

# Ergebnisbericht

Prospektive und randomisierte Multicenter-Studie  
(Phase III-Studie) zur Verbesserung der Funktion des  
Nervus facialis und des Nervus vestibulocochlearis nach  
der Resektion von Akustikusneurinomen durch die  
prophylaktische Gabe von vasoaktiven Medikamenten  
(AkNiPro)

KKSH-066

Bezeichnung der Prüfpräparate:  
Nimodipin (Nimotop ®S), Poly(O-2-hydroxyethyl)stärke (Voluven®)

Indikation:  
Akustikusneurinom mit Indikation zur operativen Therapie

Phase der klinischen Prüfung:  
Phase III

EudraCT-Nummer: 2009-012088-32

Register-Nummer: DRKS00000328

Datum der Fassung: 08.08.2019  
Status der Fassung: V02 Final

## Leiter der klinischen Prüfung

apl. Prof. Dr. med. Christian Scheller  
Universitätsklinikum Halle  
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie  
Ernst-Grube-Straße 40  
06120 Halle (Saale)

## Sponsor

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,  
vertreten durch den Kanzler, vertreten durch den  
Dekan der Medizinischen Fakultät,  
Magdeburger Str. 8, 06112 Halle /Saale

## Autor des Ergebnisberichtes

apl. Prof. Dr. med. Christian Scheller  
Tel.: +49 (0) 345 557 1399


Studienbeginn: 27.01.2010 (FPI)  
Studienabschluss: 19.12.2012 (LPO)

## Unterschriften

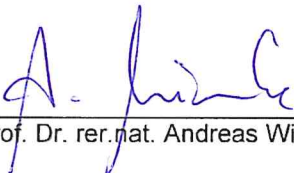
Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.


Leiter der Klinischen Prüfung  
Autor

  
apl. Prof. Dr. med. Christian Scheller

  
Datum

Biometriker

  
Prof. Dr. rer. nat. Andreas Wienke

  
Datum

## Inhaltsverzeichnis

1	Name des Sponsors	4
2	Verwendete Prüfpräparate	4
3	Verwendete Wirkstoffe	4
4	Individuelle Studententabelle	4
5	Studententitel	4
6	Prüfer	4
7	Prüfstellen	4
8	Publikationen	4
9	Studienzeitraum	5
10	Entwicklungsphase	5
11	Studienziele	5
12	Methodik	5
13	Gesamtzahl Prüfungsteilnehmer	6
13.1	Analysepopulationen / auswertbare Patienten	7
13.2	Basisdaten	8
14	Diagnose und Haupteinschlusskriterien	9
15	Informationen über Testprüfpräparate	10
16	Dauer der Anwendung	10
17	Informationen über Vergleichsprüfpräparate	10
18	Evaluationskriterien	10
18.1	Wirksamkeit	10
18.2	Sicherheit	12
19	Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren	12
1.	Zusammenfassung/Schlussfolgerungen	13
19.1	Ergebnisse Wirksamkeit	13
19.2	Ergebnisse Sicherheit	21
19.3	Schlussfolgerung	23
20	Anhänge	24
	Anhang 1 Flow Diagramm	24
	Anhang 2 Basisdaten aller randomisierten Patienten	25

## 1 Name des Sponsors

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, vertreten durch den Kanzler, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, endvertreten durch den Leiter der Klinischen Prüfung

2 Verwendete Prüfpräparate	3 Verwendete Wirkstoffe
Nimotop® S	Nimodipin
Voluven®	Poly(O-2-hydroxyethyl)stärke

## 4 Individuelle Studententabelle

Nicht zutreffend

## 5 Studientitel

Prospektive und randomisierte Multicenter-Studie (Phase III-Studie) zur Verbesserung der Funktion des Nervus facialis und des Nervus vestibulocochlearis nach der Resektion von Akustikusneurinomen durch die prophylaktische Gabe von vasoaktiven Medikamenten

- Prüfplan Version Final 02 (03.12.2009) war die erste sowohl von der federführenden Ethikkommission positive bewertete als auch von der BOB genehmigte Version und somit die erste und einzige Version nach der Studienpatienten behandelt wurden. Version Final (05.10.2009) wurde nur von der BOB genehmigt.

6 Prüfer	7 Prüfstellen
apl. Prof. Dr. med. Christian Scheller	01: Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Ernst-Grube-Str. 40, 06097 Halle/Saale
--	02: Neurochirurgische Klinik der Universität Ulm im Bezirkskrankenhaus Günzburg, Ludwig-Heilmeyer-Str. 2, 89312 Günzburg
--	03: Georg-August Universität Göttingen Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
--	04: Klinik für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Tübingen, Hoppe-Seyler Str. 3, 72076 Tübingen
--	05: Universitätsklinikum Erlangen, Neurochirurgische Klinik, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen
--	06: Universitätsklinikum Würzburg. Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, Josef-Schneider-Str. 11, 97090 Würzburg
--	07: Evangelisches Krankenhaus Oldenburg Neurochirurgische Klinik Steinweg 13-17 26122 Oldenburg

## 8 Publikationen

Scheller C, Wienke A, Tatagiba M, Gharabaghi A, Ramina KF, Ganslandt O, Bischoff B, Matthies C, Westermaier T, Antoniadis G, Pedro MT, Rohde V, von Eckardstein K, Kretschmer T, Zenk J, Strauss C: Stability of hearing preservation and regeneration capacity

of the cochlear nerve following vestibular schwannoma surgery via a retrosigmoid approach. Acta Oncol. 2016 Jan 29. PMID: 26824379 DOI: 10.3171/2015.10.JNS15926

## 9 Studienzeitraum

Datum des Ersteinschlusses:

27.01.2010

Datum der letzten Visite des zuletzt eingeschlossenen Patienten: 19.12.2012

Die sieben Prüfzentren rekrutierten zwischen dem 27.01.2010 und 13.04.2011 insgesamt 112 Patienten.

