Bell RJ, Billah B, Davis SR. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study. *Fertil Steril.* 2016 Jan;105(1):149–155.e1.
10. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of Menopausal Vasomotor Symptoms Over the Menopause Transition. *JAMA Internal Medicine.* 2015 Apr 1;175(4):531–9.
11. Baker FC, Forouzanfar M, Goldstone A, Claudatos SA, Javitz H, Trinder J, et al. Changes in heart rate and blood pressure during nocturnal hot flashes associated with and without awakenings. *Sleep.* 2019 Aug 13;42(11):zsz175.
12. Gorodeski EZ. Autonomic dysfunction: a common mechanism for heart failure and hot flashes? *Menopause.* 2012 Apr;19(4):382–3.
13. Thurston RC, Christie IC, Matthews KA. Hot flashes and cardiac vagal control during women's daily lives. *Menopause.* 2012 Apr;19(4):406–12.
14. Kravitz HM, Zheng H, Bromberger JT, Buysse DJ, Owens J, Hall MH. An Actigraphy Study of Sleep and Pain in Midlife Women – The SWAN Sleep Study. *Menopause.* 2015 Jul;22(7):710–8.
15. Freedman RR, Roehrs TA. Effects of REM sleep and ambient temperature on hot flash-induced sleep disturbance. *Menopause.* 2006;13(4):576–83.
16. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Pien GW, Nelson DB, et al. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstet Gynecol.* 2007 Aug;110(2 Pt 1):230–40.
17. Freedman RR. Physiology of hot flashes. *Am J Hum Biol.* 2001;13(4):453–64.
18. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1985 Mar;22(3):293–312.
19. Berendsen HH. The role of serotonin in hot flashes. *Maturitas.* 2000 Oct 31;36(3):155–64.
20. Sheard MH, Aghajanian GK. Neural release of brain serotonin and body temperature. *Nature.* 1967 Nov 4;216(5114):495–6.
21. Kligman L, Younus J. Management of hot flashes in women with breast cancer. *Curr Oncol.* 2010 Feb;17(1):81–6.
22. Tataryn IV, Meldrum DR, Lu KH, Frumar AM, Judd HL. LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flash. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979 Jul;49(1):152–4.
23. Casper RF, Yen SS, Wilkes MM. Menopausal flushes: a neuroendocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion. *Science.* 1979 Aug 24;205(4408):823–5.
24. 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 flashes. *Front Neuroendocrinol.* 2013 Aug;34(3):10.1016/j.yfrne.2013.07.003.
25. Cheng G, Coolen LM, Padmanabhan V, Goodman RL, Lehman MN. The Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin (KNDy) Cell Population of the Arcuate Nucleus: Sex Differences and Effects of Prenatal Testosterone in Sheep. *Endocrinology.* 2010 Jan 1;151(1):301–11.
26. Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update.* 2014 Aug;20(4):485–500.
27. Lehman MN, Merkle CM, Coolen LM, Goodman RL. Anatomy of the kisspeptin neural network in mammals. *Brain Res.* 2010 Dec 10;1364:90–102.
28. Sheehan HL, Kovács K. The subventricular nucleus of the human hypothalamus. *Brain.* 1966 Sep;89(3):589–614.
29. Rance NE, Young WS. Hypertrophy and increased gene expression of neurons containing neurokinin-B and substance-P messenger ribonucleic acids in the hypothalamus of postmenopausal women. *Endocrinology.* 1991 May;128(5):2239–47.
30. Abel TW, Voytko ML, Rance NE. The effects of hormone replacement therapy on hypothalamic neuropeptide gene expression in a primate model of menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jun;84(6):2111–8.

31. Rometo AM, Rance NE. Changes in Prodynorphin Gene Expression and Neuronal Morphology in the Hypothalamus of Postmenopausal Women. *J Neuroendocrinol.* 2008 Dec;20(12):1376–81.
