

s placebem u pacientů s Crohnovou chorobou (Lamb et al., 2020).

Ozanimod není jediným modulátorem S1PR, jehož použitelnost u IBD je testována; v klinických studiích se intenzivně zkoumají další nové molekuly, jako je amiselimod, etrasimod a mocravimod (Pérez-Jeldres et al., 2019).

Závěr

Ještě donedávna bylo nejčastěji používanou léčebnou strategií v České republice zahájení léčby přípravkem první linie a při známkách aktivity onemocnění přechod na přípravek druhé linie, který je považován za účinnější, často na úkor bezpečnosti a vyšších nákladů. Cílem této eskalační strategie bylo najít optimální účinnou léčbu při co nejmenším riziku. Dnes se u pacientů s klinickými nebo neuroradiologickými známkami vysoké aktivity onemocnění či přítomností negativních prognostických faktorů doporučuje účinnější DMT již od počátku léčby, aby došlo ke snížení poškození nervové tkáně, ke kterému může dojít, pokud

se potlačení zánětu opozdí. K významnému pokroku v léčbě RS došlo v České republice v roce 2022. Od tohoto data je možné indikovat u pacientů ve vyšším riziku léčbu antiCD20.

Dalším posunem v léčbě je příchod selektivních S1P modulátorů (ponesimod, ozanimod) do první léčebné linie. Nová generace selektivních S1P modulátorů byla vyvinuta s cílem dosáhnout dobré účinnosti a zároveň snížit bezpečnostní rizika. Tyto léky můžeme nyní indikovat již v časně fázi onemocnění, pokud pacient prodělal 1 dokumentovaný a léčený relaps v předchozím roce, nebo 2 dokumentované a léčené relapsy za 2 roky.

Ozanimod jako nejnovější S1P modulátor v léčbě RR RS díky své selektivitě přináší lepší bezpečnostní profil (nižší výskyt nežádoucích účinků při zahájení léčby i v jejím průběhu, nižší procento nežádoucích příhod vedoucích k ukončení léčby, nižší riziko výskytu těžkých lymfopenií) a dále ukazuje příznivý vliv na potlačení úbytku mozkové tkáně.

Ozanimod také přináší další výhodu pro pacienty s duplicitním autoimunitním onemocně-

ním ze skupiny IBD. Aktuálně je již stanovena úhrada pro pacienty se středně těžkou či těžkou formou kolonoskopicky a biopsicky ověřené ulcerózní kolitidy, u kterých došlo k selhání terapie preparáty mesalazinem a kortikoidy, azathioprinem či merkaptopurinem a k selhání alespoň jednoho léčivého přípravku biologické léčby. Vzhledem k příznivým výsledkům klinických studií u Crohnovy choroby se předpokládá brzká indikace i u tohoto onemocnění.

Časně použití léků s vyšší účinností zlepšuje dlouhodobou prognózu pacienta s RS, zpomaluje progresi onemocnění a snižuje socio-ekonomické dopady nemoci. Cílem léčby by mělo být dosažení plné remise onemocnění. Ta je dnes definována konceptem „No Evidence of Disease Activity“ (NEDA-3). Jedná se nejen o klinickou stabilizaci choroby, ale také o stabilizaci na MR, kde nejsou přítomny známky zánětlivé aktivity. Možnost využití léků s vyšší účinností jako léků první volby by mohlo vést k dosažení tohoto konceptu u většiny pacientů léčených pro toto onemocnění.

LITERATURA

- Cohan S, Lucassen E, Smoot K, et al. Sphingosine-1-Phosphate: its pharmacological regulation and the treatment of multiple sclerosis: a review article. *Biomedicines*. 2020;8(7):227.
- Cohen JA, Arnold DL, Comi G, et al. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebocontrolled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):373-381.
- Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of o mod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):1021-1033.
- Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of o mod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):1009-1020.
- Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet*. 2017;389(10076):1347-1356.
- Cree BAC, Mares J, Hartung HP. Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: an evolving treatment paradigm. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(3):365-377.
- DeLuca J, Schippling S, Montalban X, et al. Effect of ozanimod on symbol digit modalities test performance in relapsing MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;48:102673.
- Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015 Sep 15;15(9):545-58.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Danese S, et al. Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease: a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(9):819-828.
- Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, et al. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific

- effects on heart rate. *Br J Pharmacol*. 2012;167(5):1035-1047.
- Gold R, Comi G, Palace J, et al. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a Phase 3 b, open-label study. *J Neurol*. 2014;261(2):267-276.
- Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. Sphingosine 1-Phosphate receptor modulators for the treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):859-873.
- Chiba K, Yanagawa Y, Masubuchi Y, et al. FTY720, a novel i suppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats. I. FTY720 selectively decreases the number of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing. *J Immunol*. 1998;160(10):5037-5044.
- Kappos L, Antel J, Comi G, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1124-1140.
- Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391(10127):12631273.
- Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(5):558-567.
- Lamb YN. Ozanimod: first Approval. *Drugs*. 2020;80(8):841-848.
- Novgorodov AS, El-Alwani M, Bielawski J, et al. Activation of sphingosine-1-phosphate receptor S1P5 inhibits oligodendrocyte progenitor migration. *FASEB J*. 2007;21(7):1503-1514.
- Pérez-Jeldres T, Tyler CJ, Boyer JD, et al. Targeting cytokine signaling and lymphocyte traffic via small molecules in inflammatory bowel disease: JAK Inhibitors and S1PR Agonists. *Front Pharmacol*. 2019;10:212.
- Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod

- as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1280-1291.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer S, et al. Long-term efficacy and safety of ozanimod in moderately to severely active ulcerative colitis: results from the open-label extension of the randomized, phase 2 TOUCHSTONE Study. *J Crohns Colitis*. 2021;15(7):1120-1129.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al. Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1754-1762.
- Scott FL, Clemons B, Brooks J, et al. Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. *Br J Pharmacol*. 2016;173(11):1778-1792.
- Selmaj K, Li DK, Hartung HP, et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, doseranging, randomised, phase 2 study [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2013 Sep;12(9):846]. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):756-767.
- Taylor Meadows K. Ozanimod (RPC1063) is potentially neuroprotective through direct CNS effects. ECTRIMS online library; 2021. Available from: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/200838/kristen.r.taylor.meadows.ozanimod.28rpc106329.is.potentially.neuroprotective.html>. Accessed April 23, 2021.
- Taylor Meadows KR, Steinberg MW, Clemons B, et al. Ozanimod (RPC1063), a selective S1PR1 and S1PR5 modulator, reduces chronic inflammation and alleviates kidney pathology in murine systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2018;13(4):e0193236.
- Tran JQ, Hartung JP, Peach RJ, et al. Results from the first-in-human study with ozanimod, a novel, selective sphingosine-1-Phosphate receptor modulator. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(8):988-996.