Der letzte Patient beendete die Nachbeobachtung am 19.2.2019 (=Studienende). Die Follow-up-Zeit zwischen Operation und letzter Follow up lag zwischen 279 und 734 Tagen, im Median bei 386 Tagen.

## 10 Entwicklungsphase

Phase III. Alle Prüfpräparate waren zum Beginn der klinischen Prüfung bereits zugelassen.

## 11 Studienziele

Als primäres Studienziel sollte der Effekt der prophylaktischen parenteralen Gabe des Kalzium-Kanal-Blockers Nimodipin (Nimotop® S, Firma Bayer) und von Hydroxyethylstärke (Voluven® 6%, Firma Fresenius Kabi) auf die Funktion des Nervus facialis nach der Operation von Akustikusneurinomen untersucht werden. Dazu wurde die Funktion des Nervus facialis anhand der House-Brackmann-Klassifikation (Tabelle 4) zwölf Monate nach der Operation mit dem präoperativen Befund verglichen. Die dichotome primäre Zielgröße war hierbei eine Verschlechterung der Funktion des Nervus facialis zwölf Monate nach der Operation um mindestens einen Grad der House-Brackmann-Skala (ja oder nein).

Sekundäre Studienziele betrafen:

- die Funktion des Nervus facialis einmalig unmittelbar im klinischen postoperativen Verlauf sowie drei und sechs Monate nach der Operation anhand der House-Brackmann-Klassifikation,
- die Funktion des Nervus vestibulocochlearis einmalig unmittelbar im klinischen postoperativen Verlauf und zwölf Monate nach der Operation unter Verwendung der Klassifikation "Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma)" (Tabelle 8) und mit dem Grading der Hörminderung nach Gardner und Robertson (Tabelle 9), wobei ebenfalls jeweils die Verschlechterung im Vergleich zum präoperativen Befund bestimmt wurde. Weiterhin waren die Nebenwirkungen der Medikation zu erfassen.

## 12 Methodik

Es handelt sich um eine offene, zweiarmlige, randomisierte, multizentrische Phase III-Studie.

Die Patienten in der Gruppe mit prophylaktischer Therapie sollten am Tag vor der Operation einen peripher-venösen Zugang im Bereich einer größeren peripheren Vene erhalten, über den mit der vasoaktiven Therapie begonnen werden sollte. Bei der Narkoseeinleitung sollte dann routinemäßig ein ZVK angelegt werden, über den dann die Therapie bis zum siebten postoperativen Tag fortgesetzt werden sollte.

Die Patienten in der Kontrollgruppe sollten keine vasoaktive Prophylaxe erhalten, aber ebenfalls routinemäßig für die Operation bei der Narkoseeinleitung einen ZVK, über welchen die Medikation nach Maßgabe des Operateurs bei nachweislicher intraoperativer Verschlechterung der Nervenfunktion ebenfalls bis zum siebten postoperativen Tag verabreicht werden sollte. Ansonsten sollten die Patienten dieser Gruppe keine vasoaktive Therapie erhalten.

Als Medikation war Nimodipin (Nimotop®S, Bayer Vital GmbH) mit einer Dosierung von 5-10 ml/h (entsprechend 1-2 mg/h) und HAES (Voluven® 6%, Ziel-Hämatokrit 30 - 35 %)

einzusetzen. In den ersten zwei Stunden nach Therapiebeginn sollte Nimodipin mit einer Dosierung von 1 mg/h (5 ml/h) verabreicht, bei guter Verträglichkeit auf 2 mg/h (10 ml/h) gesteigert werden. Bei Unverträglichkeit dieser Dosierungserhöhung sollte die Medikation wieder auf 5 ml/h reduziert und damit fortgesetzt werden. Bei Unverträglichkeit von 1 mg/h (5 ml/h) war Nimodipin abzusetzen.

Die Hydroxyethylstärke war nur bei einem Hämatokrit-Wert > 35% anzuwenden. Ziel war es, einen Hämatokrit-Wert zwischen 30 und 35% zu erreichen. Die ersten 10-20 ml sollten langsam über einen venösen Zugang appliziert werden. Die maximale Tagesdosis von 50 ml/kg Körpergewicht (= 3 g HAES/kg) sollte nicht überschritten werden.

Die Patienten sollten über einen subokzipitalen Zugang operiert und während des unmittelbaren postoperativen stationären Verlaufs, sowie nach drei, sechs und zwölf Monaten im Rahmen der ohnehin üblichen ambulanten Nachsorge untersucht werden. Mit der Abschlussuntersuchung nach 12 Monaten war das reguläre Studienende für den einzelnen Patienten erreicht.

Eingangsuntersuchungen: 30 Tage bis 1 Tag vor Therapiebeginn

Studienbehandlung: Therapiegruppe: ein Tag präoperativ bis zum 7. post-operativen Tag (=9 Tage)

Kontrollgruppe: keine Studientherapie. Bei intraoperativer Verschlechterung der Nervenfunktion ebenfalls bis zum siebten postoperativen Tag (= 8 Tage)

Nachbeobachtung: drei, sechs und zwölf Monate nach OP

### 13 Gesamtzahl Prüfungsteilnehmer

Geplante Fallzahl: 112 Patienten / gescreente Patienten: 151 / eingeschlossene Patienten: 112 / randomisierte Patienten: 112/ Drop-outs/Lost to Follow up: 13 Patienten - Flussdiagramm in Anhang 20.

