prolékaře.cz | 5.11.2026

Aktualita z Olomouckých hematologických dnů Role avapritinibu v léčbě pokročilé systémové mastocytózy

Systémová mastocytóza (SM) je vzácné, ale komplexní onemocnění, které se projevuje širokým spektrem klinických příznaků. U části pacientů může i při mírnějším průběhu výrazně zhoršit kvalitu života, a to zejména kvůli obtěžujícím mediátorovým symptomům. Sympozium firmy Swixx BioPharma se zaměřilo na roli avapritinibu, selektivního inhibitoru mutace KIT D816V, v léčbě SM a diskutována byla nejen jeho schopnost zlepšit kvalitu života pacientů, ale i jeho budoucí místo v terapeutickém algoritmu léčby.

V Evropském centru pro výzkum mastocytózy (ECNM), jehož česká část je vedena v Brně, je sledováno 72 pacientů, přičemž většinu tvoří jedinci s indolentní formou systémové mastocytózy (ISM). Jak uvedl prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D., z Interní hematologické a onkologické kliniky LF MU a FN Brno, registr je aktivní od roku 2020 a kromě klinických údajů zahrnuje uchovávání biologického materiálu pro další analýzy.

Součástí vstupního vyšetření je molekulárně genetická analýza kostní dřeně a během sledování jsou pravidelně prováděny také analýzy z periferní krve. Pro diagnózu SM je klíčová detekce mutace KIT D816V, která je přítomná přibližně u 95 % pacientů. Od roku 2021 je rutinně využívána digitální polymerázová řetězová reakce (ddPCR), která umožňuje vysoce senzitivní detekci a kvantifikaci alelové zátěže této mutace.

SM patří mezi onemocnění blízká myeloproliferativním neoplaziím. Často se vyskytují i další somatické mutace mimo gen *KIT*, jako *TET2, SRSF2, ASXL1* nebo *RUNX1*, které mohou mít prognostický význam a ovlivňovat klinický průběh onemocnění.

Klinické projevy SM jsou velmi variabilní a závisí na podtypu onemocnění. U pacientů s ISM dominují mediátorové symptomy, které jsou způsobeny degranulací mastocytů a uvolňováním biologicky aktivních látek. Typické jsou kožní projevy, zejména Darierův příznak (zarudnutí, otok a dermografismus), epizody flushingu a dále hypotenze, palpitace, bolesti břicha, průjem a nauzea.

Pokud jde o pokročilé formy SM, kromě mediátorových příznaků se objevuje orgánová infiltrace, která se projevuje hepatomegalií, splenomegalií, lymfadenopatií a hematologickými abnormalitami, jako jsou cytopenie. *„Symptomatologie může být široká a zahrnuje mimo jiné kardiovaskulární projevy, neurologické obtíže, postižení skeletu, alergické a pseudoalergické reakce včetně anafylaxe a dále i konstituční příznaky, jako jsou únava, nevysvětlitelný úbytek hmotnosti nebo subfebrilie,“* uvedl prof. Doubek.

Diagnostika agresivní SM (ASM) je komplexní a vychází z kombinace klinických a laboratorních parametrů, které odrážejí rozsah infiltrace mastocyty a funkční postižení orgánů. Stanovení diagnózy je podmíněno přítomností alespoň jednoho B-příznaku a jednoho C-příznaku. B-příznaky zahrnují například infiltraci kostní dřeně mastocyty (více než 30 %), dále hmatnou hepatomegalii, splenomegalii nebo lymfadenopatii bez známek dysfunkce daných orgánů. C-příznaky svědčí o přímém postižení orgánových struktur s funkčním dopadem a zahrnují cytopenie, hepatomegalii s jaterní dysfunkcí, splenomegalii s hypersplenismem, osteolytické léze a život ohrožující dysfunkce orgánů.

„Prognóza pacientů s SM se liší v závislosti na klinickém podtypu. U pacientů s ISM je přežití srovnatelné s běžnou populací a onemocnění má obvykle chronický, pomalu progredující průběh. Naproti tomu u agresivních forem SM je přežití výrazně kratší, často v řádu několika málo let,“ uvedl prof. Doubek.

