

Croatia's Participation at the 1st Global Angioedema Forum

Sudjelovanje Hrvatske na 1. Globalnom forumu za istraživanje i liječenje angioedema

With the relatively recent approval of lanadelumab (Tahkzyro) and berotralstat (Orladeyo), drugs for long-term prophylaxis (LTP) of hereditary angioedema (HAE) attacks, that came into force in May 2024 in Croatia, many of us, both doctors and patients alike, experienced a new kind of hope in relation to the treatment of this rare and debilitating disease. The timing of this new hope, fuelling fresh motivation in HAE management, aligned perfectly with the organisation of the first Global Angioedema Forum (GAF). Organised by the Angioedema Centres of Reference and Excellence (ACARE) network, a combined initiative of the Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and HAE International (HAEi)(1,2), GAF was held alongside the Global Leadership Workshop (GLW) in Copenhagen, Denmark, from 3rd to 6th October 2024. It hosted 750 attendees from 90 countries (1), and a handful of us from Croatia had the fortunate opportunity to attend it: doctors who attended GAF, and patients from the national HAEi patient organisation who attended GLW. GA2LEN and HAEi are both non-profit organisations or networks, the former being the network of clinical and research facilities for allergy and asthma, and the latter being the network of HAE patient associations worldwide, while ACARE works to encourage clinical care and research for HAE. (2)

Some allergy and clinical immunology specialists and rheumatologists from Croatia were in attendance as well, taking full advantage of the extensive programme offered by GAF: Prim. Marko Barešić and Boris Karanović from the University Hospital Centre (UHC) Zagreb, Prof. Jasminka Milas-Ahić from the UHC Osijek, Prof. Dijana Perković and Marijana Matijaš from the UHC Split, Daniel Šimac from the UHC Rijeka, Željka Kardum from the Zadar General Hospital (GH), and Prim. Ljerka Čulav, otorhinolaryngologist from the GH of the Šibenik-Knin County. This group also presented a poster with the following authors: Prof. Srđan Novak from the UHC Rijeka, Ana Marija Masle from the UHC Osijek, Prof. Branimir Anić from the UHC Zagreb, who were unable to attend. The poster was entitled *Clinical characteristics and the burden of disease of the Croatian adult patients with HAE – nationwide survey analysis*, and it was

U okviru relativno nedavnog odobrenja lijekova lanadelumab (Tahkzyro) i berotralstat (Orladeyo) za dugoročnu profilaksu (*long-term prophylaxis*, LTP) napadaja nasljednog angioedema (*Hereditary Angioedema*, HAE), koje je nastupilo u svibnju 2024. u Hrvatskoj, mnogo je nas, kako liječnika tako i pacijenata, dobilo novi osjećaj nade i vjere u napredak u liječenju ove rijetke i iscrpljujuće bolesti. Trenutak u kojem se javila ova nova nada, koja je potaknula novu vjeru i motivaciju za upravljanje bolesti nasljednog angioedema (HAE), savršeno se poklopilo s organizacijom prvog Globalnog foruma za istraživanje i liječenje angioedema (*the 1st Global Angioedema Forum*, GAF). Globalni forum za istraživanje i liječenje angioedema (GAF), koji je organizirala mreža Referentnih centara za istraživanje i liječenje angioedema (*Angioedema Centres of Reference and Excellence*, ACARE), predstavlja inicijativu koju su pokrenule mreže *Global Allergy and Asthma European Network* (GA2LEN) i *HAE International* (HAEi) (1,2) i održan je uz događaj *Global Leadership Workshop* (GLW) od 3. do 6. listopada 2024. u Kopenhagenu, u Danskoj. Događaju je prisustvovalo 750 sudionika iz 90 zemalja (1), a tu je čast imala i nekolicina nas iz Hrvatske: liječnici koji su prisustvovali GAF-u i pacijenti iz nacionalne organizacije pacijenata u sklopu mreže HAEi koji su prisustvovali GLW-u. GA2LEN i HAEi neprofitne su organizacije ili mreže. Prva je mreža kliničkih i istraživačkih ustanova za alergije i astmu, a druga je mreža udruga pacijenata koji boluju od HAE-a širom svijeta, dok je aktivnost referentnih centara ACARE usredotočena na poticanje kliničke skrbi i istraživanja za HAE. (2)