Insgesamt wurden wie geplant 112 Patienten, 56 je Gruppe, randomisiert. Bei zwei Patienten wurde intraoperativ festgestellt, dass kein Akustikusneurinom vorlag und damit ein Einschlusskriterium verletzten (Tabelle 1 Patienten mit nicht-regulärem Studienende).

Insgesamt 13 Patienten erreichten nicht das reguläre Studienende, davon 5 Patienten in Gruppe 1 (Prophylaxe) und 8 Patienten in Gruppe 2 (Kontrolle). Die Gründe dafür sind in Tabelle 1 aufgelistet. Abweichend vom Behandlungsplan erhielten nicht alle Patienten der Prophylaxegruppe bis zum 7. postoperativen Tag die Studienmedikation. Zwei Patienten der Kontrollgruppe erhielten präoperativ Voluven. Fünf Patienten (2 in der Prophylaxe- und 3 in der Kontrollgruppe) wurden nicht operiert (Abbildung 1).

**Tabelle 1 Patienten mit nicht-regulärem Studienende**

Arm	PATID	Age [yr]	Sex	ITT	PP	Tag	Grund für nicht reguläres Studienende
Prophylaxe	3-055	51	F	N	N	1	Pat. verweigert die weitere Teilnahme an Studie
	4-020	65	M	Y	N	7	Einwilligung zurückgezogen
	4-057	23	F	Y	N	95	Pat. meldete sich nicht mehr
	4-101	47	M	N	N	2	Pat. wurde nicht operiert wegen Anaemie
	6-047	38	M	Y	Y	281	keine Beschwerden, internistische Erkrankung, sehr weite Anreise
Kontrolle	1-001	44	M	N	N	1	Einwilligung zurückgezogen
	1-050	44	F	N	N	1	Pat. in Kontrollgruppe--> moechte aber Nimotop-Prophylaxe!
	2-012	50	M	N	N	2	kein AKN-->Meningeom festgestellt am 20.05.2010
	3-016	31	M	Y	N	71	Tod (Todesursache: Unbekannt)
	4-026	31	M	Y	N	201	Einwilligung zurückgezogen
	4-032	30	M	Y	N	452	Pat. meldete sich nicht mehr
	4-058	51	F	Y	N	644	Einwilligung zurückgezogen
	5-090	30	M	N	N	2	intraop wurde festgestellt, dass es sich um ein Trigeminusneurinom handelt

### 13.1 Analysepopulationen / auswertbare Patienten

Alle 112 randomisierten Patienten (56 je Gruppe) bildeten das Safety-Auswertungskollektiv und alle 106 Patienten (54 in der Prophylaxe- und 52 in der Kontrollgruppe), die kein Einschlusskriterium verletzten und bei denen nach der Randomisation die Operation stattgefunden hatte, das Intention-to-treat (ITT)-Auswertungskollektiv.

Nach dem per-protocol Prinzip auswertbar waren die Patienten des ITT-Kollektivs, für die präoperativ und 12 Monate nach der Operation die Funktion des Nervus facialis bestimmt werden konnte und die die Behandlung ihrer Randomisierungsgruppe gemäß erhalten hatten. Das heißt, sowohl die 14 Patienten der Prophylaxegruppe, die nicht mindestens bis zum 5. postoperativen Tag die Studienmedikation Nimotop S erhalten hatten, als auch die 2 Patienten der Kontrollgruppe, die präoperativ die Studienmedikation Voluven erhalten hatten, wurden hier ausgeschlossen, ebenso wie die 9 Patienten (2 in der Prophylaxe- und 7 in der Kontrollgruppe), für die die Funktion des N. facialis präoperativ und/oder 12 Monate nach der Operation nicht bestimmt worden war (Abbildung 1). Im Per-protocol (PP)-Auswertungskollektiv verblieben damit 82 Patienten (39 in der Prophylaxe- und 43 in der Kontrollgruppe).

Bei der primären ITT-Analyse wurden fehlende 12-Monatswerte durch Fortschreiben der entsprechenden 6-Monatswerte ersetzt, was bei 2 Patienten in der Kontrollgruppe der Fall war, um die Verschlechterung der Fazialisfunktion zu bestimmen. Ansonsten wurde die Anzahl fehlender Werte lediglich berichtet.

Weiterhin wurde eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für das Hauptzielkriterium, die Verschlechterung der Funktion des Nervus facialis zwölf Monate nach der Operation um mindestens einen Grad der House-Brackmann-Skala, in einem speziellen Auswertungskollektiv (SA) durchgeführt. Hierfür wurden nach Vorgabe des LKP (siehe Tabelle 2) 14 Patienten mit schwerwiegenden medizinischen Ausschlussgründen aus dem Per-protocol (PP)-Auswertungskollektiv ausgeschlossen. Dabei handelte es sich um 11 Patienten in der Prophylaxe- und 3 Patienten in der Kontrollgruppe. In der Prophylaxegruppe waren intraoperative Komplikationen der häufigste Grund für den Ausschluss (bei 8 der 11 Patienten).