Cílem léčby u pokročilých forem SM je dosažení kompletní remise, což znamená vymizení mastocytárních infiltrátů ve všech postižených orgánech, pokles sérové hladiny tryptázy pod 20 ng/ml a ústup organomegalie. Dosažení remise je hodnoceno na základě klinických parametrů a molekulárních analýz. Byla navržena také kritéria patologické odpovědi, mezi kterými prof. Doubek vyzdvihl molekulární remisi, při níž frakce mutantní alely KIT D816V klesne pod mez detekce.

Prof. Doubek také upozornil, že pro spolehlivé molekulárně genetické hodnocení má zásadní význam místo odběru biologického materiálu. Zatímco periferní krev může v některých případech poskytnout orientační informaci o mutační zátěži, nejvyšší senzitivity a reprodukovatelnosti v detekci nízké alelové frakce mutace *KIT* D816V je dosahováno při vyšetření kostní dřeně, kde bývá infiltrace mastocyty nejvýraznější.

STUDIE EXPLORER A PATHFINDER

Selektivní inhibitor KIT avapritinib představuje nový a perspektivní terapeutický postup pro pokročilé formy SM. Jeho vysokou účinnost prokázala studie fáze 1 EXPLORER (*DeAngelo et al., Nature Me-*

prolékaře.cz | 5.11.2026

dicine 2021), ve které 83,1 % pacientů dosáhlo ≥ 50% redukce počtu mastocytů v kostní dřeni. Biochemická odpověď byla také výrazná – 88,1 % pacientů mělo pokles sérové hladiny tryptázy o ≥ 50 %. U 68,7 % pacientů došlo k ≥ 50% snížení klonální zátěže KIT D816V a 60 % pacientů vykázalo zmenšení objemu sleziny o ≥ 35 %.

Navazující studie fáze 2 PATHFINDER potvrdila účinnost avapritinibu u pacientů s pokročilou SM (Gotlib et al., Nature Medicine 2021). I v této fázi byla histopatologická odpověď robustní – u 88 % pacientů došlo k ≥ 50% redukci počtu mastocytů v kostní dřeni, u 60 % byla infiltrace zcela eliminována. Sérová hladina tryptázy poklesla o ≥ 50 % u 93 % pacientů a u 43 % pacientů klesla pod 20 ng/ml. Objem sleziny se zmenšil o ≥ 35 % u 66 % pacientů. Celková léčebná odpověď dosáhla 75 % a medián doby do dosažení odpovědi činil 2 měsíce.

Dvouleté sledování pacientů ukazuje stabilní účinnost a pokračující prohlubování remise i při dlouhodobém podávání. Medián doby do dosažení úplné remise byl necelých 6 měsíců. Jak zdůraznil prof. Doubek, včasné nasazení avapritinibu může zásadním způsobem ovlivnit klinický výsledek.

Porovnání s nejlepší dostupnou terapií (BAT) jednoznačně prokázalo superioritu avapritinibu, a to i ve srovnání s midostaurinem, což potvrzuje jeho výhodu jako preferované léčebné možnosti u pacientů s pokročilými formami SM.

Také zaznamenaný bezpečnostní profil v rámci klinických studií potvrzuje u pacientů s pokročilou SM dobrou toleranci avapritinibu. Mezi nejčastější hematologické nežádoucí účinky stupně ≥ 3 patřila neutropenie (24 %), trombocytopenie (16 %) a anémie (16 %). Neutropenie 4. stupně byla méně častá, ale klinicky významná a vyskytla se u 8 % pacientů. Z nehematologických nežádoucích účinků vyššího stupně byly nejčastěji hlášeny periferní a periorbitální edémy (shodně 3 %), průjem (2 %) a méně často nevolnost či zvracení. Kumulace nežádoucích účinků vedla ke snížení dávky u 68 % pacientů, přičemž střední doba do úpravy dávkování činila 7,4 týdne.

