proLékaře.cz | 24.11.2026

Léčba aktivní sekundárně progresivní roztroušené sklerózy selektivním modulátorem receptoru pro sfingosin-1-fosfát

Active secondary progressive multiple sclerosis treatment with a selective sphingosine-1-phosphate receptor modulator

Sekundárně progresivní RS (SPRS) je druhou nejčastější formou RS. Až dosud pro ni byla k dispozici pouze symptomatická léčba. Siponimod jako první perorální lék u aktivní SPRS zpomaluje progresi disability a redukuje patologické změny mozku.

Siponimod (Mayzent, Novartis, Basilej, Švýcarsko) je perorální, selektivní modulátor receptoru pro sfingosin-1-fosfát (S1P) se selektivní vazbou na dva z pěti receptorů spřažených s G proteinem (GPCRs) pro S1P, jmenovitě S1P1 a S1P5. Jako funkční antagonista receptoru S1P na lymfocytech blokuje siponimod schopnost lymfocytů vystupovat z lymfatických uzlin. To snižuje recirkulaci T buněk do CNS a vede k omezení centrálního zánětu [1].

Siponimod prochází hematoencefalickou bariérou a preklinická data ukazují, že může mít protizánětlivý účinek i přímo v CNS [1–3].

Studie EXPAND

Účinnost siponimodu 2 mg 1× denně u pacientů se SPRS byla zkoušena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii fáze III EXPAND [1–3].

Primárním cílem byla doba do 3měsíční potvrzené progrese disability (confirmed disability progression; CDP), definované jako nárůst hodnoty skóre Expanded Disability Status Scale (EDSS) alespoň o 1 bod oproti hodnotě před léčbou (resp. o 0,5 bodu u pacientů s výchozím EDSS ≥ 5,5) přetrvávající po dobu 3 měsíců.

Klíčovými sekundárními cíli byly:

- doba do 3měsíčního potvrzeného zhoršení v časovém testu 25krokové chůze (Timed 25-Foot Walk; T25W) nejméně o 20 % oproti hodnotám před léčbou a
- změna v objemu T2 lézí na MR oproti hodnotám před léčbou.

Další sekundární cíle zahrnovaly:

- dobu do 6měsíční CDP
- procento změny objemu mozku na MR
- zmírnění zánětlivé aktivity onemocnění (roční míra relapsu, léze na zobrazení MR).

Výzkumným cílem byla změna rychlosti kognitivního zpracování podle Symbol Digit Modality Test (SDMT).

Pacienti zařazení do studie EXPAND reprezentovali typickou populaci pacientů se SPRS – byli starší (medián věku 49 let), měli delší dobu trvání onemocnění (v průměru 16,8 roku od prvních symptomů RS), s nižší mírou zánětlivé aktivity (64 % pacientů bylo bez relapsů min. 2 roky před vstupem do studie a 76 % nemělo při vstupním skenování MR prokázánu přítomnost T1 vážených lézí zvýrazněných Gd) a měli vyšší stupeň disability oproti pacientům z většiny jiných studií se SPRS [4–8] (medián EDSS 6,0). Předchozí léčbu RS mělo 78 % pacientů [3].

Studie EXPAND randomizovala 1 651 pacientů v poměru 2 : 1 buď k léčbě siponimodem v dávce 2 mg (n = 1 105), nebo k užívání placeba (n = 546). Studii dokončilo 82 % pacientů v rameni se siponimodem a 78 % v placebovém rameni.

Klinická účinnost siponimodu u SPRS

Ve studii EXPAND docházelo k nástupu 3- a 6měsíční CDP u pacientů v rameni se siponimodem významně později v porovnání s placebem, se snížením míry relativního rizika:

- 3měsíční CDP o 21 % (HR 0,79, 95% CI 0,65–0,95; p = 0,0134) a
- 6měsíční CDP o 26 % (HR 0,74, 95% CI 0,60–0,92; p = 0,0058) [1,3].

✉
Ing. Kateřina Michnová
šéfredaktorka, Care Comm s.r.o.

doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.
Neurologická klinika 1. LF UK
a VFN v Praze

Roční míra relapsů byla se siponimodem oproti placebu snížena o 55 % (0,07 vs. 0,16; p < 0,0001) [1,3].

Průměrný kumulativní počet T1 vážených lézí zvýrazněných Gd byl se siponimodem oproti placebu snížen o 86 % (p < 0,0001). Rozdíl ve změně objemu T2 lézí činil –695 mm^3 (p < 0,0001) a v procentuální změně objemu mozku 0,152 % (p = 0,0002) [1,3].

Celkové snížení rizika v poklesu skóre testu SDMT o ≥ 4 body činilo se siponimodem oproti placebu 25 % (p = 0,0163). Zlepšení SDMT po 24 měsících aktivní léčby bylo o 2,57 bodu (p = 0,0151) [9,10].

Klinická účinnost u aktivní SPRS

Součástí studie EXPAND byla i předdefinovaná subanalýza výsledků dosažených u pacientů s aktivním onemocněním, kam byli zařazeni nemocní s relapsem v průběhu posledních 2 let před zařazením do studie a/nebo s výchozí přítomností T1 vážených lézí zvýrazněných Gd. Jejich ostatní charakteristiky byly podobné jako v celé studii – medián věku 47 let, medián doby trvání onemocnění 15 let a medián skóre EDSS před zahájením léčby byl 6,0 [11].

proLékaře.cz | 24.11.2026

Ve studované subpopulaci s aktivní SPRS byla doba nástupu 3- a 6měsíční CDP v rameni se siponimodem oproti placebu ještě výrazněji zpomalena, se snížením míry relativního rizika:

- 3měsíční CDP o 31 % (HR 0,69, 95% CI 0,53–0,91; p = 0,0094) a
- 6měsíční CDP o 37 % (HR 0,63, 95% CI 0,47–0,86; p = 0,004) [1,11].

