

***Prospektive randomisierte Phase II/III-Studie zur  
selektiven COX-2-Inhibition beim chronischen  
Subduralhämatom***

**Prüfsubstanz:** Celecoxib (Handelsname: Celebrex)

**Eudra-CT Nummer:** 2008-000247-34

**Kurzbezeichnung:** COXIBRAIN I

**Abschlussbericht (Zusammenfassung)**

**Sponsor der klinischen Prüfung:**

Prof. Dr. med. P. Vajkoczy

**Leiter der klinischen Prüfung / Hauptprüfer:**

Prof. Dr. med. P. Vajkoczy

**Autor des Abschlussberichtes:**

Dr. med. A. Schaumann

**Studienbeginn – Studienabschluss**

(01.01.2009 – 28.04.2010)

---

## Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

**Sponsor / Vertreter**

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. med. P. Vajkoczy  
Name, Titel

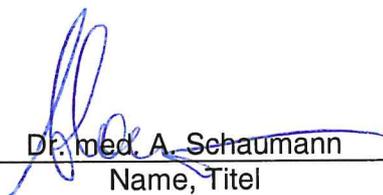
\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

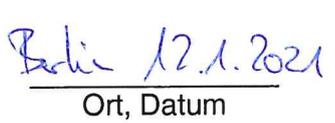
**Leiter der Klinischen Prüfung  
/ Hauptprüfer**

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. med. P. Vajkoczy  
Name, Titel

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

**Autor des Abschlussberichtes**

  
\_\_\_\_\_  
Dr. med. A. Schaumann  
Name, Titel

  
\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

<b>Titel der Studie</b>	Prospektive randomisierte Phase II/III-Studie zur selektiven COX-2-Inhibition beim chronischen Subduralhämatom (COXIBRAIN I)
<b>Art des Vorhabens</b>	Klinische Prüfung nach dem AMG der Phase II/III.
<b>Sponsor / Vertreter</b>	Prof. Dr. P. Vajkoczy Direktor der Klinik für Neurochirurgie Charité Campus Virchow Klinikum Augustenburger Platz 1 13335 Berlin Telefon: + 49 (0) 30 450 560 002 Telefax: + 49 (0) 30 450 560 920 Email: peter.vajkoczy@charite.de
<b>Leiter der klinischen Prüfung</b>	Prof. Dr. P. Vajkoczy Direktor der Klinik für Neurochirurgie Charité Campus Virchow Klinikum Augustenburger Platz 1 13335 Berlin Telefon: + 49 (0) 30 450 560 002 Telefax: + 49 (0) 30 450 560 920 Email: peter.vajkoczy@charite.de
<b>Hauptprüfer in verschiedenen Zentren</b>	<p><b>Klinik für Neurochirurgie, Charité Campus Virchow-Klinikum:</b> Prof. Dr. P. Vajkoczy Direktor der Klinik für Neurochirurgie Charité Campus Virchow Klinikum Augustenburger Platz 1 13335 Berlin Telefon: + 49 (0) 30 450 560 002 Telefax: + 49 (0) 30 450 560 920 Email: peter.vajkoczy@charite.de</p> <p><b>Klinik für Neurochirurgie, Charité Campus Benjamin Franklin</b> Prof. Dr. P. Vajkoczy Direktor der Klinik für Neurochirurgie Charité Campus Benjamin Franklin Hindenburgdamm 30 12200 Berlin Telefon: + 49 (0) 30 8445 2531 Telefax: + 49 (0) 30 8445 3569 Email: peter.vajkoczy@charite.de</p> <p><b>Neurochirurgische Klinik der Universität Mannheim</b> Dr. J. Tüttenberg Lt. Oberarzt der Neurochirurgischen Klinik Theodor-Kutzer-Ufer 1-3 68167 Mannheim Telefon + 49 (0) 621 383 2360 Telefax + 49 (0) 621 383 2004</p> <p><b>Neurochirurgische Klinik des Klinikums rechts der Isar, Technische Universität München</b> Dr. Chr. Rosenstengel Oberarzt der Neurochirurgische Klinik Ismaninger Str. 22 81675 München</p>

