

Významně příznivý efekt se projevil také v hodnocení závažnosti jednotlivých epizod. Výchozí skóre intenzity VMS dosahovalo hodnoty 2,4 na třístupňové škále. Po 24 týdnech kleslo v aktivní skupině na hodnotu 1,43, zatímco v placebo skupině na 1,87. Rozdíl mezi skupinami činil -0,39 bodu a byl také statisticky významný ($p < 0,001$). Pacientky léčené fezolinetantem tak nejen zažívaly méně návalů, ale vnímaly je jako méně intenzivní (Graf 2).

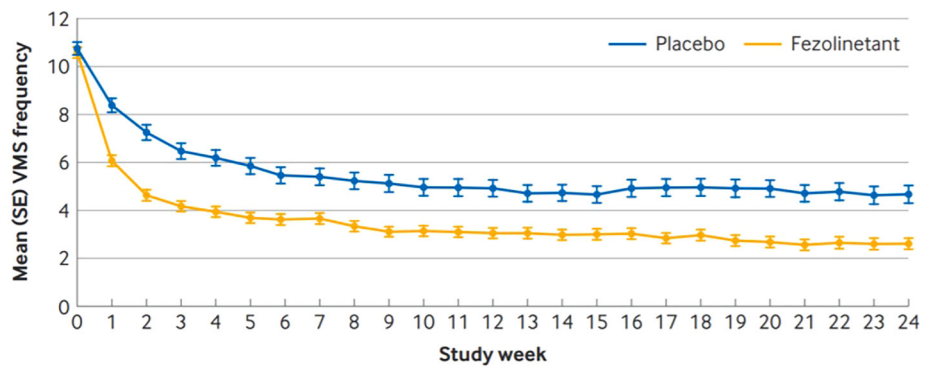
Důležitým aspektem studie bylo hodnocení kvality spánku pomocí standardizovaného dotazníku PROMIS SD SF 8b. Na počátku se skóre poruch spánku pohybovalo kolem 28 bodů, což odpovídá častým a rušivým obtížím. Po 24 týdnech pokleslo skóre ve skupině s fezolinetantem na 20,9 bodů, zatímco u placebo pouze na 22,5 bodů. Rozdíl -2,5 bodu byl statisticky vysoce významný ($p < 0,001$). Tyto výsledky potvrzují, že léčba měla příznivý dopad nejen na samotné vazomotorické symptomy, ale i na kvalitu spánku, která bývá klimakteriem zásadně ovlivněna.

Exploratorní hodnocení, zejména PGI-C, poskytlo pohled na subjektivní vnímání. Jak lze vyčíst z grafu 3, v parametru týkajícím se příznaků VMS hodnotilo svůj stav jako „mnohem lepší“ 62,4% žen užívajících fezolinetant oproti 39,9% žen na placebo ($p < 0,001$). Podobný trend byl patrný i v oblasti spánku, kde 37,6% žen v aktivní skupině uvedlo, že jejich spánek je „mnohem lepší“, zatímco v placebo skupině tento podíl činil 23,6%. Kromě toho došlo také ke zlepšení skóre MENQOL, tedy nástroje hodnotícího kvalitu života specificky v souvislosti s menopauzou. Pokles skóre byl u fezolinetantu -1,66, zatímco u placebo -1,22, což znamenalo statisticky významný rozdíl -0,44 bodu ve prospěch aktivní léčby.

Pokud jde o bezpečnostní profil, incidence NÚ byla srovnatelná mezi oběma skupinami – 65,0% u pacientek s fezolinetantem oproti 61,1% u placebo. Závažné NÚ se vyskytly vzácně, u 4,4% žen ve skupině s fezolinetantem a 3,5% u placebo. Nejčastějšími příhodami byly covid-19, bolesti hlavy a únava. Zajímavé je, že únava byla hlášena častěji při aktivní léčbě (5,8% vs. 0,4%), jednalo se ale o 13 případů z 226 a většinou šlo o mírné příhody.