**Tabelle 2 Patienten des PP-Auswertungskollektivs, die aus dem SA-Auswertungskollektiv ausgeschlossen wurden, n=14**

Arm	PATID	Age [yr]	Sex	Bemerkung des LKP (Ausschlussgrund)
Prophylaxe	1-003	34	F	vorbestrahlt
	1-033	43	M	intraop. Komplikationen: starke Blutung im Bereich des Meatus
	1-079	49	F	intraop. Komplikationen: Koagulation der A. auditiva interna, Ertaubung
	1-083	43	F	intraop. Komplikationen: Koagulation des N. facialis
	1-107	57	M	intraop. Komplikationen: Abriss der A. auditiva interna
	2-017	48	M	intraop. Komplikationen: Kleinhirnschwellung
	2-086	38	F	intraop. Komplikationen: Nn. facialis u. cochlearis durchtrennt, Aterenolpflicht
	3-064	69	M	intraop. Komplikationen: Meatus wurde kürettiert, nicht aufgebohrt (wegen großer Vene), postop. Subduralhämatom
	5-006	66	M	2 Tumore im KHBW
	5-007	75	F	eingeb Blutetes zystisches Schwannom
	5-040	19	M	intraop. Komplikationen: Abbruch der OP wegen Luftembolie
Kontrolle	4-056	70	F	vorbestrahlt
	5-039	74	M	AKN und großes Meningeom im Kleinhirn rechts
	6-100	57	M	eingeb Blutetes zystisches Schwannom

Umfasste das PP-Auswertungskollektiv 82 Patienten (39 in der Prophylaxe- und 43 in der Kontrollgruppe), so verblieben im SA-Auswertungskollektiv noch 68 Patienten (28 in der Prophylaxe- und 40 in der Kontrollgruppe).

### 13.2 Basisdaten

Es werden die Basisdaten bezogen auf das ITT-Auswertungskollektiv beschrieben. Die Basisdaten für das Safety-Auswertungskollektiv (= alle randomisierten Patienten) enthält Anhang 2.

49 Männer und 57 Frauen im Alter von 18 bis 75 Jahren (Mittel  $\pm$  Standardabweichung  $48.9 \pm 13.2$  Jahre) bildeten das ITT-Auswertungskollektiv. In der Prophylaxegruppe waren 26 Männer und 28 Frauen mit Altersmittel  $48.5 \pm 13.5$  Jahre; in der Kontrollgruppe 23 Männer und 29 Frauen mit Altersmittel  $49.3 \pm 13.0$  Jahre. Der BMI betrug im Mittel ( $\pm$  STD)  $25.78 \pm 4.07$  in der Prophylaxegruppe und  $26.02 \pm 4.66$  in der Kontrollgruppe. Präoperativ waren die häufigsten Tumorstadien nach Koos/Samii III, II und Samii IVb mit 49% bzw. je 25% in der Prophylaxegruppe sowie II, III und Samii IVb mit 42%, 34% bzw. 18% in der Kontrollgruppe (Tabelle 3).

**Tabelle 3 Beurteilung des Tumors nach Koos/Samii präoperativ, ITT n=106**

Beurteilung nach Koos/Samii präoperativ	Gruppe 1 Prophylaxe n=54		Gruppe 2 Kontrolle n=52		Total n=106	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Missing	1		2		3	
I	0	(0)	2	(4)	2	(2)
II	13	(25)	21	(42)	34	(33)
III	26	(49)	17	(34)	43	(42)
IV	1	(2)	0	(0)	1	(1)
Samii IVa	0	(0)	1	(2)	1	(1)
Samii IVb	13	(25)	9	(18)	22	(21)
Total	53	(100)	50	(100)	103	(100)

Die präoperative Beurteilung der Funktion des N. facialis anhand der House-Brackmann-Klassifikation, erforderlich zur Bestimmung des Hauptzielkriteriums, fehlte in der Prophylaxegruppe für einen Patienten und in der Kontrollgruppe für drei Patienten. Sonst hatten alle Patienten in Prophylaxe- und Kontrollgruppe Grad I (96% bzw. 98%) oder II (4% bzw. 2%) der House-Brackmann-Skala (Tabelle 4).

**Tabelle 4 Funktion des Nervus facialis (House-Brackmann-Skala) präoperativ, ITT n=106**

House-Brackmann- Klassifikation präoperativ	Gruppe 1 Prophylaxe n=54		Gruppe 2 Kontrolle n=52		Total n=106	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Missing	1		3		4	
I	51	(96)	48	(98)	99	(97)
II	2	(4)	1	(2)	3	(3)
III	0	(0)	0	(0)	0	(0)
IV	0	(0)	0	(0)	0	(0)
V	0	(0)	0	(0)	0	(0)
VI	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Total	53	(100)	49	(100)	102	(100)

Die Funktion des N. vestibulocochlearis wurde präoperativ für 2 Patienten je Gruppe nicht ermittelt. Nach der Klassifikation des "Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma)" lagen 6 Patienten (einer in der Prophylaxe- und 5 in der Kontrollgruppe) bereits in der höchsten Kategorie Klasse D, konnten sich somit nicht mehr verschlechtern (innerhalb der Klasse D waren das 3 Patienten, einer in der Prophylaxe- und 2 in der Kontrollgruppe, die bereits DS hatten). Die übrigen Patienten verteilten sich mehr oder minder gleichmäßig auf die Klassen A, B und C (Tabelle 5).