Opsežnom programu ovog događaja prisustvovali su neki specijalisti alergologije i kliničke imunologije te reumatolozi iz Hrvatske kao što su prim. Marko Barešić i Boris Karanović iz KBC-a Zagreb, prof. Jasminka Milas-Ahić iz KBC-a Osijek, prof. Dijana Perković i Marijana Matijaš iz KBC-a Split, Danijel Šimac iz KBC-a Rijeka, Željka Kardum iz Opće bolnice Zadar (OBZ) i prim. Ljerka Čulav, spec. otorinolaringologije iz Opće bolnice (OB) Šibensko-kninske županije. Prethodno navedena skupina predstavila je i poster, čiji autori prof. Srđan Novak iz KBC-a Rijeka, Ana Marija Masle iz KBC-a Osijek i prof. Branimir Anić iz KBC-a Zagreb nažalost nisu mogli prisustvovati događaju. Naziv postera bio je *Clinical characteristics and*

based on the study led by Prim. Barešić. (3,4) Other experts in attendance were paediatricians Prof. Irena Ivković Jureković from the Children's Hospital Zagreb and Renata Vrsalović from the UHC Sisters of Mercy, as well as the president of the HAEi Croatia organization, Mihaela Šogorić with other supporting members. The abstract and the poster presented results of a nationwide survey of HAE patients, and the findings showed that this disease was mainly predominant in the female population and among family members (67% and 78%), that most patients have HAE type 1 (51% patients with type 1, 12% with type 2, 37%: other types), and that danazol was used as LTP in the majority of cases (72%). (3,4) Patients' greatest fears included child inheriting HAE (51%), followed by social life issues (39%), job security (31%), and death anxiety (31%). (3,4) This research provides a great snapshot of the current status of HAE patients and their management in Croatia prior to the introduction of lanadelumab and berotralstat, and it will be interesting to see how these results will change down the road with the availability of these new drugs. Perhaps the results will show an increase in satisfaction and a decrease in anxiety. Both the abstract and the poster are available for online viewing (see *References*).

GAF's programme was truly comprehensive, and it presented the latest information in the field of angioedema with a particular focus on HAE, but two main areas of discussion prevailed: new developments in the field of pathophysiology and diagnosis, including newer genes for HAE with normal C1-inhibitor (nC1-INH), and treatments that are still in development, including potential cures with gene therapy. (1) The information presented on pathophysiology and detrimental genes can be best summarised in the work by Reshef et al., which was also specifically presented: the DANCE consensus on defining, naming, and classifying angioedema. (1,5) In short, the consensus divides angioedema into 5 main groups: mast cell-mediated (formerly IgE-mediated), causing classic allergies; bradykinin-mediated, which includes HAE due to C1-inhibitor (C1-INH) deficiency or dysfunction (type 1 and 2), kallikrein-kinin pathway mutations (HAE nC1-INH), and acquired (autoimmune); vascular endothelium dysfunction (also HAE nC1-INH); drug-induced, namely angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), among others; and lastly, unknown. (5) Other common angioedema-causing drugs are tissue-type plasminogen activators, dipeptidyl peptidase IV inhibitors, and neprilysin inhibitors. (5) Disease-causing gene mutations which have been discovered include FXII (factor XII), which is currently the most common, PLG (plasminogen), KNG1 (kininogen-1), for bradykinin-mediated; ANGPT1 (angiopo-