ZKUŠENOSTI S LÉČBOU AVAPRITINIBEM V ČR

Prof. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D., z Hematologické kliniky 3. LF UK a FN Královské Vinohrady svůj kazuistický blok zahájil stručným přehledem možností léčby ASM, která, jak uvedl, dosud nemá jednoznačně standardizovaný terapeutický protokol. V minulosti se u pacientů s nižší náloží mastocytů používal interferon alfa v kombinaci s prednisonem, avšak účinnost této kombinace byla velmi omezená – molekulární remise (MR) dosáhla pouze 3 % pacientů. V současnosti je v první linii častěji preferován kladribin, který vykazuje parciální odpověď (PR) u 50–90 % pacientů. U pacientů negativních na mutaci KIT D816V byly hlášeny velmi dobré odpovědi na léčbu imatinibem (až 80 %). V případě fúzního genu FIP1L1/PDGFRA byla odpověď dokonce 100 %. Byl rovněž zkoušen dasatinib, nicméně v domácí praxi se neosvědčil.

V posledních letech se do první linie léčby prosazuje midostaurin, který vykazuje až 90% míru celkové odpovědi, ale kompletní remise jsou stále nízké. Nově dostupný avapritinib, schválený ve druhé linii, dosahuje celkové odpovědi 63 %, přičemž kompletní remise s částečným hematologickým zotavením bylo dosaženo u 25 % pacientů.

U mladších pacientů s ASM je často indikována alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk.

KAZUISTIKA 1

Prof. Kozák jako první případ prezentoval muže (ročník narození 1965) s pokročilou formou SM, u něhož byla v březnu 2017 diagnostikována mutace KIT D816V a difuzní infiltrace mastocytů ve střevní sliznici. Klinicky dominovala malabsorpce s úbytkem hmotnosti (C-příznak) a výrazné bolesti břicha, bez přítomnosti organomegalie; hladina tryptázy byla pouze mírně zvýšená.

Pacient podstoupil několik linií léčby. První linie s interferonem alfa a prednisonem byla dobře tolerována, avšak bez dlouhodobého efektu. Midostaurin nasazený ve druhé linii musel být pro gastrointestinální intoleranci rychle vysazen. Následovalo podání kladribinu ve dvou cyklech, po nichž bylo dosaženo parciální remise.

V listopadu 2023 u pacienta došlo k relapsu s těžkými střevními symptomy, a proto byla v prosinci 2023 zahájena léčba avapritinibem jako pátá linie. Kvůli nežádoucím účinkům (periferním otokům) byla dávka snížena na polovinu, což vedlo k jejich úplnému ústupu a odezněly i úporné gastrointestinální obtíže. Sérová hladina tryptázy se normalizovala a pacient aktuálně pokračuje v terapii s plánovaným ukončením doprovodného podávání nízké dávky prednisonu.

KAZUISTIKA 2

Druhá kazuistika z FN Královské Vinohrady se týkala ženy (ročník 1948), která byla vyšetřena pro progredující klinickou symptomatologii s hepatosplenomegalií, anasarkou, ascitem vyžadujícím opakované punkce, úbytkem hmotnosti a generalizovanou lymfadenopatií. Histologické vyšetření tříselné uzliny potvrdilo infiltraci systémovými mastocyty, což bylo potvrzeno i zobrazovacími metodami. Detekována byla také nepříznivá mutace TP53. Léčba byla zahájena v červnu 2022 midostaurinem a prednisonem, avšak účinek byl pouze přechodný. Progrese onemocnění vedla v dubnu 2023 k ukončení midostaurinu. Po neúspěšném podání jednoho cyklu kladribinu pro přetrvávající trombocytopenii nebylo možné nasadit avapritinib.

Následně byly vyzkoušeny imatinib a hydroxyurea, rovněž bez terapeutické odpovědi. Za této situace byla znovu obnovena léčba kladribinem. I přes přetrvávající cytopenie a nutnost hemosubstituce došlo u pacientky k regresi anasarky a celkovému zlepšení stavu. V dubnu 2024 byl krevní obraz téměř normalizován (s výjimkou trombocytopenie), avšak průtoková cytometrie

prolékaře.cz | 5.11.2026

prokázala leukemizaci a patologickou populaci mastocytů, přičemž tryptáza přesahovala 200 ng/ml. Klinicky však byla dosaženo parciální remise až stabilizace onemocnění.

