

Schweiz. Gastroenterol. 2022 · 3:161–164  
<https://doi.org/10.1007/s43472-022-00087-x>  
 Angenommen: 2. November 2022  
 Online publiziert: 5. Dezember 2022  
 © Der/die Autor(en) 2022



Benjamin Misselwitz · Jon-Duri Senn

Inselspital Bern, Bauchzentrum, Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Bern, Schweiz

## Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren bei Colitis ulcerosa – Game Changer oder einer unter vielen?

### Originalpublikation

Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G et al (2022) Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2021 Sep 30;385(14):1280–1291.

**Hintergrund.** Sphingosin-1-phosphat (S1P) ist ein bioaktives Lipid, das vielfältige Funktionen als Signalmolekül hat [1]. So wandern Lymphozyten aus dem lymphatischen Gewebe, indem sie einem Konzentrationsgefälle von S1P zwischen dem lymphatischen Gewebe (niedrig), dem Blutkreislauf (hoch) und dem entzündeten Gewebe (hoch) folgen [1]. S1P-Spiegel sind bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen erhöht, und aktivierte Lymphozyten fördern akute Entzündungen bzw. halten eine chronische Darmentzündung aufrecht [2].

Es gibt fünf S1P-Rezeptoren (S1P1–S1P5). Selektive S1P-Rezeptormodulatoren wie Ozanimod oder Etrasimod binden mit hoher Affinität an S1P1 und S1P5 auf der Lymphozytenoberfläche. Dies führt zu einer anhaltenden Internalisierung und zum Funktionsverlust des Rezeptors. Lymphozyten können dann nicht mehr auf den S1P-Gradienten reagieren [2]. Somit migrieren weniger entzündungsfördernde Lymphozyten aus dem lymphatischen Gewebe in den Blutkreislauf und in das entzündete Gewebe [2].

Bei Colitis ulcerosa (CU) basiert die Induktions- und Erhaltungstherapie primär auf dem Einsatz von 5-Aminosalizyl-

säure (5-ASA), Steroiden, monoklonalen Antikörpern gegen Integrine, Tumornekrosefaktor (TNF) oder Interleukin (IL)-12 und 23 sowie neueren selektiven Janus-Kinase (JAK)-Inhibitoren [3]. Keiner der genannten Wirkstoffe ist bei allen Patienten wirksam, und alle genannten Medikamente können relevante Nebenwirkungen hervorrufen. Somit besteht weiterhin Bedarf an neuen Behandlungen. Im Jahr 2020 wurde Ozanimod als Therapie für multiple Sklerose zugelassen und nun auch für Patienten mit mittelschwer bis schwer aktiver CU.

**Ziel der Studie.** Die True-North-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Ozanimod als Induktions- und Erhaltungstherapie bei mittelschwer bis schwer aktiver CU im Vergleich zu Placebo.

**Methodik.** Diese randomisierte, doppelt verblindete, placebokontrollierte Multizenter-Phase-3-Studie schloss von Mai 2015 bis September 2018 an 285 Standorten in 30 Ländern Patienten ein.

Die Aktivität der CU wurde gemäss dem 4-Komponenten Mayo-Score (je 0–3 Punkte für Blutabgang, Stuhlfrequenz, ärztlichen Gesamteindruck und Endoskopie) definiert. Für den Einschluss war ein totaler Mayo-Score  $\geq 6$  (mit endoskopischem Subscore  $\geq 2$ , rektalem Blutungssubscore  $\geq 1$ , Subscore für Stuhlfrequenz  $\geq 1$ ) notwendig. Zudem musste eine stabile Dosis von Steroiden (Prednison  $\leq 20$  mg/Tag oder Budesonid) und ein Varizella-Zoster-Virus (VZV)-Schutz vorliegen. Ausgeschlossen wur-