the burden of disease of the Croatian adult patients with HAE - nationwide survey analysis, a radi se o istraživanju koje je vodio prim. Barešić. (3,4) Događaju su također nazočili i pedijatri prof. Irena Ivković Jureković iz Klinike za dječje bolesti Zagreb i Renata Vrsalović iz KBC-a Sestre milosrdnice te predsjednica Udruge oboljelih od hereditarnog angioedema (HAE Hrvatska) Mihaela Šogorić s ostalim pratećim članovima. U sažetku i posteru predstavljeni su rezultati nacionalnog istraživanja provedenog na pacijentima koji boluju od HAE-a, pri čemu je otkriveno da je bolest dominantna u slučaju žena i članova obitelji (67 % odnosno 78 %), da većina pacijenata boluje od HAE-a tipa 1 (51 %, tip 2 12 %, ostalo 37 %) te da se kao dugoročna profilaksa u većini slučajeva primjenjuje danazol (72 %). (3,4) Najveći strahovi pacijenata uključivali su strah od toga da njihovo dijete naslijedi HAE (51 %), zatim probleme u pogledu društvenog života (39 %), sigurnost u vezi s poslom (31 %) i strah od smrti (31 %). (3,4) Ovo istraživanje predstavlja odličan prikaz trenutnog statusa pacijenata koji boluju od HAE-a i njihovog liječenja u Hrvatskoj prije uvođenja lanadelumaba i berotralstata, a bit će zanimljivo vidjeti i kako će se ti rezultati promijeniti u budućnosti s dostupnošću ovih novih lijekova. Možda će u budućnosti istraživanje pokazati da se pacijenti osjećaju zadovoljnije i manje tjeskobno. Sadržaj sažetka i postera također je dostupan na mreži (vidi odjeljak *Literatura*).

GAF je zaista imao opsežan program u sklopu kojeg su predstavljene najnovije informacije u području angioedema s posebnim fokusom na HAE, no prevladavala su dva glavna područja rasprave: novosti u području patofiziologije i dijagnostike, uključujući novije gene za HAE s normalnim C1-inhibitorom (nC1-INH) i metode liječenja koje su još u razvojnoj fazi, uključujući potencijalna izlječenja primjenom genske terapije. (1) Predstavljene informacije o patofiziologiji i štetnim genima na najbolji su način sažete u radu čiji su autori Reshef i sur., koji je također predstavljen, a radi se o DANCE konsenzusu o definiciji, nomenklaturi i klasifikaciji angioedema (na engl. *Definition, Acronyms, Nomenclature, and Classification of Angioedema*, DANCE). (1,5) Ukratko, po ovom konsenzusu angioedem je podijeljen u 5 glavnih skupina: posredovan mastocitima (ranije poznat kao IgE-posredovan), koji uzrokuje klasične alergije; posredovan bradikininom, što uključuje HAE koji nastaje zbog manjka ili disfunkcije C1-inhibitora (C1-INH) (tip 1, to jest, tip 2) ili mutacije kalikrein-kininskog sustava (HAE nC1-INH), stečeni (autoimunosni), koji uključuje endotelnu disfunkciju (također HAE nC1-INH), induciran lijekovima, koji uključuju inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) i nesteroidne protuupalne lijekove (na engl. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), te, naposljetku, nepoznat. (5) Ostali uobičajeni lijekovi koji uzrokuju angioedem su tkivni aktivatori plazminogena, inhibitori

etin-1), MYOF (myoferlin), and most recently discovered, HS3ST6 (heparan sulphate-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6), for vascular endothelium dysfunction. (5) With the discovery of more genes and pathological mutations, pathophysiology of HAE nC1-INH becomes clearer, helping us to diagnose the disease more accurately, and hopefully, treat it more effectively.