V září 2024 došlo u pacientky k další progresi, a proto byla v říjnu 2024 zahájena léčba avapritinibem. Ta byla zpočátku dobře tolerována, ale následoval relaps pancytopenie a zhoršení celkového stavu. Péče byla koncem října převedena do paliativního režimu a pacientka zemřela v listopadu 2024. Podle prof. Kozáka lze zpětně spekulovat, že dřívější nasazení avapritinibu mohlo vést k delší stabilizaci nebo zmírnění progrese. Přítomnost mutace TP53 však pravděpodobně zásadně negativně ovlivnila průběh onemocnění.

KAZUISTIKA 3

Třetí kazuistika se týkala pacientky (ročník 1971), u níž byla v září 2020 diagnostikována ISM s přítomností mutace KIT D816V. Infiltrace kostní dřeně byla minimální, cytologicky odhadována přibližně na 1 %. V červenci 2023 došlo k progresi do obrazu ASM. PET/CT zobrazilo mapovitou skleroticko-lytickou přestavbu skeletu pánevního kruhu, klinicky se rozvinuly výrazné konstituční příznaky a silné skeletální bolesti. V průběhu onemocnění se u pacientky objevily i epizody anafylaxe.

V první linii bylo podáno šest cyklů kladribinu, avšak následná kontrolní vyšetření prokázala progresi onemocnění jak na PET/CT (zhoršení skeletálních změn), tak i laboratorně (zvýšená infiltrace kostní dřeně) a výrazné konstituční symptomy přetrvávaly. V září 2024 byla zahájena léčba avapritinibem v dávce 200 mg denně. Kvůli nežádoucím účinkům (opět pro otoky) byla dávka redukována na polovinu. I tak konstituční příznaky zcela ustoupily, sérová hladina tryptázy se normalizovala a kontrolní PET/CT (leden 2025) ukázalo stacionární skeletální nález bez progrese.

Pacientka nadále pokračuje v léčbě avapritinibem. Prof. Kozák dodal, že její aktuální klinický stav je velmi dobrý a bez známek progrese.

KAZUISTIKA 4

Poslední kazuistika se týkala muže (ročník 1961), u něhož byla v roce 2012 diagnostikována *urticaria pigmentosa* a v anamnéze byla zaznamenána anafylaktická reakce po bodnutí vosou. Sérová tryptáza byla tehdy zvýšená, avšak aspirát kostní dřeně neprokázal známky SM. V následujících letech došlo k progresi kožních projevů, k intenzivnímu pruritu a k přidružení imperativních průjmů. Terapie omalizumabem nevedla u pacienta k úlevě. V září 2024 byl referován do FN Královské Vinohrady pro podezření na SM. Nově provedená punkce kostní dřeně jednoznačně prokázala infiltraci mastocyty, molekulární vyšetření potvrdilo přítomnost mutace KIT D816V a sérová hladina tryptázy činila 34 µg/l. PET/CT neodhalilo orgánové postižení, nález tak odpovídal ISM.

Následná léčba interferonem alfa a prednisonem (září 2024–únor 2025) nevedla u pacienta k žádnému zlepšení. Vzhledem k perzistujícím závažným symptomům byla od dubna 2025 zahájena léčba avapritinibem v nízké dávce 25 mg denně. Již po několika týdnech došlo k výraznému klinickému zlepšení.

„V dosavadní klinické praxi s avapritinibem jsme u našeho souboru pacientů zaznamenali celkově příznivý bezpečnostní profil,“ uvedl závěrem prof. Kozák. *„Nejčastějšími nežádoucími účinky byly periferní otoky, které však dobře reagovaly na úpravu dávkování. Závažné ani neobvyklé nežádoucí účinky jsme v našem souboru nepozorovali.“* Prof. Kozák také zdůraznil, že ačkoliv jsou klinické zkušenosti s avapritinibem v reálné praxi zatím omezené, přípravek se ukazuje být účinný napříč různými formami SM.

