

## Aktiviertes PI3K $\delta$ -Syndrom (APDS)

### Leniolisib beim Aktivierten PI3K $\delta$ -Syndrom (APDS) (Abstract 2369).

<https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/366212/jason.bradt.hematological.outcomes.from.a.phase.3.placebo-controlled.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dleniolisib>

### Fragestellung

Führt die Therapie mit dem PI3K $\delta$ -Inhibitor zur Reduktion der Lymphadenopathie und zur Steigerung der Zahl von B-Lymphozyten bei Patient\*innen mit APDS?

### Hintergrund

Das aktivierte PI3K $\delta$  Syndrom (APDS) ist eine seltene, autosomal dominant vererbte Erkrankung des Immunsystems. Ursache sind heterozygote Mutationen im *PIK3CD*- oder im *PIK3R1*-Gen mit Aktivierung der Phosphoinositid 3-Kinase (PI3K)  $\delta$ . Das Krankheitsbild ist geprägt durch Immundefizienz mit rezidivierenden Infekten, lymphoproliferative Erkrankung mit erhöhtem Risiko für das Auftreten von malignen Lymphomen und Autoimmunerkrankungen einschl. Zytopenie. Die ersten Symptome können sich schon sehr früh im Säuglingsalter manifestieren. Die Mehrzahl der APDS-Patient\*innen erhält wegen der Immundysregulation und zur Beherrschung von lymphoproliferativen und autoimmunen Manifestationen eine immunsuppressive Therapie. Am häufigsten wird Sirolimus (Rapamycin) eingesetzt.

Ein spezifischer PI3K $\delta$  Inhibitor mit hoher Wirksamkeit ist Leniolisib [2].

### Ergebnisse

Bei insgesamt 31 randomisierten Patient\*innen führte Leniosilib gegenüber Placebo zu:

- Steigerung der Zahl naiver B-Lymphozyten
- Rückgang der Lymphadenopathie
- Rückbildung von Zytopenien.

### Zusammenfassung der Autoren

Leniosilib ist ein hochwirksames Medikament bei Patient\*innen mit aktiviertem PI3K $\delta$  Syndrom. In Langzeituntersuchungen muss jetzt der Effekt auf die Reduktion kritischer Infektionen, die Entstehung von Autoimmunerkrankungen und auf die hohe Inzidenz von Lymphomen beobachtet werden.

### Kommentar

Das einzige, kurative Konzept bei Patient\*innen mit APDS ist die allogene Stammzelltransplantation. Jetzt haben wir formal ein Schlüssel-Schloss-Prinzip: Die Pathogenese der Aktivierung von PI3K $\delta$  wird durch den Einsatz eines hochspezifischen Inhibitors gezielt gehemmt. Die Verträglichkeit ist gut. Für diese hochbelastete Gruppe pädiatrischer und internistischer Patient\*innen könnte Leniolisib das Medikament der Wahl werden.