**Tabelle 5 Funktion des Nervus vestibulocochlearis (Klassifikation Committee on Hearing and Equilibrium guidelines) präoperativ, ITT n=106**

Klassifikation nach CHE-guidelines präoperativ		Gruppe 1 Prophylaxe n=54		Gruppe 2 Kontrolle n=52		Total n=106	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)
Missing		2		2		4	
A		20	(38)	15	(30)	35	(34)
B		14	(27)	14	(28)	28	(27)
C		17	(33)	16	(32)	33	(32)
D		1	(2)	5	(10)	6	(6)
DS	Nein	0	(0)	3	(6)	3	(3)
	Ja	1	(2)	2	(4)	3	(3)
Total		52	(100)	50	(100)	102	(100)

Nach Gardner und Robertson erreichten 5 Patienten (einer in der Prophylaxe- und 4 in der Kontrollgruppe) bereits präoperativ mit Grad V den höchsten Grad der Hörminderung. Ansonsten waren Grad I, II und III mit ähnlichen Häufigkeiten vertreten (Tabelle 6).

**Tabelle 6 Funktion des Nervus vestibulocochlearis (Klassifikation nach Gardner und Robertson) präoperativ, ITT n=106**

Grading der Hörminderung nach Gardner und Robertson präoperativ		Gruppe 1 Prophylaxe n=54		Gruppe 2 Kontrolle n=52		Total n=106	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)
Missing		2		2		4	
Grad I		20	(38)	15	(30)	35	(34)
Grad II		15	(29)	14	(28)	29	(28)
Grad III		16	(31)	17	(34)	33	(32)
Grad IV		0	(0)	0	(0)	0	(0)
Grad V		1	(2)	4	(8)	5	(5)
Total		52	(100)	50	(100)	102	(100)

## 14 Diagnose und Haupteinschlusskriterien

Diagnosen: Akustikusneurinom mit Indikation zur operativen Therapie

Einschlusskriterien:

- Alter  $\geq 18$  Jahre
- Einwilligungsfähige männliche und weibliche Patienten
- Akustikusneurinom mit Indikation zur operativen Therapie
- Unterzeichnete Einwilligungserklärung

Ausschlusskriterien:

- Kontraindikationen gegen die Studienmedikation (Nimodipin oder HAES)
- Patienten, bei denen in der Vorgeschichte kritische Wechselwirkungen zwischen Nimodipin und anderen potentiell nephrotoxischen Substanzen (z.B. Aminoglycoside, Cephalosporine und Furosemid) aufgetreten sind
- präoperative Funktion des Nervus facialis House-Brackmann-Grad VI° (komplette Parese)
- Voroperation des betreffenden Akustikusneurinoms
- Schwangerschaft oder Stillzeit

- Incompliance
- Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 30 Tage
- Gründe für eine allgemeine Inoperabilität
- Neurofibromatose Typ 2

## 15 Informationen über Testprüfpräparate

**Nimotop® S (Wirkstoff: Nimodipin):** 10 mg/50 ml Infusionslösung (Zulassungsnummer 4209.00.00), Dosis: 5-10 ml/h i.v. (entsprechend 1-2 mg/h) vom Tag vor der Operation bis zum 7. postoperativen Tag. Nimotop® S wurde durch Bayer Vital GmbH zur Verfügung gestellt.

Chargen (Verfalldatum): KP062P4 (30.04.13), KP06B8X (31.08.13), KP06B82 (31.12.13)

**Volugen® (Wirkstoff: Poly(O-2-hydroxyethyl)stärke):** 6% Infusionslösung (Zulassungsnummer 42093.00.00), Dosis: maximal 2 x 500ml pro Tag, i.v. (Ziel-Hämatokrit 30-35%) vom Tag vor der Operation bis zum 7. postoperativen Tag.

Es wurde nicht studienspezifisch gekennzeichnete Handelsware aus dem normalen Klinik- bzw. Praxisbedarf verwendet. Daher erfolgte keine gesonderte Erfassung der Chargen-Nummern.

## 16 Dauer der Anwendung

Nimotop® S wurde vom Tag vor der Operation bis zum 7. postoperativen Tag verabreicht. Volugen® wurde maximal vom Tag vor der Operation bis zum 7. postoperativen Tag verabreicht. Ziel war es hier einen Hämatokrit-Wert von 30-35% zu erreichen. Entsprechend variabel war die Verabreichung in Hinblick auf Dauer und Dosis von Volugen®.

## 17 Informationen über Vergleichsprüfpräparate

Nicht zutreffend

## 18 Evaluationskriterien

### 18.1 Wirksamkeit

Die Wirksamkeitsanalysen wurden primär im ITT- und bezüglich des Hauptzielkriteriums zusätzlich als Sensitivitätsanalyse im PP-Auswertungskollektiv durchgeführt.