<b>Studienzentren:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Klinik für Neurochirurgie, Charité Berlin (Campus Virchow Klinikum und Campus Benjamin Franklin)</li> <li>- Neurochirurgische Klinik der Universität Mannheim</li> <li>- Neurochirurgische Klinik des Klinikums rechts der Isar, Technische Universität München</li> </ul>
<b>Veröffentlichung der Studie (Reference)</b>	<p>Schaumann, A., Klene, W., Rosenstengel, C. et al. COXIBRAIN: results of the prospective, randomised, phase II/III study for the selective COX-2 inhibition in chronic subdural haematoma patients. <i>Acta Neurochir</i> 158, 2039–2044 (2016). <a href="https://doi.org/10.1007/s00701-016-2949-3">https://doi.org/10.1007/s00701-016-2949-3</a></p> <p>Erratum: Schaumann, A., Klene, W., Rosenstengel, C. et al. Erratum to: COXIBRAIN: results of the prospective, randomised, phase II/III study for the selective COX-2 inhibition in chronic subdural haematoma patients. <i>Acta Neurochir</i> 159, 13 (2017). <a href="https://doi.org/10.1007/s00701-016-3016-9">https://doi.org/10.1007/s00701-016-3016-9</a></p>
<b>Studienzeitraum</b>	01.01.2009 – 28.04.2010
<b>Studienziele</b>	<p>Das chronische Subduralhämatom ist mit durchschnittlich 10 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner das häufigste neurochirurgische Krankheitsbild, welches gleichzeitig auch die höchste Rezidivrate aller neurochirurgischen Eingriffe aufweist. Je nach Studie zeigen 25-30% aller chronischen Subduralhämatome eine deutliche operationsbedingende Größenprogredienz innerhalb von 4 Wochen post operationem. Die Mortalität des chronischen Subduralhämatomes variiert zwischen 5 und 13 % je nach Lebensalter und steigt mit Anzahl der Rezidive deutlich an. Ziel dieser Studie ist, ausgehend von der Theorie der insuffizienten Neoangiogenese innerhalb der parietalen Hämatommembran mit erhöhter Permeabilität und Rupturneigung der Gefäße, die Rezidivrate der chronischen Subduralhämatome mittels Neoangiogeneseinhibitorengabe zu verringern. Als Studienmedikation wird im Rahmen einer offenen zweiarmligen AMG-Studie der selektive COX-2-Inhibitor Celebrex eingesetzt. Insgesamt sollen über 24 Monate in 3 Studienzentren 180 Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht und Gerinnungshemmender Medikation stratifiziert und in die Behandlungsgruppe oder die Kontrollgruppe randomisiert werden.</p> <p>Nach der Durchführung der standardisierten Operation zur Entlastung des chronischen Subduralhämatomes erhält die Behandlungsgruppe für 3 Tage 2 x 200mg Celebrex und danach über 4 Wochen 2 x 100mg Celebrex täglich. Die Kontrollgruppe bekommt keine Placebomedikation verabreicht. Über einen Zeitraum von 8 Wochen werden die Patienten hinsichtlich der Rezidivrate, Arzneimittelnebenwirkungen und der Lebensqualität beobachtet. Die Daten werden mittels eCRF erhoben und ausgewertet. Die Sicherheit der Studie wird durch die Erhebung der medikamentenbedingten Nebenwirkungen mittels der CTCAE Version 3.0 im Rahmen der 5 Studienuntersuchungen innerhalb von 8 Wochen sowie der Einsetzung eines externen Data Safety Monitoring Board gewährleistet.</p> <p>Abgesehen von einer operativen Versorgung gibt es bislang keine Standardtherapie des chronischen Subduralhämatoms.</p>

