

Hohes Komplikationsrisiko bei Patient:innen mit Vorhofflimmern anhand von Biomolekülen im Blut erkennbar

Eine Analyse der Biomolekül-Teilstudie der EAST - AFNET 4 Studie ergab: Biomolekülkonzentrationen im Blut von Menschen mit Vorhofflimmern können zur Identifizierung von Patient:innen mit hohem und niedrigem kardiovaskulärem Risiko verwendet werden. Die Ergebnisse wurden heute von Prof. Larissa Fabritz, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg, auf dem Kongress Frontiers in CardioVascular Biomedicine in Amsterdam vorgestellt und in der Zeitschrift Cardiovascular Research (1) veröffentlicht.

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung bei älteren Menschen. Es tritt häufig bei Patient:innen mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen auf, denen dieselben Krankheitsmechanismen zugrunde liegen. Über die Krankheitsprozesse, die zu vorhofflimmerbedingten Komplikationen führen, und ihre Wechselwirkungen bei den Betroffenen ist wenig bekannt.

Die EAST - AFNET 4 Studie (Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention) hat gezeigt: Ein frühzeitiger Rhythmuserhalt – durch Antiarrhythmika oder eine Vorhofflimmerablation – innerhalb eines Jahres nach der Diagnose Vorhofflimmern erzielte bei 2789 Patient:innen mit frühem Vorhofflimmern und kardiovaskulären Risikofaktoren über einen Zeitraum von fünf Jahren bessere Ergebnisse als die übliche Behandlung (2). Eine Reihe von Subanalysen des EAST - AFNET 4 Datensatzes verifizierte die Ergebnisse für verschiedene Untergruppen. (3-12).

In dieser Teilstudie wurde untersucht, ob im Blut der Patient:innen zirkulierende Biomoleküle zur Messung von Vorhofflimmern-typischen Krankheitsprozessen und deren Wechselwirkungen verwendet werden können und wie sie mit Schlaganfall, Herzschwäche, akutem Koronarsyndrom und kardiovaskulärem Tod zusammenhängen. Paulus Kirchhof, leitender Prüfarzt von EAST - AFNET 4 und Autor der Studie, erklärt: „Wir hatten das Glück, dreizehn Biomoleküle, die mit verschiedenen Krankheitsprozessen in Verbindung stehen, in der EAST - AFNET 4 Biomolekülstudie genau quantifizieren zu können. Cluster-Methoden, die Wechselwirkungen zwischen Biomolekülen erfassen, wurden angewandt, um Patient:innen mit einem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse anhand der Biomolekülkonzentrationen zu identifizieren. Auf diese Weise wurden vier Subphänotypen von Vorhofflimmern mit unterschiedlichen Biomolekülprofilen und einem erhöhten Risiko für Komplikationen identifiziert. Die Ergebnisse geben Aufschluss über die Faktoren, die bei Patient:innen mit Vorhofflimmern zu Komplikationen führen.“

Die vorab festgelegte Analyse der EAST - AFNET4 Biomolekülstudie teilte 1586 Patienten (71 Jahre alt, 46 % Frauen) anhand der Blutkonzentrationen von dreizehn genau quantifizierten Biomolekülen in vier Gruppen ein. Diese Biomarker spiegeln möglicherweise Alterung, Herzfibrose, Stoffwechselstörungen, oxidativen Stress, kardiale Belastung, endotheliale Dysfunktion und Entzündung wider. In jedem Patient:innen-Cluster wurde die Häufigkeit von kardiovaskulären Todesfällen, Schlaganfällen oder Krankenhausaufenthalten wegen Herzinsuffizienz oder akutem Koronarsyndrom berechnet und zwischen den Clustern über einen mittleren Zeitraum von 5,1 Jahren verglichen. Die Ergebnisse wurden unabhängig in einer prospektiven Kohorte von 748 Patient:innen mit Vorhofflimmern (BBC-AF; mediane Nachbeobachtungszeit 2,9 Jahre) validiert.

Die Gruppe der Patient:innen mit dem höchsten Risiko wies vor allem kardiometabolische Störungen auf, mit erhöhten Konzentrationen der Biomoleküle BMP10, IGFBP7, NT-proBNP, ANGPT2 und GDF15. Die Patient:innen des Clusters mit dem niedrigsten Risiko wiesen niedrige Konzentrationen dieser Biomoleküle auf. Zwei Cluster mit mittlerem Risiko unterschieden sich durch hohe oder niedrige Konzentrationen von hsCRP, IL-6 und D-Dimer. Bei den Personen in der Gruppe mit dem höchsten Risiko traten kardiovaskuläre Komplikationen fünfmal häufiger auf als bei denen in der Gruppe mit dem niedrigsten Risiko. Eine früher Rhythmuserhalt war in allen Clustern wirksam.