**Primärer Endpunkt** war die Verschlechterung der Funktion des Nervus facialis zwölf Monate nach der Operation um mindestens einen Grad der House-Brackmann-Skala. Im Rahmen eines Vergleiches zwischen prä- und 12 Monate postoperativ erhobener House-Brackmann-Klassifikation, welche die Funktion des N. facialis beschreibt, wurde die Wirksamkeit einer medikamentösen Prophylaxe für jeden einzelnen Patienten ermittelt. Die House- Brackmann-Klassifikation ist eine im Jahr 1985 etablierte und weit verbreitete und anerkannte Klassifikation für das Ausmaß von Fazialispareesen. Das "Facial Nerve Grading System" nach John House und Derald Brackmann teilt die Schwere der entstandenen Immobilität der mimischen Muskulatur in sechs Grade ein (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7 House Brackmann-Klassifikation**

Grad	Definition
I	Normal symmetrical function in all areas
II	Slight weakness noticeable only on close inspection Complete eye closure with minimal effort Slight asymmetry of smile with maximal effort Synkinesis barely noticeable, contracture, or spasm absent
III	Obvious weakness, but not disfiguring May not be able to lift eyebrow Complete eye closure and strong but asymmetrical mouth movement with maximal effort Obvious, but not disfiguring synkinesis, mass movement or spasm
IV	Obvious disfiguring weakness Inability to lift brow Incomplete eye closure and asymmetry of mouth with maximal effort Severe synkinesis, mass movement, spasm
V	Motion barely perceptible Incomplete eye closure, slight movement corner mouth Synkinesis, contracture, and spasm usually absent
VI	No movement, loss of tone, no synkinesis, contracture, or spasm

**Sekundäre Endpunkte waren**

- Verschlechterung der Funktion des Nervus facialis einmalig unmittelbar im klinischen postoperativen Verlauf und drei sowie sechs Monate nach der Operation um mindestens einen Grad der House-Brackmann-Skala im Vergleich zum präoperativen Befund
- Verschlechterung der Funktion des Nervus vestibulocochlearis einmalig unmittelbar im klinischen postoperativen Verlauf und zwölf Monate nach der Operation um mindestens eine Klasse der Klassifikation des "Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma)" (Tabelle 8) im Vergleich zum präoperativen Befund

**Tabelle 8 Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma**

class	PTA (dB HL)*	WRS (%)*
A	< 30	> 70
B	30-50	> 50
C	> 50	> 50
D	any level	< 50

\* PTA (dB HL): mittlere Hörschwelle im Tonaudiogramm (Hörverlust in dB)

\* WRS (%): Sprachdiskrimination im Sprachaudiogramm in Prozent

- Verschlechterung der Funktion des Nervus vestibulocochlearis einmalig unmittelbar im klinischen postoperativen Verlauf und zwölf Monate nach der Operation um mindestens

einen Grad der Klassifikation nach Gardner und Robertson (Tabelle 9) im Vergleich zum präoperativen Befund.

**Tabelle 9 Grading der Hörminderung nach Gardener und Robertson**

	Beschreibung	Tonaudiometrie (dB)	Sprachdiskrimination (%)
<b>Grad I</b>	Gut - ausgezeichnet	0-30	70-100
<b>Grad II</b>	Brauchbar	31-50	50-59
<b>Grad III</b>	Nicht brauchbar	51-90	5-49
<b>Grad IV</b>	Schlecht	91-max.	1-4
<b>Grad V</b>	Kein Hören	Nicht prüfbar	0

## 18.2 Sicherheit

Die Sicherheitsanalysen wurden im alle 112 Patienten (56 je Gruppe) umfassenden Safety-Auswertungskollektiv durchgeführt.

### Analyse der Unerwünschten Ereignisse

Die AEs wurden mit MedDRA (Version 13.1, deutsch) codiert und nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Begriff (Preferred Term, PT) der MedDRA-Hierarchie zusammengefaßt und nach Intensität und Kausalität der Studienmedikation aufgeschlüsselt. Trat bei einem Patienten mehrfach dasselbe AE auf PT-Ebene auf, wurde nur dasjenige mit der höchsten Intensität gezählt. Bei Auswertung der Kausalität wurden jedoch alle AEs, auch mehrfach je Patient auftretende, berücksichtigt. In Tabelle 31 sind beide Anzahlen gegenübergestellt.

## 19 Statistische Methoden/ Auswertungsverfahren

Die Hauptauswertung zur Wirksamkeit richtete sich nach dem „Intention-to-treat“-Prinzip. Zusätzlich wurde bzgl. des primären Zielkriteriums eine Auswertung „per protocol“ durchgeführt (siehe auch Abschnitt 13.1). Zur Auswertung des binären Hauptzielkriteriums - der Verschlechterung der Funktion des Nervus facialis - wurde der zweiseitige Chi-Quadratstest für unabhängige Gruppen (mit Stetigkeitskorrektur, Signifikanzniveau  $\alpha=5\%$ ) angewendet. Die sekundären Zielgrößen zur Wirksamkeit – die Verschlechterung der Funktion des Nervus facialis (unmittelbar post-operativ, nach 3 und 6 Monaten) und der Funktion des Nervus vestibulocochlearis (unmittelbar postoperativ und nach 12 Monaten) - wurden explorativ für jeden Zeitpunkt mit dem Chi-Quadratstest untersucht. Die p-Werte wurden nicht für multiples Testen korrigiert.

Zusätzlich wurden explorative Analysen zur Adjustierung des Therapieeffektes durch die Einflussgrößen Tumorgroße und Resektionsausmaß mittels logistischer Regression durchgeführt.

Die Nebenwirkungen/unerwünschten Ereignisse (AE) wurden mit dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA® Version 13.1, deutsch) codiert und nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Begriff (Preferred Term, PT) der MedDRA-Hierarchie zusammengefasst. Die AEs wurden deskriptiv ausgewertet nach Häufigkeit, Intensität und Kausalität.

Bei der primären ITT-Analyse wurden fehlende Werte insofern berücksichtigt, als dass zur Bestimmung der Verschlechterung der Fazialisfunktion, falls der Wert nach 12 Monaten fehlte, stattdessen der Wert nach 6 Monaten - soweit vorhanden -, verwendet wurde. Dies war bei zwei Patienten der Fall.