den Patienten u. a. bei relevanten kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. QT-Zeitverlängerung, Bradykardie mit Ruhepuls  $< 55$ /min) oder bei Status nach Makulaödem. Zudem waren Medikamente mit Auswirkung auf das Erregungsleitungssystem des Herzens (z. B. Betablocker, Kalziumkanalblocker, Antiarrhythmika Klasse Ia oder III) bzw. auf das QT-Intervall (z. B. Citalopram, Chlorpromazin, Haloperidol, Methadon und Erythromycin) ein Ausschlussgrund. Therapieerfahrene Patienten ohne Ansprechen auf  $\geq 2$  bei CU zugelassene Biologika konnten nicht an der Studie teilnehmen.

Das Studiendesign sah zwei Kohorten mit zehnwöchiger Induktion und 42-wöchiger Erhaltungstherapie mit offener Verlängerung vor (noch andauernd). In Kohorte 1 wurden Patienten im Verhältnis 2:1 Ozanimod vs. Placebo randomisiert, stratifiziert nach Steroidgebrauch und vorheriger Anti-TNF-Exposition. In Kohorte 2 erhielten alle Patienten Ozanimod. Der Anteil anti-TNF-erfahrener Patienten wurde in Kohorte 1 auf  $\leq 30\%$  und in Kohorte 2 auf  $\leq 50\%$  begrenzt. Patienten aus beiden Kohorten mit klinischem Ansprechen am Ende der Induktion konnten an der Erhaltungstherapie teilnehmen und wurden dafür erneut randomisiert (1:1 Ozanimod vs. Placebo). Klinisches Ansprechen wurde gemäss dem 4-Komponenten-Mayo-Score definiert als:

1. Abnahme des Gesamtscores um  $\geq 3$  Punkte und  $\geq 30\%$  gegenüber dem Ausgangswert (bzw. vergleichbare

- Abnahme des 3-Komponenten Mayo-Scores),
2. Abnahme des rektalen Blutungsscores um  $\geq 1$  Punkt auf  $\geq 1$  Punkt.

Primäre Endpunkte waren der Prozentsatz der Patienten mit klinischer Remission in Woche 10 (Ende der Induktion) und in Woche 52 (Ende der Erhaltungsphase). Klinische Remission wurde gemäss 3-Komponenten-Mayo-Score definiert als:

3. keine rektale Blutung,
4. maximal milde Diarrhoe (Subscore  $\leq 1$  mit Abnahme  $\geq 1$  Punkt),
5. Endoskopie-Subscore  $\leq 1$ .

Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren klinisches Ansprechen, endoskopische Verbesserung (Endoskopie-Subscore  $\leq 1$ ) und mukosale Heilung (endoskopische Verbesserung und histologische Remission, mit Geboes-Score  $< 2$ ). Für die Erhaltungsphase wurden zusätzlich persistierende/dauerhafte klinische Remission und steroidfreie Remission ( $\geq 12$  Wochen) erfasst.

**Ergebnisse.** Von 1831 gescreenten Patienten wurden 1012 in die Studie eingeschlossen; 37% der Patienten hatten eine extensive Kolitis. Die Patienten hatten meist schwere Symptome (medianer Mayo-Score 9/12) und hohe lokale Entzündungswerte (medianer Calprotectinwert  $> 1000$  mg/g).

In Kohorte 1 wurden 645 Patienten für die Induktion behandelt (429 mit Ozanimod, 216 mit Placebo), in Kohorte 2 erhielten alle 367 Patienten open-label Ozanimod. Nach der Induktion wurden 457 Patienten mit klinischem Ansprechen für die Erhaltungsphase erneut randomisiert. Die Erhaltungsstudie wurde von insgesamt 184 (80,0%) Ozanimod-Patienten und 124 (54,6%) Placebo-Patienten abgeschlossen.