Z hlediska jaterní bezpečnosti se objevily zvýšené hodnoty alaninaminotransferázy u 3 pacientek s fezolinetantem, nicméně ani jeden

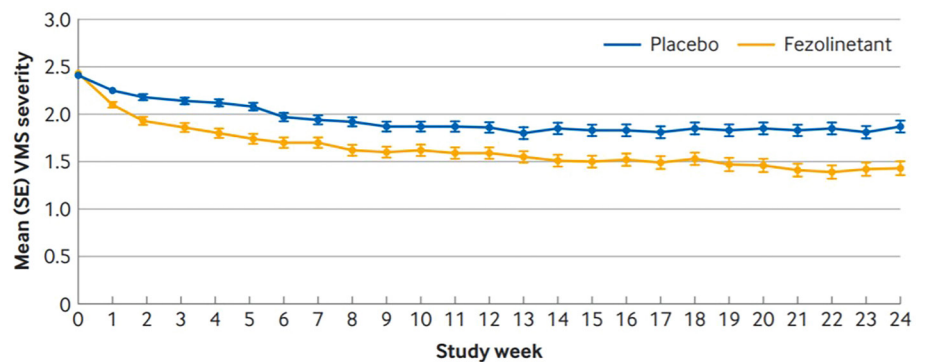
Obr. 1. Denní změny ve frekvenci středních až těžkých VMS spojených s menopauzou od baseline po týden 24



Placebo	226 225 219 214 212 206 203 198 201 196 195 185 185 183 177 175 175 176 174 171 172 177 167 167 164
Fezolinetant	226 223 223 220 217 211 215 210 208 206 203 203 203 199 198 197 190 191 186 186 184 185 186 182 176

SE – standardní odchylka, VMS – vazomotorické symptomy

Obr. 2. Denní změny ve závažnosti středních až těžkých VMS spojených s menopauzou od zahájení léčby po týden 24



Placebo	226 225 219 214 212 206 203 198 201 196 195 185 185 183 177 175 175 176 174 171 172 177 167 167 164
Fezolinetant	226 223 223 220 217 211 215 210 208 206 203 203 203 199 198 197 190 191 186 186 184 185 186 182 176

SE – standardní odchylka, VMS – vazomotorické symptomy

případ nesplnil kritéria tzv. Hy's law a nebyl tedy hodnocen jako klinicky relevantní lékově indukované poškození jater. Navíc se prokázalo, že reakce byla reverzibilní a stabilizovala se po vysazení aktivní léčby. Nedošlo ke zvýšení hladin aspartátaminotransferázy ani bilirubinu.

Gynekologické NÚ, zejména děložní krvácení či endometriální změny, se objevily v obou skupinách. Krvácení z dělohy bylo hlášeno u 2,7% pacientek léčených fezolinetantem a u 4,4% pacientek s placebem. Endometriální změny, jako hyperplazie či ztlustění sliznice, byly zjištěny u jedné pacientky ve skupině s fezolinetantem a 2 pacientek v placebo skupině. Všechny příhody byly nezávažné a žádná nebyla hodnocena jako maligní.

Celkově lze výsledky shrnout tak, že fezolinetant vedl k významné redukci frekvence a závažnosti středně silných až silných vazomotorických příznaků spojených s menopauzou u žen, které nemohly nebo nechtěly užívat HRT. Fezolinetant přispěl ke zlepšení kvality spánku a celkově zlepšil kvalitu života. Účinek se projevil rychle, již během prvního týdne, a byl udržen po celé sledované období. Bezpečnostní profil byl příznivý a v zásadě srovnatelný s placebem, bez závažných nových signálů.

Diskuze

Studie DAYLIGHT poskytla důležité a nové poznatky o účinnosti a bezpečnosti fezolinetantu u žen s klimakterickými VMS, které nebyly vhodné kandidátky pro hormonální