Es wurden zudem weitere Variablen abgeleitet und zusätzliche Analysen durchgeführt. Diese zusätzlichen explorativen Analysen wurden ebenfalls im ITT-Auswertungskollektiv oder in Subgruppen desselben durchgeführt. Mittels logistischer Regression wurde der Therapieeffekt für die Einflussgrößen Tumorgöße und Resektionsausmaß adjustiert und als Effektmaß das adjustierte Odds Ratio mit 95%-CI angegeben. In das logistische Regressionsmodell wurden die unabhängigen Variablen Behandlungsgruppe, Tumorgöße und Resektionsausmaß aufgenommen. Für folgende abhängige Variablen wurde jeweils eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt:

- Verschlechterung der Funktion des N. facialis zwölf Monate nach der Operation um mindestens einen Grad der House-Brackmann-Skala im Vergleich zum präoperativen Befund
- Verschlechterung der Funktion des N. vestibulocochlearis zwölf Monate nach der Operation um mindestens einen Grad der Klassifikation nach Gardner und Robertson im Vergleich zum präoperativen Befund
- Verschlechterung der Funktion des N. vestibulocochlearis zwölf Monate nach der Operation um mindestens eine Klasse (mit DS als eigenständiger Klasse) der Klassifikation des "Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma)" im Vergleich zum präoperativen Befund
- Verschlechterung der Funktion des N. vestibulocochlearis zu  $\geq D$  der Klassifikation des "Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma)" zwölf Monate nach der Operation in der Subgruppe der Patienten des ITT-Auswertungskollektivs mit präoperativ  $< D$
- Verschlechterung der Funktion des N. vestibulocochlearis zu  $\geq D$  der Klassifikation des "Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma)" zwölf Monate nach der Operation in der Subgruppe der Patienten des ITT-Auswertungskollektivs mit präoperativ  $< D$  und erhaltenem Hörnerv.

Auch die nicht adjustierten Odds Ratios wurden geschätzt.

Die Sensitivitätsanalyse wurde analog zu den oben beschriebenen primären Analysen durchgeführt.

## 1. Zusammenfassung/Schlussfolgerungen

### 19.1 Ergebnisse Wirksamkeit

#### Analysen des primären Endpunktes:

Für 7 Patienten (2 in der Prophylaxe- und 5 in der Kontrollgruppe) konnte der primäre Endpunkt aufgrund fehlender Werte nicht bestimmt werden. Im ITT-Auswertungskollektiv verschlechterte sich die Funktion des N. facialis bei 17 von 52 Patienten (32.7%) in der Prophylaxegruppe gegenüber 13 von 47 Patienten (27.7%) in der Kontrollgruppe (Tabelle 10a).

**Tabelle 10 Verschlechterung der Funktion des Nervus facialis 12 Monate nach OP****a. ITT n=106 ( $\chi^2=0.11$ ,  $p=0.745$ ,  $n=99$ ,  $nmiss=7$ )**

Arm	Verschlechterung der Funktion des N. facialis 12 Monate nach OP					
	Missing	Ja		Nein		Total
	N	N	(%)	N	(%)	N (%)
Gruppe 1 Prophylaxe	2	17	(32.7)	35	(67.3)	52 (100.0)
Gruppe 2 Kontrolle	5	13	(27.7)	34	(72.3)	47 (100.0)
Total	7	30	(30.3)	69	(69.7)	99 (100.0)

**b. PP n=82 ( $\chi^2=0.30$ ,  $p=0.581$ ,  $n=82$ )**

Arm	Verschlechterung der Funktion des N. facialis 12 Monate nach OP					
	Ja		Nein		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Gruppe 1 Prophylaxe	15	(38.5)	24	(61.5)	39	(100.0)
Gruppe 2 Kontrolle	13	(30.2)	30	(69.8)	43	(100.0)
Total	28	(34.1)	54	(65.9)	82	(100.0)

Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (zweiseitiger Chi-Quadratstest mit Stetigkeitskorrektur,  $\alpha=5\%$ ,  $\chi^2=0.11$ ,  $p=0.745$ ,  $n=99$ ,  $nmiss=7$ ). Die Risikodifferenz zwischen Prophylaxe- und Kontrollgruppe betrug 5.0% mit 95%-CI [-13.0%, 23.1%], wobei das Konfidenzintervall die Null mit einschloss (Tabelle 11a). Als relatives Risiko für die Verschlechterung der Funktion des N. facialis von Prophylaxe- zu Kontrollgruppe wurde 1.18 mit 95%-CI [0.65, 2.16] geschätzt (Tabelle 12). Hier enthielt das Konfidenzintervall analog die Eins. In der zusätzlichen Analyse im PP-Auswertungskollektiv fiel das Ergebnis in beiden Gruppen noch etwas schlechter aus und auch der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war noch etwas weiter zu Ungunsten der Prophylaxegruppe verschoben (Tabelle 10b, Tabelle 11b und Tabelle 12).

**Tabelle 11 Verschlechterung der Funktion des Nervus facialis 12 Monate nach OP: Absolutes Risiko****a. ITT n=106**

Arm	absolutes Risiko	95% CI	n Verschlechterung Funktion N. facialis 12 Monaten nach OP	N	NMISS
Gruppe 1 Prophylaxe	0.327	[0.199, 0.454]	17	52	2
Gruppe 2 Kontrolle	0.277	[0.149, 0.404]	13	47	5
Differenz Gruppe 1 - Gruppe 2	0.050	[-0.130, 0.231]	.	.	.