Prof. Fabritz kommt zu dem Schluss: „Die EAST - AFNET 4 Biomolekülstudie hat gezeigt: anhand von Biomolekülkonzentrationen lassen sich bestimmte Merkmale bei Patient:innen mit Vorhofflimmern mit hohem und niedrigem kardiovaskulärem Risiko identifizieren. Die auf der Basis von Biomolekülen definierten Patient:innen-Cluster können zur Verbesserung der Behandlung von Vorhofflimmern beitragen. Unsere Ergebnisse erfordern weitere Forschung zu den Auswirkungen von Biomolekülen auf die kardiovaskuläre Funktion. Diese Patient:innen-Cluster eröffnen neue Behandlungsmöglichkeiten in jeder Gruppe und ermöglichen die Erforschung der Wirksamkeit bei Patient:innen mit spezifischen Risikomerkmalen.“

Die EAST - AFNET 4 Biomolekül-Teilstudie wurde auf internationaler Ebene in Zusammenarbeit mit den europäischen Forschungskonsortien CATCH ME und MAESTRIA durchgeführt.

Publikationen

- (1) Fabritz L, Chua W, Cardoso VR, Al-Taie C, Borof K, Suling A, Krause L, Kany S, Magnussen C, Wegscheider K, Breithardt G, Crijns HJGM, Camm AJ, Gkoutos G, Ellinor PT, Goette A, Schotten U, Wienhues-Thelen U-H, Zeller T, Schnabel RB, Zapf A, Kirchhof P. Blood-based cardiometabolic phenotypes in atrial fibrillation and their associated risk: EAST-AFNET 4 biomolecule study. *Cardiovasc Res* 2024. DOI: 10.1093/cvr/cvae067
- (2) Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidbüchel H, Hindricks G, Kautzner J, Kuck K-H, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schön N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis S, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns HJGM, Breithardt G, for the EAST-AFNET 4 trial investigators. Early rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020; 383:1305-1316. DOI: 10.1056/NEJMoa2019422
- (3) Metzner A, Suling A, Brandes A, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJGM, Eckardt L, Elvan A, Goette A, Haegeli LM, Heidbuchel H, Kautzner J, Kuck KH, Mont L, Ng GA, Szumowski L, Themistoclakis S, van Gelder IC, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Kirchhof P. Anticoagulation, therapy of concomitant conditions, and early rhythm control therapy: a detailed analysis of treatment patterns in the EAST - AFNET 4 trial. *EP Europace* 2022; 24:552-564. DOI: 10.1093/europace/euab200
- (4) Rillig A, Magnussen C, Ozga, Suling A, Brandes A, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJGM, Eckardt L, Elvan A, Goette A, Gulizia M, Haegeli LM, Heidbuchel H, Kuck KH, Ng GA, Szumowski L, van Gelder IC, Wegscheider K, Kirchhof P. Early rhythm control therapy in patients with heart failure. *Circulation* 2021;144(11):845-858. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056323
- (5) Willems S, Borof K, Brandes A, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJGM, Eckardt L, Gessler N, Goette A, Haegeli LM, Heidbuchel H, Kautzner J, Ng GA, Schnabel R, Suling A, Szumowski L, Themistoclakis S, Vardas P, van Gelder IC, Wegscheider K, Kirchhof P. Systematic, early rhythm control therapy equally improves outcomes in asymptomatic and symptomatic patients with atrial fibrillation: the EAST-AFNET 4 Trial. *Eur Heart J*. 2022; 43:1219-1230. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab593.
- (6) Goette a, Borof K, Breithardt G, Camm AJ, Crijns H, Kuck KH, Wegscheider K, Kirchhof P, MD. Presenting Pattern of Atrial Fibrillation and Outcomes of Early Rhythm Control Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 80:283-95. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.04.058
- (7) Rillig A, Borof K, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJGM, Goette A, Kuck KH, Metzner A, Vardas P,

- Vettorazzi E, Wegscheider K, Zapf A, Kirchhof P. Early rhythm control in patients with atrial fibrillation and high comorbidity burden. *Circulation*. 2022 Sep 13;146(11):836-847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060274
- (8) Jensen M, Suling A, Metzner A, Schnabel R, Borof K, Goette A, Haeusler KG, Zapf A, Wegscheider K, Fabritz L, Diener H-C, Thomalla G, Kirchhof P. Early rhythm-control therapy for atrial fibrillation in patients with a history of stroke: a subgroup analysis of the EAST- AFNET 4 trial. *Lancet Neurol* 2023; 22: 45-54. DOI: 10.1016/PIIS1474-4422(22)00436-7
- (9) Eckardt L, Sehner S, Suling A, Borof K, Breithardt G, Crijns HJGM, Goette A, Wegscheider K, Zapf A, Camm AJ, Metzner A, Kirchhof P. Attaining sinus rhythm mediates improved outcome with early rhythm control therapy of atrial fibrillation: the EAST - AFNET 4 trial. *Eur Heart J*, 2022 Oct 21;43(40):4127-4144. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac471
- (10) Van Gelder IC, Ekrami NK, Borof K, Fetsch T, Magnussen C, Mulder BA, Schnabel R, Wegscheider K, Rienstra M, Kirchhof P; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Sex Differences in Early Rhythm Control of Atrial Fibrillation in the EAST-AFNET 4 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Feb 28;81(8):845-847. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.12.011.
- (11) Gottschalk S, Kany S, König H-H, Crijns HJGM, Vardas P, Camm AJ, Wegscheider K, Metzner A, Rillig A, Kirchhof P, Dams J. Cost- effectiveness of early rhythm-control versus usual care in atrial fibrillation care: an analysis based on the German subsample of the EAST-AFNET 4 trial. *EP Europace* 2023 May 19;25(5). DOI: 10.1093/europace/euad051
- (12) Kany S, Al-Taie C, Roselli C, Pirruccello JP, Borof K, Reinbold C, Suling A, Krause L, Reissmann B, Schnabel R, Zeller T, Zapf A, Wegscheider K, Fabritz L, Ellinor PT, Kirchhof P. Association of genetic risk and outcomes in patients with early rhythm control therapy in atrial fibrillation: results from the EAST-AFNET4 study. *Cardiovasc Res* 2023 Aug 7;119(9):1799-1810. DOI: 10.1093/cvr/cvad027