On the note of treatment, several new drugs are currently in development, most of which are in phase 2 or 3 of the clinical trials. This was covered at length during GAF, and is concisely presented in an article by Smith et Riedl. (1,6) Icatibant, which is a currently available drug and an on-demand subcutaneous treatment against bradykinin receptors is seeing an update with deucrictibant, and phase 2 of the clinical trials is completed. Deucrictibant is an oral, on-demand treatment, and it will possibly be used as a prophylactic medicine. (6) Berotralstat may soon be joined by sebetralstat, an upgraded kallikrein inhibitor, and phase 3 of the clinical trials is completed. (6) Garadacimab, which is a treatment targeting factor XIIa, and STAR-0215, which is a treatment targeting kallikrein, are monoclonal antibodies in development to be used as prophylactic medicine. Phase 3 of the clinical trials for the aforementioned drugs is done and phase 1b/2 is still ongoing. (6) There are a couple of promising RNA-based treatments that could be used as prophylactic medicine, such as donidalorsen (currently in phase 3 of the clinical trials) and ADX-324 (currently in phase 1 of the clinical trials). Both of the aforementioned drugs are targeting prekallikrein. (6) Furthermore, possibly one of the most exciting treatments that are currently being studied are gene therapy and genome editing, particularly NTLA-2002, which is currently in phase 2 of the clinical trials and is designed to inactivate prekallikrein via CRISPR/Cas9 biotechnology (Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats; CRISPR-associated protein 9). The aforementioned biotechnology has been shown to be safe and effective for treatment. (6) BMN 331, adeno-associated virus (AAV) 5, and OTL-105, autologous haematopoietic stem cell (HSC) gene therapies targeting C1-INH are still in the early stages of development (phase 1/2 and preclinical phase). (6) It is certainly thrilling to think of the fact that so many new treatments are currently in development, which gives us more treatment options, with both oral and parenteral methods of administration, and especially in the case of drug inefficiency.

Although the number of doctors specializing in HAE treatment is small, and the same (fortunately) goes for the number of patients suffering from HAE, we are certainly not forgotten. This is especially true when it comes to the professional networks and patient organisations that have been established over the years,

dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4) i inhibitori neprilizina. (5) Otkrivene mutacije gena koje uzrokuju bolesti uključuju FXII (faktor koagulacije XII), koji je trenutno najčešći, PLG (plazminogen), KNG1 (kininogen 1) za angioedem posredovan bradikininom, ANGPT1 (angiotensinogen 1), MYOF (mioferlin) i nedavno otkriveni HS3ST6 (heparan sulfat glukozamin 3-O-sulfotransferaza 6) za endotelnu disfunkciju. (5) S otkrićem većeg broja gena i patoloških mutacija, patofiziologija HAE nC1-INH postaje jasnija, što nam pomaže u točnijem postavljanju dijagnoze i učinkovitijem liječenju bolesti.

Što se tiče liječenja, nekoliko novih lijekova je trenutno u fazi razvoja, od kojih je većina u fazi 2 ili 3 kliničkih ispitivanja. Ova je tema detaljno obrađena tijekom GAF-a, a njezin sažetak predstavljen je u članku čiji su autori Smith i Riedl. (1,6) Trenutačno dostupna terapija u obliku ikatibanta, to jest, terapija na zahtjev koja se primjenjuje supkutano injekcijom i koja djeluje protiv bradikininških receptora, u fazi je ažuriranja. Radi se o novoj fazi kliničkog razvoja u kojoj se koristi antagonist receptora deukriktribant za koji je završena faza 2, a koji predstavlja terapiju na zahtjev za oralnu primjenu koja će se vjerojatno primjenjivati kao profilaksa. (6) U terapiju u obliku berotralstata uskoro bi mogao biti uključen i sebetralstat, nadograđeni inhibitor plazmatskog kalikreina, za koji je završena faza 3 kliničkog ispitivanja. (6) Garadacimab, koji je usmjeren na faktor XIIa, i STAR-0215, koji je usmjeren na kalikrein, monoklonska su antitijela koja su u razvoju te bi se trebala primjenjivati kao profilaksa. Za njih je završena faza 3 kliničkog ispitivanja, a faza 1b/2 trenutno je u tijeku. (6) Neke od terapija koje se temelje na RNA, a koje bi se vjerojatno mogle primjenjivati kao profilaksa, uključuju donidalorsen (faza 3) i ADX-324 (faza 1), a oba lijeka utječu na prekallikrein. (6) Jedna od vjerojatno najuzbudljivijih terapija koje se trenutno istražuju je genska terapija i uređivanje genoma (na engl. *genome editing*), a posebice NTLA-2002, koja je trenutno u fazi 2 kliničkog ispitivanja. Ta terapija, kojoj je cilj onesposobljavanje prekallikreina s pomoću biotehnologije CRISPR/Cas9 (na engl. *Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats; CRISPR-associated protein 9*), pokazala se sigurnom i učinkovitom u liječenju. (6) BMN 331, virus povezan s adenovirusima (AAV) 5, i OTL-105, autologne hematopoetske matične stanice (HSC) genske su terapije usmjerene na C1-INH koje su u ranim fazama razvoja (faza 1/2 i pretklinička ispitivanja). (6) Svakako je uzbudljiva činjenica da je u razvoju tako mnogo novih terapija koje nam daju više mogućnosti, kako s oralnim tako i s parenteralnim metodama primjene, a posebice u slučaju neučinkovitosti lijekova.