Die Ozanimod-Behandlung war in der Induktionsphase effektiv gewesen, und der primäre Endpunkt wurde erreicht: In Woche 10 wurde bei 18,4% Ozanimod-Patienten vs. 6,0% Placebo-Patienten eine Remission dokumentiert ( $p < 0,001$ ). Signifikante Verbesserungen unter Ozanimod vs. Placebo wurden auch für sekundäre Endpunkte beschrie-

ben: klinisches Ansprechen (47,8% vs. 25,9%), endoskopische Verbesserung (27,3% vs. 11,6%) und Mukosaheilung (12,6% vs. 3,7%;  $p < 0,001$  für alle Vergleiche).

Auch in der Erhaltungsstudie wurde der primäre Endpunkt erreicht: Von 457 Patienten hatten 37% unter Ozanimod und 18,5% unter Placebo eine klinische Remission in Woche 52 ( $p < 0,001$ ). Alle sekundären Endpunkte wurden ebenfalls erreicht: klinisches Ansprechen (60% vs. 41%), endoskopische Verbesserung (45,7% vs. 26,4%), Mukosaheilung (29,6% vs. 14,1%), anhaltende Remission (29% vs. 52%), dauerhafte Remission (17,8% vs. 9,7%) und steroidfreie Remission (31,7% vs. 16,7%). Die Behandlungserfolge bei anti-TNF-erfahrenen Patienten waren ähnlich wie bei Patienten ohne vorherige Anti-TNF-Exposition.

Unerwünschte Ereignisse waren in der Induktionsphase gleich häufig, traten jedoch in der Erhaltungsphase häufiger unter Ozanimod als unter Placebo auf (49,1% vs. 36,6%). Schwere unerwünschte Ereignisse waren mit  $< 1\%$  in beiden Gruppen ähnlich selten. Infektionen wurden in der Erhaltungsphase mit Ozanimod gehäuft beobachtet (23% vs. 11,9%), dies betraf jedoch nicht schwere Infektionen (Ozanimod: 0,9% vs. Placebo: 1,8%). Vor Studienbeginn musste ein VZV-Schutz nachgewiesen werden. Dennoch trat ein Herpes Zoster in der Induktionsphase bei 3/796 mit Ozanimod behandelten Patienten (0,4% vs. 0% unter Placebo) und bei 5/230 Patienten (2,2% vs. 0,4% unter Placebo) während der Erhaltungsphase auf.

Da durch den Wirkungsmechanismus von Ozanimod Lymphozyten in den Lymphknoten gehalten werden, sind Lymphopenien eine erwartete (unerwünschte) Arzneimittelwirkung. In Woche 10 hatte die Lymphozytenzahl um 54% im Vergleich zum Ausgangswert abgenommen. Während der gesamten Studie hatten 17 Ozanimod-Patienten eine absolute Lymphozytenzahl  $< 200$  Zellen/ $\mu$ l aufgewiesen. Bei diesen Patienten war im Studienverlauf die Lymphozytenzahl entweder angestiegen oder hatte sich stabilisiert. Kein Patient mit schwerer Infektion hatte eine

absolute Lymphozytenzahl  $< 200$  Zellen/ $\mu$ l gehabt.

Bradykardien traten nur in der Induktionsphase unter Ozanimod etwas häufiger als unter Placebo auf (0,6% vs. 0%), und es wurden keine höhergradigen Rhythmusstörungen nachgewiesen. Erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALAT)-Werte waren unter Ozanimod häufiger als unter Placebo ( $\geq 2 \times$  oberer Normwert: 13,9% vs. 5,3% in der Erhaltungsphase). Abnormale Leberwerte führten zum Abbruch der Ozanimod-Therapie bei drei von 796 Patienten (0,4%) während der Induktionsphase und bei einem von 230 Patienten (0,4%) in der Erhaltungsphase. Ein Makulaödem trat bei drei Patienten unter Ozanimod auf und war nach Absetzen der Behandlung jeweils abgeklungen.