	<b>Kann die Behandlung mit Celecoxib die postoperative Rezidivrate chronischer Subduralhämatome reduzieren?</b>
<b>Primärer Zielparameter</b>	Rezidivrate nach Diagnosestellung und operativer Entlastung eines chronischen Subduralhämatoms ohne weitere cerebrale Hämorrhagien
<b>Sekundäre Zielparameter</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zeit bis zum nachweisbaren Hämatomrezidiv</li> <li>2. Anzahl hämorrhagiebedingter chirurgischer Sekundärinterventionen</li> <li>3. Toxizität der Behandlung (gemäß National Cancer Institute Common Termination Criteria, Version 3.0)</li> </ol>
<b>Studiendesign</b>	Prospektive, randomisierte, zweiarmige, offene Phase II/III-Studie im Parallelgruppendesign
<b>Prüfmedikation Behandlungsstrategie</b>	<p>/ Die Prüfmedikation ist der selektive COX-2-Inhibitor Celecoxib, Handelsname Celebrex</p> <p>Die Patienten der Behandlungsgruppe A (Kontrollgruppe) werden ohne Durchführung einer Studienbehandlung über 8 Wochen verlaufskontrolliert.</p> <p>Bei Therapieversagen (wie z.B. einem Rezidivhämatom) erfolgt die Weiterbehandlung der Patienten nach dem Ermessen der behandelnden Klinik / des behandelnden Arztes in Abhängigkeit vom Verlauf der Erkrankung.</p> <p>Die Patienten der Behandlungsgruppe B (Behandlungsgruppe) erhalten innerhalb von 48 Stunden nach Operationsbeginn die Medikation mit dem selektiven COX-2-Inhibitor. Diese Medikation wird für insgesamt 28 Tage verabreicht.</p> <p>Bei Therapieversagen (wie z.B. einem Hämatomrezidiv) erfolgt die Weiterbehandlung der Patienten nach dem Ermessen der behandelnden Klinik / des behandelnden Arztes in Abhängigkeit vom Verlauf der Erkrankung.</p>
<b>Behandlung/Intervention</b>	Nach der Durchführung der standardisierten Operation zur Entlastung des chronischen Subduralhämatomes erhält die Behandlungsgruppe für 3 Tage 2 x 200mg Celebrex und danach über 4 Wochen 2 x 100mg Celebrex täglich. Die Kontrollgruppe bekommt keine Placebomedikation verabreicht.
<b>Vergleichsbedingung/ medikation</b>	Es handelt sich um eine offene Studie, entsprechend wird kein Placebopräparat verabreicht. Die Kontrollgruppe erhält keine zusätzliche Medikation.
<b>Gesamtzahl Patienten</b>	Zur Bewertung der Fragestellung sind 164 auswertbare Patienten erforderlich. Zuzüglich einer drop-out Rate von circa 10% werden insgesamt 180 Patienten randomisiert
<b>Studienpopulation</b>	Patienten nach Operation eines chronischen Subduralhämatomes ohne weitere relevante cerebrale Hämorrhagien
<b>Einschlusskriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten nach Operation eines chronischen Subduralhämatomes ohne weitere relevante cerebrale Hämorrhagien</li> <li>2. Alter ab 18 Jahren</li> <li>3. Karnofsky Index <math>\geq 70\%</math></li> <li>4. Schriftliche Einwilligungserklärung nach ausführlicher Aufklärung</li> <li>5. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: negativer Schwangerschaftstest und Anwendung einer hocheffektiven Methode zur Schwangerschaftsverhütung (definiert als Pearl-Index <math>&lt; 1</math>) wie z.B. die Pille, Hormonspirale, Hormonimplantat,</li> </ol>

	<p>Transdermalpflaster, eine Kombination aus zwei Barrieremethoden (Kondom und Diaphragma), eine durchgeführte Sterilisation, sexuelle Abstinenz) während der Therapie sowie bis zu 6 Monaten danach</p> <p>6. keine Teilnahme an einer anderen Studie nach dem AMG (1 Monat vor und) während der Teilnahme</p>
<b>Ausschlusskriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Operation eines akuten Subduralhämatomes</li> <li>2. Traumatisches Subduralhämatom aufgrund eines mittelschweren bis schweren Schädelhirntrauma</li> <li>3. Vorausgegangene lokale Chemotherapie oder Radiotherapie des Craniums</li> <li>4. Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide</li> <li>5. Aktive peptische Ulzera oder gastrointestinale Blutungen</li> <li>6. Allergische Reaktionen mit Asthma, akuter Rhinitis, Nasenschleimhautpolypen, angioneurot. Ödemen oder Urtikaria auf ASS oder NSAR einschließlich COX-2 Hemmern</li> <li>7. Schwere Leberfunktionsstörung definiert als Serum-Albumin &lt;25 g/l od. Child-Pugh <math>\geq 10</math></li> <li>8. Nierenfunktionsstörung mit einer Kreatinin-Clearance &lt;30 ml/min</li> <li>9. Entzündliche Darmerkrankungen</li> <li>10. Herzinsuffizienz mit einer NYHA II-IV Klassifikation</li> <li>11. Klinisch gesicherte koronare Herzkrankheit</li> <li>12. Periphere arterielle Verschlusskrankheit</li> <li>13. Zerebrovaskuläre Erkrankung</li> <li>14. Aktive Impfungen innerhalb 6 Wochen vor Studieneinschluß</li> <li>15. Aktive Hepatitis B/C</li> <li>16. Schwangerschaft / Stillzeit</li> <li>17. Neurologische / psychiatrische Erkrankungen</li> <li>18. nicht-einwilligungsfähige Patienten oder fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung</li> <li>19. gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>20. Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung</li> <li>21. aktuell bestehende Celecoxib Einnahme oder Einnahme anderer selektiver COX-2-Inhibitoren oder NSAR.</li> </ol>
<b>Darstellung der Demographie und Baseline-Charakteristika</b>	<p>Aufgrund der geringen Einschlußrate konnte keine explorative Datenanalyse durchgeführt werden.</p> <p>Von den 23 Patienten wurden 13 der Kontrollgruppe (A) und 10 Patienten der Behandlungsgruppe (B) randomisiert zugeordnet. Die Kontrollgruppe (A) bestand aus sieben Männern (53,8 %) und sechs Frauen (46,2 %) mit einem Durchschnittsalter von 71 Jahren, während die Behandlungsgruppe (B) aus neun Männern (90 %) und einem weiblichen Patienten (10 %) mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren bestand. Die Gesamtpopulation der Studie bestand aus 16 Männern (69,5 %) und sieben Frauen (30,5 %) mit einem Durchschnittsalter von 68 Jahren.</p>
<b>Darstellung Wirksamkeit</b>	<p>Aufgrund insuffizienter Einschlußzahlen lassen sich keine statistisch signifikanten Nachweise einer Wirksamkeit der Studienmedikation eruieren.</p>
<b>Darstellung der</b>	<p>Kein Patient zeigte ein Rezidiv der cSDH mit der Notwendigkeit</p>

