

Yannick L'hoste

Dr. med.

## **Kohortenteilanalyse der DOCTOS-Studie (Doxapram conversion to sinus rhythm): Ein neues Antiarrhythmikum zur spezifischen - TASK-1 basierten Behandlung von Vorhofflimmern**

Fach: Innere Medizin

Doktormutter: Prof. Dr. Constanze Schmidt

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. Medikamentöse Therapiemöglichkeiten sind begrenzt, weswegen die Entwicklung neuer antiarrhythmischer Substanzen eine medizinische Notwendigkeit darstellt. Dem Zweiporendomänen-Kaliumkanal TASK-1 konnte eine wichtige Rolle in der Induktion und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern zugeschrieben werden, da dessen Hochregulation zur charakteristischen Aktionspotenzialverkürzung beiträgt. Das seit den 1960er Jahren zur Atemantriebssteigerung verwendete Medikament Doxapram stellte sich als hochaffiner Inhibitor des TASK-1 Kanales heraus und konnte im Tierexperiment sowohl Akutkardioversionen als auch eine deutliche Reduktion der Vorhofflimmerlast hervorrufen. Bei der DOCTOS-Studie handelt es sich um eine Phase Ib/IIa- Dosisfindungs-, Sicherheits- und Pharmakokinetik-Studie, in welcher die weltweit erste Testung von Doxapram zur pharmakologischen Akutkardioversion von Vorhofflimmern beim Menschen untersucht wurde. Die Studie ist derzeit noch nicht abgeschlossen. Diese Arbeit beschäftigt sich deshalb ausschließlich mit den ersten 3 der Dosiskohorten und kann nichts über den Gesamterfolg der Studie aussagen. Hierbei wurden in den ersten 3 verschiedenen Dosiskohorten (0,5-, 1,0- und 2,0 mg/kg) insgesamt 19 Patient\*innen jeweils 2 intravenöse Bolusinjektionen Doxapram verabreicht. Bei insgesamt 5 dieser Patient\*innen konnte nach 24-stündiger Observation eine Konversion in den Sinusrhythmus verzeichnet werden. In der dosisstärksten Kohorte mit 2,0mg/kg konvertierten 3 von 6 Patient\*innen. Mit Ausnahme einer dosisabhängigen Herzfrequenzsteigerung zeigten sich keine unerwünschten elektrophysiologischen Auswirkungen bei den Proband\*innen. Die Gabe von Doxapram resultierte in charakteristischen Nebenwirkungen wie dosisabhängiger Blutdrucksteigerung, Wärmegefühl, gesteigerter Atmung, Tremor und Schwindel, welche überwiegend als mild bis moderat einzustufen waren. Zum Zwecke der Optimierung der Wirksamkeit wird aktuell in

einer weiteren Dosiskohorte die Gabe von 8,0 mg/kg Doxapram per Dauerinfusion über 8h getestet, um Blutdruckspitzen abzumildern.