Malignome waren während der Studie selten. In der Induktionsphase wurde ein Basalzellkarzinom unter Ozanimod diagnostiziert (0 unter Placebo). In der Erhaltungsphase wurden vier Karzinome diagnostiziert (jeweils ein Basalzell- und ein Rektumkarzinom bei jeweils einem Patienten unter Ozanimod während der Induktions- und Erhaltungsphase und ein Kolonkarzinom und Brustkrebs bei jeweils einem Patienten mit Ozanimod während der Induktion und Placebo während der Erhaltungsphase).

## Kommentar

Die Ergebnisse dieser Phase-3-Studie zeigen, dass Ozanimod bei Patienten mit mittelschwer bis schwer aktiver CU im Vergleich zu Placebo wirksam ist und signifikant häufiger zu klinischer Remission (primärer Endpunkt) führt. Auch bei allen anderen sekundären klinischen, endoskopischen und histologischen Endpunkten ergab sich in Woche 10 und 52 eine signifikante Verbesserung. Diese Ergebnisse haben zur Zulassung von Ozanimod („Zeposia“) für mittelschwere bis schwere CU nach Versagen anderer Therapien in Europa, den USA und der Schweiz geführt. Studienergebnisse für einen anderen S1P-Rezeptormodulator (Etrasimod) bei CU waren ebenfalls vorteilhaft, und eine Zulassung dieses Medikamentes erscheint

möglich. Analoge Studien für Ozanimod und Etrasimod bei Patienten mit Morbus Crohn laufen momentan.

Ozanimod beeinflusst die Wanderung von Lymphozyten in sekundären lymphatischen Organen. Der Wirkungsmechanismus ist somit ähnlich wie bei Vedolizumab, das durch Blockade von  $\alpha 4\beta 7$ -Integrin das Homing von Lymphozyten in den Darm verhindert.

Ozanimod ist als orales Präparat mit einmal täglicher Einnahme zugelassen. Im Gegensatz dazu stehen andere wirksame IBD-Medikamente wie TNF-Blocker, IL-12/23-Antagonisten (Ustekinumab), Integrin-Antagonisten (Vedolizumab) oder innovative IL-23-Blocker (Risankizumab, Mirikizumab, Guselkumab) lediglich für die subkutane oder intravenöse Gabe zur Verfügung. Durch diese orale Applikation hat Ozanimod eine Sonderstellung (eine kritische Würdigung anderer oraler CU-Medikamente wie 5-ASA, Steroide, Thiopurine und JAK-Inhibitoren ist jenseits der Möglichkeiten dieses Kommentars). Orale Gabe vereinfacht die Medikamentenapplikation und Lagerung (keine Kühlung notwendig) für Patienten. Ein weiterer Vorteil von „small molecules“ (wie Ozanimod) ist, dass diese nach Ablauf des Patentrechts potenziell günstiger als monoklonale Antikörper (Biologika) produziert werden können. Somit könnten S1P-Rezeptormodulatoren eine wichtige Rolle als wirksame, patientenfreundliche Medikamente bei CU spielen.

Die Gabe einer oralen Medikation bei Patienten mit schwerer Diarrhoe erscheint klinisch kontraintuitiv, da eine beschleunigte Darmpassage die Resorption des Medikaments beeinträchtigen könnte. Dies hatte sich in der True-North-Studie jedoch nicht bestätigt: Auch bei schweren Symptomen (medianer Mayo-Score 9 Punkte in der Studie) war Ozanimod wirksam.