<b>Sicherheit</b>	<p>einer Reoperation innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 8 Wochen.</p> <p>Nach einer verlängerten Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren musste in der Kontrollgruppe (A) ein Patient mit rezidivierendem cSDH (7,7 %, Auftreten 9 Monate postoperativ) operiert werden, ebenso wie ein Patient mit cSDH in der Behandlungsgruppe (B) (10 %, Auftreten 6 Monate postoperativ).</p> <p>In der Kontrollgruppe (A) wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE) festgestellt. Ein Patient litt unter anhaltender Übelkeit und Erbrechen, was zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt führte; eine eindeutige Unterscheidung zu postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) war hier nicht zu treffen.</p> <p>In der Behandlungsgruppe (B) traten fünf Ereignisse (vier AEs und ein SAE) auf. Von den vier SAEs zeigte ein Patient eine persistierende cSDH, allerdings mit Rückbildung der Mittellinienverschiebung. Ein Patient klagte über selbstlimitierenden Tinnitus nach 7 Tagen. Bei zwei Patienten trat eine selbstlimitierende Dyshidrose in der Nacht für 5-7 Tage ohne Erhöhung der Körpertemperatur auf. Das SAE war eine oberflächliche Wundinfektion einschließlich eines chirurgischen Eingriffs, gefolgt von einer 10-tägigen Antibiotikatherapie, mit vollständiger Genesung des Patienten.</p>
<b>Statistische Methoden:</b>	Es erfolgte eine deskriptive Analyse der vorliegenden Daten. Bei zu geringen Einschlußzahlen ist eine explorative Datenauswertung nicht möglich.

**ZUSAMMENFASSUNG:****ERGEBNISSE WIRKSAMKEIT:**

Aufgrund insuffizienter Einschlußzahlen lassen sich keine statistisch signifikanten Nachweise einer Wirksamkeit der Studienmedikation eruieren.

**ERGEBNISSE SICHERHEIT:**

Es zeigte sich keine relevante Erhöhung der vorbekannten Nebenwirkung der Studienmedikation, desweiteren zeigten sich keine neuen Nebenwirkungen der Studienmedikation.

**SCHLUSSFOLGERUNG:**

- Der theoretische Vorteil der COX-2-Hemmung beim rezidivierenden cSDH konnte nicht auf die Behandlung der deutschen cSDH-Patienten übertragen werden, da 66,6 % der Patienten strikte Kontraindikationen für Celecoxib aufwiesen. Außerdem waren 55 % der Patienten bereits mit irgendeiner Art von COX-2-Hemmung behandelt worden und entwickelten trotzdem ein cSDH. Obwohl konzeptionell ansprechend, konnte eine antiangiogene Therapie mit COX-2-Hemmern für cSDH in dieser Patientenpopulation aufgrund der hohen Prävalenz von Komorbiditäten, die die Verabreichung von COX2-Hemmern ausschließen, nicht durchgeführt werden

**CONSORT Flow Diagramm**