Roční míra relapsů byla v subpopulaci pacientů s aktivní SPRS se siponimodem oproti placebu snížena o 46 % (15,7 vs. 23,9 %; p = 0,005). Relativní míra snížení kumulativního počtu T1 vážených lézí zvýrazněných Gd během 24 měsíců se siponimodem oproti placebu činila 85 % (0,2 vs. 1,1; p < 0,0001) a snížení počtu nových nebo zvětšujících se T2 lézí bylo 80 % (1,2 vs. 5,8; p < 0,0001). Rozdíl ve změně objemu T2 lézí (siponimod vs. placebo) byl –1 163 mm^3 a ve změně objemu mozku (průměr za 12 a 24 měsíců) 0,141 % [11].

Ve studii EXPAND prokázal siponimod v typické populaci pacientů se SPRS signifikantní účinek na snížení progrese disability. V subpopulaci s aktivní SPRS byl prospěch z léčby siponimodem ještě výraznější. Příznivý účinek byl pozorován i na zachování kognitivních funkcí a ukazatele zánětlivé aktivity na MR [11].

Individualizace dávky

Dávkování siponimodu se odvíjí od genotypu cytochromu P450 2C9 a metabolizační aktivity u daného pacienta [1]:

- U pacientů s genotypem CYP2C9*1*1, *1*2 a *2*2 (tvoří 83–91 %) jsou doporučené titrační dávky 1. den 0,25 mg, 2. den 0,25 mg, 3. den 0,5 mg, 4. den 0,75 mg a 5. den 1,25 mg. Doporučená udržovací dávka od 6. dne je 2 mg/den.
- U pacientů s genotypem CYP2C9*1*3 nebo *2*3 (tvoří 10–14 %) jsou doporučené titrační dávky stejné, jak je uvedeno výše, a doporučená udržovací dávka od 6. dne je 1 mg denně.
- U pacientů s genotypem CYP2C9*3*3 (tvoří 0,3–0,4 %) je siponimod kontraindikován.

Zahájení léčby siponimodem vede k přechodnému poklesu srdeční frekvence, a proto se na začátku léčby použije výše uvedené titrační schéma k dosažení udržovací dávky v den 6 [1].

Pokles srdeční frekvence po první titrační dávce začíná během jedné hodiny a pokles v den 1 je nejvyšší po dobu přibližně 3–4 h. Při pokračování titrace pokles srdeční frekvence přetrvává v následujících dnech, přičemž maximální pokles vzhledem ke dni 1 (výchozí hodnota) je dosažen ve dnech 5–6.

Největší denní pokles po podání dávky v absolutním hodinovém průměru srdeční frekvence je pozorován v den 1, s tepovou frekvencí klesající v průměru o 5–6 tepů za minutu. Pokles po podání dávky je v následujících dnech méně výrazný. Při pokračujícím podávání srdeční frekvence začíná stoupat po dni 6 a dosahuje úrovně placeba během 10 dnů od zahájení léčby.

Literatura

1. SPC přípravku Mayzent. [online]. Dostupné z URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_cs.pdf

2. Behrangi N, Fischbach F, Kipp M et al. Mechanism of siponimod: anti-inflammatory and neuroprotective mode of action. Cells 2019; 8(1): 24. doi: 10.3390/cells8010024.

3. Kappos L, Bar-Or A, Cree BA et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet 2018; 391(10127): 1263–11273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.

4. Steiner D, Arnold D, Freedman M et al. Natalizumab versus placebo in patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): Results from ASCEND, a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial [abstract]. Neurology 2016; 86 (Suppl): E22.

5. ClinicalTrials.gov. A clinical study of the efficacy of Natalizumab on reducing disability progression in participants with secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND in SPMS). [online]. Available from URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01416181.

6. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. Neurology 2004; 63(10): 1779–1787. doi: 10.1212/01.wnl.0000145561.08973.4f.

7. Panitch H, Miller A, Paty D et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. Neurology 2004; 63(10): 1788–1795. doi: 10.1212/01.wnl.0000146958.77317.3e.

8. Kappos L, Polman C, Pozzilli C et al. Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS. Neurology 2001; 57(11): 1969–1975. doi: 10.1212/wnl.57.11.1969.

9. Benedict RH, Cree B, Tomic D et al. Impact of siponimod on cognition in patients with secondary progressive multiple sclerosis: Results from phase 3 EXPAND Study [abstract]. Neurology 2018; 90(15 Suppl): S44.004.

10. Benedict RH, Cree B, Tomic D et al. Siponimod improves cognitive processing speed in patients with SPMS: Results from Phase 3 EXPAND Study. [abstract]. Eur J Neurol 2018; 25(Suppl 2): 277–573. doi: 10.1111/ene.13700.

11. Gold R, Kappos L, Bar-Or A et al. Efficacy of Siponimod in secondary progressive multiple sclerosis patients with active disease: the EXPAND study subgroup analysis [abstract]. Mult Scler J 2019; 25(2 Suppl): 357–580. doi: 10.1177/1352458519868080.

Lékový profil vznikl za podpory společnosti Novartis.

CZ2011262930/11/2020