In der True-North-Studie erreichten unter Ozanimod lediglich 18,4% der Patienten in der Induktionsphase eine klinische Remission (6% unter Placebo). Dies erscheint gering und ist eine eindrucksvolle Erinnerung an die aktuell limitierten Therapiemöglichkeiten bei CU. Auch wenn kein direkter Vergleich möglich ist, wurden in anderen Phase-3-Studien ähn-

liche Ergebnisse erreicht: Die Remissionsrate lag im Vergleich zu Placebo für Adalimumab bei 16,5% vs. 9,3% [4], für Vedolizumab bei 16,9% vs. 5,4% [5], für Tofacitinib bei 18,5% vs. 8,2% [6] und für Ustekinumab bei 15,5% vs. 5,3% [7]. Somit wird sich der Stellenwert von Ozanimod wahrscheinlich primär aufgrund der langfristigen Verträglichkeit definieren.

Trotz unzureichender Wirkung einzelner Präparate bei vielen Patienten sind die meisten Kombinationstherapien aktuell nur unzureichend untersucht. S1P-Rezeptormodulatoren als weitere Medikamentenklasse erhöhen potenziell die Kombinationsmöglichkeiten. Allerdings müsste jede Kombination mit anderen Medikamenten in separaten Studien klinisch getestet werden.

Da CU eine primär gutartige Erkrankung ist und alternative Präparate mit hervorragendem Sicherheitsprofil zur Verfügung stehen, ist auch bei Ozanimod die Sicherheit von überragender Bedeutung. In der True-North-Studie wurde eine geringe Häufung leichter Infektionen, aber keine Zunahme schwerer Infektionen beobachtet. In der Studie war Immunität bzgl. Varizella-Zoster-Virus bzw. Impfschutz eine Voraussetzung für den Einschluss gewesen. Vor Beginn einer Ozanimod-Therapie ist somit eine Varizella-Zoster-Impfung anzuraten. In der True-North-Studie wurden keine Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) in Folge der Reaktivierung des JC-Virus im Gehirns berichtet. Dies wurde in der Vergangenheit in Einzelfällen unter Therapie mit einem anderen S1P-Modulator (Fingolimod) beschrieben [8]. PML hatte ebenfalls den Einsatz eines anderen Lymphozytenmigrationshemmers, Natalizumab (ein  $\alpha 4\beta 1$ -Integrininhibitor), entscheidend limitiert. Somit bleibt die weitere Überwachung des Sicherheitsprofils von Ozanimod wichtig.

Bei Filgotinib, einem nichtselektiven S1P-Rezeptormodulator, waren kardiovaskuläre Nebenwirkungen (Bradykardie, AV-Block, Hypertonie) aufgetreten. In der True-North-Studie mit dem S1P1 + S1P5-selektiven Ozanimod wurden jedoch keine signifikanten Bradykardien bzw. höhergradige Rhythmusstö-

rungen beschrieben. Dies ist möglicherweise durch die langsame Aufdosierung im Rahmen des siebentägigen Eskalationsplans ( $4 \times 0,23$  mg,  $3 \times 0,46$  mg, danach 0,92 mg) bedingt. Diese Dosiseskala-tion wird auch bei der kommerziellen Applikation mit dem Starterpack den Patienten vorgegeben. Ausserdem wurden in der Studie Patienten mit bedeutsamen kardiovaskulären Vorerkrankungen wie Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris ausgeschlossen. Diese und weitere Kontraindikationen (unbehandelte schwere Schlafapnoe, aktive chronische Infektionen [z. B. Tuberkulose, Hepatitis B oder C, HIV], aktive Malignome, Leberzirrhose Child C, Makulaödem) müssen auch in der klinischen Praxis unbedingt beachtet werden. Ein infektiologisches Screening sowie ein internistisches Basislabor und EKG sind somit Mindestvoraussetzungen vor dem Therapiestart. Ozanimod war im Tier-versuch bei Ratten und Kaninchen embryotoxisch gewesen. Somit ist unter Ozanimod-Therapie Frauen im gebärfähigen Alter eine sichere Kontrazeption anzuraten. Dies wird sicher den Einsatz von Ozanimod bei jungen Frauen limitieren.