CO PŘINÁŠÍ AVAPRITINIB V LÉČBĚ INDOLENTNÍ SYSTÉMOVÉ MASTOCYTÓZY

„SM je onemocnění, které zůstává *v klinické praxi významně poddiagnostikováno. Důvodem může být její proměnlivý klinický obraz, který je často nespecifický a snadno zaměnitelný s běžnějšími chorobami,“* uvedla MUDr. Alexandra Jungová, Ph.D., z Hematologicko-onkologického oddělení FN Plzeň. U části pacientů navíc ke stanovení diagnózy vůbec nedojde, což vede k prodlevám v léčbě a zbytečnému zhoršení kvality života.

ISM tvoří přibližně 80 % všech případů mastocytózy. Ačkoliv je tento podtyp klinicky méně agresivní a obvykle se prezentuje méně než dvěma B-příznaky a bez C-příznaků, může také výrazně ovlivnit kvalitu života. Mediátorové symptomy jako pruritus, flushing, bolesti břicha, průjmy nebo anafylaxe mohou být pro pacienty velmi obtěžující.

Základním laboratorním vyšetřením při podezření na SM je stanovení sérové hladiny tryptázy. MUDr. Jungová však upozornila, že koncentrace tryptázy nemusí být zvýšená u všech pacientů. Hladiny mohou být překvapivě i nižší než 11,5 ng/ml nebo pouze přechodně elevované během anafylaxe. Proto nelze sérovou tryptázu považovat za spolehlivý screeningový test a je nutné ji hodnotit v kontextu klinického obrazu a dalších doprovodných vyšetření.

I když ISM obvykle nevede k orgánovému poškození a má většinou pomalý průběh, může u některých pacientů přejít do pokročilých forem. Prognostická stratifikace je proto zásadní pro výběr léčby a predikci rizika progrese.

MUDr. Jungová představila jednoduchý prognostický nástroj založený na třech biologických markerech, které mohou signalizovat kratší dobu přežití bez progrese (*progression free survival – PFS*). Každý z těchto faktorů je hodnocen jedním bodem:

- Sérová koncentrace beta-2-mikroglobulinu > 2,5 mg/l, což naznačuje zvýšenou buněčnou aktivitu.
- Alelická frekvence mutace KIT D816V v kostní dřeni > 1 %, kde vyšší zátěž koreluje s vyšším rizikem progrese.
- Přítomnost dalších mutací spojených s myeloidními malignitami (např. *ASXL1*, *RUNX1*, *SRSF2*, *TET2*) v kostní dřeni s alelickou frekvencí > 30 %, což ukazuje na nepříznivou prognózu.

prolékaře.cz | 5.11.2026

Kombinace všech tří rizikových faktorů je podle MUDr. Jungové spojena s vysoce nepříznivou prognózou, přičemž medián PFS v této skupině dosahuje maximálně dvou let.

Léčba ISM je zaměřena na symptomatické zmírnění příznaků, jako jsou pruritus a anafylaxe, a na prevenci závažných reakcí. Zásadním prvním krokem v péči je důkladná edukace pacientů ohledně spouštěčů degranulace mastocytů a zavedení režimových opatření, jako je eliminace některých potravin, vyhýbání se extrémním teplotám, mechanickému podráždění a specifickým lékům (např. morfin, kodein, antibiotika nebo NSAID). Pacienti by měli mít pro případ akutní anafylaxe k dispozici autoinjektor s adrenalinem.

Dlouhodobá symptomatická léčba zahrnuje antihistaminika (H1 a H2 blokátory, např. ketotifen, famotidin) a stabilizátory žírných buněk (např. natrium kromoglykát). U některých pacientů, zejména s flushingem, může být použita kyselina acetylsalicylová (ASA), ale její nasazení je třeba pečlivě zvážit. MUDr. Jungová vysvětlila, že u některých pacientů může ASA působit jako trigger a vyvolat mastocytární degranulaci.

V první linii léčby ISM se využívá cytoredukční léčba. Kladribin jako neselektivní cytoreduktivní látka se podává subkutánně v dávkách 10 mg denně po dobu 1 až 5 dní, obvykle v 3–9 cyklech. Infekční komplikace jsou při jeho užívání méně časté, odpověď nastupuje pomalu a celková odpovědnostní míra činí přibližně 40 %. Další léčebnou možnost představuje interferon alfa, který se dnes kvůli omezené dostupnosti používá jen zřídka.