32. Krajewski SJ, Burke MC, Anderson MJ, McMullen NT, Rance NE. Forebrain Projections of Arcuate Neurokinin B Neurons Demonstrated by Anterograde Tract-Tracing and Monosodium Glutamate Lesions in the Rat. *Neuroscience.* 2010 Mar 17;166(2):680–97.
33. Padilla SL, Johnson CW, Barker FD, Patterson MA, Palmiter RD. A Neural Circuit Underlying the Generation of Hot Flashes. *Cell Rep.* 2018 Jul 10;24(2):271–7.
34. Crandall CJ, Manson JE, Hohensee C, Horvath S, Wactawski-Wende J, LeBlanc ES, et al. Association of genetic variation in the tachykinin receptor 3 locus with hot flashes and night sweats in the Women's Health Initiative Study. *Menopause.* 2017 Mar;24(3):252–61.
35. Jayasena CN, Comninou AN, Stefanopoulou E, Buckley A, Narayanaswamy S, Izzi-Engbeaya C, et al. Neurokinin B Administration Induces Hot Flashes in Women. *Sci Rep.* 2015 Feb 16;5(1):8466.
36. Comninou AN, Dhillo WS. Neurokinin 3 receptor antagonism for menopausal hot flashes. *Cell.* 2023 Aug 3;186(16):3332–3332.e1.
37. Cano A, Nappi RE, Santoro N, Stute P, Blogg M, English ML, et al. Fezolinetant impact on health-related quality of life for vasomotor symptoms due to the menopause: Pooled data from SKYLIGHT 1 and SKYLIGHT 2 randomised controlled trials. *BJOG.* 2024 Feb 6;
38. 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 Apr 1;401(10382):1091–102.
39. 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 Jul 14;108(8):1981–97.
40. Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, Nappi RE, Santoro N, Wolfman W, et al. Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause. *Obstet Gynecol.* 2023 Apr;141(4):737–47.
41. Northbrook, IL: Astellas Inc. VEOZAH (fezolinetant). package insert.
42. Sassarini J, Anderson RA. Elinzanetant: a phase III therapy for postmenopausal patients with vasomotor symptoms. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2024 Jan 2;33(1):19–26.
43. Navarro VM, Bosch MA, León S, Simavli S, True C, Pinilla L, et al. The integrated hypothalamic tachykinin-kisspeptin system as a central coordinator for reproduction. *Endocrinology.* 2015 Feb;156(2):627–37.
44. De Muckadell OBS, Aggestrup S, Stentoft P. Flushing and Plasma Substance P Concentration during Infusion of Synthetic Substance P in Normal Man. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 1986 Jan 1;21(4):498–502.
45. Ratti E, Carpenter DJ, Zamuner S, Fernandes S, Squassante L, Danker-Hopfe H, et al. Efficacy of Vestipitant, A Neurokinin-1 Receptor Antagonist, in Primary Insomnia. *Sleep.* 2013 Dec 1;36(12):1823–30.
46. Ratti E, Bettica P, Alexander R, Archer G, Carpenter D, Evoniuk G, et al. Full central neurokinin-1 receptor blockade is required for efficacy in depression: evidence from orvepitant clinical studies. *J Psychopharmacol.* 2013 May;27(5):424–34.
47. Trower M, Anderson RA, Ballantyne E, Joffe H, Kerr M, Pawsey S. Effects of NT-814, a dual neurokinin 1 and 3 receptor antagonist, on vasomotor symptoms in postmenopausal women: a placebo-controlled, randomized trial. *Menopause.* 2020 May;27(5):498.
48. Simon JA, Anderson RA, Ballantyne E, Bolognese J, Caetano C, Joffe H, et al. Efficacy and safety of elinzanetant, a selective neurokinin-1,3 receptor antagonist for vasomotor symptoms: a dose-finding clinical trial (SWITCH-1). *Menopause.* 2023 Mar;30(3):239.
49. Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;2004(4):CD002978.
50. Benkhadra K, Mohammed K, Al Nofal A, Carranza Leon BG, Alahdab F, Faubion S, et al. Menopausal Hormone Therapy and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Nov;100(11):4021–8.
51. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Nov;100(11):3975–4011.