Zusammengefasst ist Ozanimod eine neue, effektive und gut verträgliche Therapie einer CU. Positiv sind die orale Applikation und die vorliegenden guten Effektivitätsdaten. Die Sicherheitsdaten müssen durch weitere Langzeitstudien bestätigt werden. Dennoch erhöht die Zulassung von Ozanimod die Wahrscheinlichkeit von Patienten, eine für sie passende Behandlungsmöglichkeit zu finden, und verbessert somit die Therapieoptionen bei CU.

---

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Benjamin Misselwitz**  
Inselspital Bern, Bauchzentrum, Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin  
Freiburgstr. 18, 3010 Bern, Schweiz  
benjamin.misselwitz@insel.ch

---

**Funding.** Open access funding provided by University of Bern.

**Interessenkonflikt.** B. Misselwitz: Research Grants von MSD, Nestle und BMS. Speaking Fees bzw. Traveling Fees von MSD, Abbvie, Takeda und Falk. Mitarbeit

bei Advisory Boards von BMS, Takeda, Abbvie und iQONE. J.-D. Senn gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

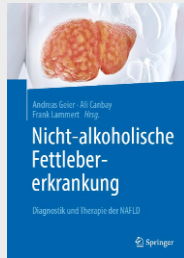
Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

1. Aoki M et al (2016) Sphingosine-1-phosphate signaling in immune cells and inflammation: roles and therapeutic potential. *Mediators Inflamm* 2016:8606878
2. Karuppuchamy T et al (2017) Sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) is expressed by lymphocytes, dendritic cells, and endothelium and modulated during inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol* 10(1):162–171
3. Rubin DT et al (2019) ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol* 114(3):384–413
4. Sandborn WJ et al (2012) Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 142(2):257–265.e1–3
5. Feagan BG et al (2013) Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 369(8):699–710
6. Sandborn WJ et al (2017) Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 376(18):1723–1736
7. Sands BE et al (2019) Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 381(13):1201–1214
8. Berger JR et al (2018) Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology* 90(20):e1815–e1821

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

## Aktuelle Buchempfehlungen: Neuerscheinungen in der Gastroenterologie



### Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung Diagnostik und Therapie der NAFLD

Andreas Geier, Ali Canbay, Frank Lammert

2022, 433 Seiten  
Hardcover, 84,99 EUR  
ISBN 978-3-662-62483-8

- Alle relevanten Aspekte zum Krankheitsbild und zur Differentialdiagnostik der nicht-alkoholischen Fettleber
- Vielfältige Therapiestrategien, u.a. Verhaltensänderung, Bewegung, Ernährung und neuste medikamentöse Optionen
- Fasst als deutschsprachiges Fachbuch neuestes Wissen, moderne Methoden und aktuelle Standards zusammen

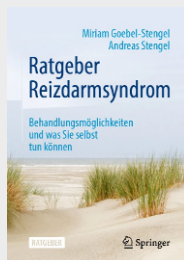


### Mein erster Dienst Gastroenterologie

Peter Klare, Christoph Treese, Silvia Würstle

2022, 214 Seiten  
Softcover, 24,99 EUR  
ISBN 978-3-662-64264-1

- Angsfrei vor und im ersten Dienst in der gastroenterologischen Klinik – so behalten Sie die Nerven!
- Tipps, Tricks und präzise Informationen für die richtige und rasche Entscheidungsfindung, auch in Notfällen
- Prägnant, übersichtlich und eBook inklusive: Ideal für Kitteltasche oder Smartphone



### Ratgeber Reizdarmsyndrom Behandlungsmöglichkeiten und was Sie selbst tun können

Miriam Goebel-Stengel, Andreas Stengel

2022, 172 Seiten  
Softcover, 17,99 EUR  
ISBN 978-3-662-64524-6

- Verständlich erklärt: Krankheitsbild, Einflussfaktoren und Behandlungsmöglichkeiten
- Was hilft? Diese Therapieansätze haben sich bewährt
- Praktische Alltagstipps für ein Leben mit RDS