Pouze u pacientů bez mutace KIT D816V je variantou imatinib. Dasatinib má oproti němu širší spektrum inhibice. Díky tomu může mít (zejména v kombinaci s kladribinem) lepší účinek.

Ve druhé linii léčby ISM přichází na scénu cílená terapie zaměřená na inhibici mutovaného receptoru tyrosinkinázy KIT, který hraje v patogenezi SM klíčovou roli.

Prvním schváleným kinázovým inhibitorem pro léčbu pokročilých forem SM je midostaurin, který se podává perorálně v dávce 100 mg denně. Jak zmínila MUDr. Jungová, tento lék má omezenou účinnost, zejména u pacientů s vysokou alelickou frekvencí KIT mutace nebo při přítomnosti dalších rizikových mutací. Nežádoucí účinky midostaurinu zahrnují hematologickou toxicitu a gastrointestinální problémy.

Avapritinib jako vysoce selektivní inhibitor KIT D816V je pro ISM v doporučené dávce 25 mg denně. Klinická data ukazují na rychlý nástup účinku – medián času do první odpovědi je přibližně dva měsíce. K dosažení kompletní remise obvykle dochází během 5–6 měsíců terapie.

STUDIE PIONEER

MUDr. Jungová citovala z výsledků studie PIONEER, první klinické studie fáze 2, která hodnotila účinnost avapritinibu u pacientů s ISM (Gotlib et al., NEJM Evidence 2023). V první části studie byla ověřována optimální dávka, v navazující druhé části byli pacienti randomizováni k užívání buď avapritinibu, nebo placeba po dobu 24 týdnů. Po uplynutí této doby došlo ke sloučení skupin a všichni pacienti pokračovali v léčbě avapritinibem.

Primárním cílem studie bylo skóre ISM-SAF, které kvantifikuje tíži symptomů na základě pacientova sebehodnocení. Studie ukázala statisticky významné zlepšení symptomů již po 24 týdnech léčby, které nadále pokračovalo i po 48 týdnech. Významně více pacientů léčených avapritinibem dosáhlo více než 30%, a dokonce i více než 50% snížení TSS v porovnání s placebovou skupinou ve 24. týdnu. Léčba avapritinibem vedla také ke snížení hladin sérové tryptázy a redukci mastocytárních agregátů v kostní dřeni. Pozorováno bylo rovněž zlepšení kožních projevů onemocnění.

I v této studii byl avapritnib obecně dobře tolerován a jeho bezpečnostní profil byl srovnatelný s placebem. Nejčastější nežádoucí účinky se vyskytly u více než 5 % pacientů a ve skupině léčené účinnou látkou přibližně dvakrát častěji než u placeba. Mezi nejčastější patřily periferní edémy (12 %), návaly horka, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy a nespavost. Většina edémů byla mírného stupně, nevyskytly se žádné závažnější formy (grade ≥3) a žádný případ nevedl k přerušení léčby. Celkově byly nežádoucí účinky bez výskytu závažných nebo fatálních příhod, přičemž léčbu přerušilo méně než 1 % pacientů. Po 24 týdnech terapie navíc u pacientů s kožními projevy došlo k ústupu subjektivních příznaků a ke snížení počtu mastocytů v kůži.

MUDr. Jungová také zdůraznila, že ISM výrazně ovlivňuje život pacientů – v průzkumu jich 43 % uvedlo významný dopad ISM na jejich schopnost pracovat, přičemž 24 % nemocných muselo zkrátit pracovní dobu a 17 % muselo přejít do invalidního důchodu. Proto je důležité, že avapritinib pozitivně ovlivňuje i kvalitu života pacientů.

„Nejen proto si myslím, že je nutné tuto nemoc správně diagnostikovat a léčit. Právě při léčbě avapritinibem můžeme pacientům významně pomoci a zmírnit všechny nepříjemné symptomy onemocnění,“ uzavřela sympozium MUDr. Jungová.

MUDr. Michaela Bachratá,
redakce kongresového zpravodajství
Care Comm s.r.o.