Twitter: @afnet_ev, hashtag #EASTtrial.

Finanzielle Unterstützung: AFNET, BMBF, DZHK, EHRA, Deutsche Herzstiftung, Abbott, Sanofi

EAST - AFNET 4 Studie

EAST - AFNET 4 ist eine wissenschaftsinitiierte Studie, in der zwei unterschiedliche Behandlungsstrategien bei Vorhofflimmern verglichen wurden. Die EAST - AFNET 4 Studie testete, ob eine frühe und umfassende rhythmuserhaltende Therapie bei Patient:innen mit Vorhofflimmern kardiovaskuläre Komplikationen besser verhindert als die übliche Behandlung.

Insgesamt 2789 Menschen mit frühem Vorhofflimmern (weniger als ein Jahr nach der ersten Diagnose) nahmen an der EAST - AFNET 4 Studie teil. Sie wurden von 2011 bis 2016 in 135 Kliniken und Praxen in elf europäischen Ländern in die Studie eingeschlossen. Die Studienteilnehmer:innen wurden einer der beiden Behandlungsgruppen „früher Rhythmuserhalt“ oder „übliche Behandlung“ nach dem Zufallsprinzip zugeordnet (Randomisierung). Die Patient:innen in beiden Gruppen erhielten eine leitlinienkonforme Therapie, bestehend aus der Behandlung ihrer kardiovaskulären Begleiterkrankungen, Blutgerinnungshemmung und Frequenzregulierung. Alle Patient:innen der Gruppe „früher Rhythmuserhalt“ erhielten nach der Randomisierung zusätzlich Antiarrhythmika oder eine Katheterablation. Sobald bei einem Mitglied dieser Gruppe Vorhofflimmern erneut auftrat, wurde die Therapie intensiviert mit dem Ziel, den normalen Sinusrhythmus durch eine Katheterablation und/oder antiarrhythmische Medikamente wiederherzustellen und möglichst dauerhaft zu erhalten.

Patient:innen der Gruppe „übliche Behandlung“ erhielten nur dann eine rhythmuserhaltende Therapie, wenn diese notwendig war, um durch Vorhofflimmern verursachte Symptome zu bessern, die trotz leitlinienkonformer frequenzregulierender Behandlung auftraten.

Kompetenznetz Vorhofflimmern e.V. (AFNET)

Das Kompetenznetz Vorhofflimmern e.V. (AFNET) ist ein interdisziplinäres Forschungsnetz, in dem Wissenschaftler:innen und Ärzt:innen aus Kliniken und Praxen deutschlandweit zusammenarbeiten. Ziel des Netzwerks ist es, die Behandlung und Versorgung von Patient:innen mit Vorhofflimmern in Deutschland, Europa und weltweit durch koordinierte Forschung zu verbessern. Dazu führt das Kompetenznetz Vorhofflimmern e.V. wissenschaftsinitiierte, nicht-kommerzielle, klinische Studien (investigator initiated trials = IIT) und Register auf nationaler und internationaler Ebene sowie translationale Forschungsprojekte durch. Der Verein ist aus dem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Kompetenznetz Vorhofflimmern hervorgegangen. Seit Januar 2015 werden einzelne Projekte und Infrastrukturen des AFNET vom Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) sowie einige Projekte aus EU-Forschungsmitteln gefördert. Das AFNET verfügt über langjährige Erfahrung in der Behandlung von Vorhofflimmern, unterstützt aber auch Forschungsarbeiten in anderen Bereichen, die für die kardiovaskuläre Versorgung relevant sind. Die Erkenntnisse aus der mittlerweile 20jährigen klinischen und translationalen Forschung des Forschungsnetzes haben das Leben von Patient:innen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbessert und Behandlungsleitlinien beeinflusst