Iako je broj liječnika specijaliziranih za HAE mali, a srećom mali je i broj pacijenata koji boluju od HAE-a, mi nismo zaboravljeni i zapostavljeni, posebno što se tiče profesionalnih organizacija i udruga pacijenata koje

and all the research and discoveries being made, from pathological gene mutations, to new curative treatments. And, with the first Global Angioedema Forum behind us, it is an exciting time for both doctors and patients, and it is a great feeling to be able to be a part of this whole process.

su osnovane s ciljem širenja svijesti o toj bolesti te istraživanja i novih znanstvenih otkrića povezanih s tom bolesti, od patoloških genskih mutacija do novih terapija za liječenje HAE-a. Nakon što je održan prvi Globalni forum za istraživanje i liječenje angioedema, moramo naglasiti da je pred nama uzbudljiv period, kako za nas liječnike, tako i za pacijente koji boluju od ove bolesti te da nam je drago biti dijelom cijelog tog procesa.

Daniel Victor Šimac, dr. med.

REFERENCES / LITERATURA

1. ACARE Global Angioedema Forum 2024 (GAF) [Internet]. [mjesto nepoznato: izdavač nepoznat]; 2024. [ažuriranje nepoznato; citirano 25. siječnja 2025.]. Dostupno na: <https://haei.org/resources/advocacy/gaf-2024/>
2. Who is HAEi? [Internet]. [mjesto nepoznato: izdavač nepoznat]; 2024. [ažuriranje nepoznato; citirano 25. siječnja 2025.]. Dostupno na: <https://haei.org/about-haei/>
3. Barešić M, Čulav L, Perković D, Milas-Ahić J, Novak S, Kardum Ž et al. Clinical characteristics and the burden of disease of the Croatian adult patients with HAE - nationwide survey analysis [sažetak]. Dostupno u Knjizi sažetaka 1. Globalnog foruma u organizaciji mreže Referentnih centara i centara izvrsnosti za istraživanje i liječenje angioedema (*the 1st Angioedema Centers of Reference and Excellence Global Angioedema Forum*) [Internet]. GAF (Global Angioedema Forum): 4. - 5. listopada 2024., Kopenhagen, Danska. HAE International i ACARE; listopad 2024. [citirano 30. siječnja 2025.]. str. 7-8. Dostupno na: <https://haei.org/wp-content/uploads/2024/11/Abstract-Book-A4-1124-FINAL.pdf>
4. Barešić M, Čulav L, Perković D, Milas-Ahić J, Novak S, Kardum Ž et al. Clinical characteristics and the burden of disease of the Croatian adult patients with HAE - nationwide survey analysis. Poster predstavljen na 1. Globalnom forumu u organizaciji mreže Referentnih centara i centara izvrsnosti za istraživanje i liječenje angioedema (*the 1st Angioedema Centers of Reference and Excellence Global Angioedema Forum*); 4. - 5. listopada 2024., Kopenhagen, Danska. Dostupno na: https://www.researchgate.net/publication/388384730_Clinical_characteristics_and_the_burden_of_disease_of_the_Croatian_adult_patients_with_HAE_-nationwide_survey_analysis
5. Reshef A, Buttgerit T, Betschel SD, Caballero T, Farkas H, Grumach AS et al. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2024;154(2):398-411.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2024.03.024.
6. Smith TD, Riedl MA. The future of therapeutic options for hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2024; 133(4):380-390. DOI: 10.1016/j.anai.2024.04.029.