**b. PP n=82**

Arm	absolutes Risiko	95% CI	n Verschlechterung Funktion N. facialis 12 Monaten nach OP	N	NMISS
Gruppe 1 Prophylaxe	0.385	[0.232, 0.537]	15	39	.
Gruppe 2 Kontrolle	0.302	[0.165, 0.440]	13	43	.
Differenz Gruppe 1 - Gruppe 2	0.082	[-0.123, 0.288]	.	.	.

**Tabelle 12 Verschlechterung der Funktion des Nervus facialis 12 Monate nach OP: Relatives Risiko, ITT**  
**n=106, PP n=82**

Auswertungs- kollektiv	relatives Risiko	95% CI	N	NMISS
ITT	1.18	[0.65, 2.16]	99	7
PP	1.27	[0.70, 2.33]	82	.

#### Analysen sekundärer Endpunkte:

Die Verschlechterung der Funktion des N. facialis im Vergleich zum präoperativen Befund lag in Prophylaxe- und Kontrollgruppe unmittelbar postoperativ bei 73.9 bzw. 72.1%, 3 Monate nach der Operation bei 45.7 bzw. 48.4% und 6 Monate nach der Operation bei 48.1 bzw. 38.5% (Tabelle 13a-c).

**Tabelle 13 Verschlechterung der Funktion des Nervus facialis, ITT n=106**

**a. unmittelbar postoperativ ( $\chi^2=0.00$ ,  $p=1.000$ ,  $n=89$ ,  $nmiss=17$ )**

	Verschlechterung der Funktion des N. facialis unmittelbar postoperativ					
	Missing	Ja		Nein		Total
	N	N	(%)	N	(%)	N (%)
Arm						
Gruppe 1 Prophylaxe	8	34	(73.9)	12	(26.1)	46 (100.0)
Gruppe 2 Kontrolle	9	31	(72.1)	12	(27.9)	43 (100.0)
Total	17	65	(73.0)	24	(27.0)	89 (100.0)

**b. 3 Monate nach OP ( $\chi^2=0.00$ ,  $p=1.000$ ,  $n=66$ ,  $nmiss=40$ )**

	Verschlechterung der Funktion des N. facialis 3 Monate nach OP					
	Missing	Ja		Nein		Total
	N	N	(%)	N	(%)	N (%)
Arm						
Gruppe 1 Prophylaxe	19	16	(45.7)	19	(54.3)	35 (100.0)
Gruppe 2 Kontrolle	21	15	(48.4)	16	(51.6)	31 (100.0)
Total	40	31	(47.0)	35	(53.0)	66 (100.0)

**c. 6 Monate nach OP ( $\chi^2=0.19$ ,  $p=0.664$ ,  $n=53$ ,  $nmiss=53$ )**

	Verschlechterung der Funktion des N. facialis 6 Monate nach OP					
	Missing	Ja		Nein		Total
	N	N	(%)	N	(%)	N (%)
Arm						
Gruppe 1 Prophylaxe	27	13	(48.1)	14	(51.9)	27 (100.0)
Gruppe 2 Kontrolle	26	10	(38.5)	16	(61.5)	26 (100.0)
Total	53	23	(43.4)	30	(56.6)	53 (100.0)

Die zugehörigen geschätzten Risikodifferenzen und relativen Risiken sind in Tabelle 14 bzw. Tabelle 15 zu finden.

**Tabelle 14 Verschlechterung der Funktion des Nervus facialis: Absolutes Risiko, ITT n=106****a. unmittelbar postoperativ**

Arm	absolutes Risiko	95% CI	n Verschlechterung Funktion N. facialis	N	NMISS
Gruppe 1 Prophylaxe	0.739	[0.612,0.866]	34	46	8
Gruppe 2 Kontrolle	0.721	[0.587,0.855]	31	43	9
Differenz Gruppe 1 - Gruppe 2	0.018	[-0.166,0.203]	.	.	.

**b. 3 Monate nach OP**

Arm	absolutes Risiko	95% CI	n Verschlechterung Funktion N. facialis	N	NMISS
Gruppe 1 Prophylaxe	0.457	[0.292,0.622]	16	35	19
Gruppe 2 Kontrolle	0.484	[0.308,0.660]	15	31	21
Differenz Gruppe 1 - Gruppe 2	-0.027	[-0.268,0.214]	.	.	.

**c. 6 Monate nach OP**

Arm	absolutes Risiko	95% CI	n Verschlechterung Funktion N. facialis	N	NMISS
Gruppe 1 Prophylaxe	0.481	[0.293,0.670]	13	27	27
Gruppe 2 Kontrolle	0.385	[0.198,0.572]	10	26	26
Differenz Gruppe 1 - Gruppe 2	0.097	[-0.169,0.362]	.	.	.

**Tabelle 15 Verschlechterung der Funktion des Nervus facialis: Relatives Risiko, ITT n=106**

Zeitpunkt	relatives Risiko	95% CI	N	NMISS
unmittelbar postoperativ	1.03	[0.80,1.32]	89	17
3 Monate nach OP	0.94	[0.57,1.58]	66	40
6 Monate nach OP	1.25	[0.67,2.34]	53	53

Die Verschlechterung der anhand der CHE-guidelines ermittelten Funktion des N. vestibulo-cochlearis war sowohl unmittelbar postoperativ als auch 12 Monate nach der Operation in der Prophylaxegruppe mit 77.1 bzw. 76.6% etwas häufiger als in der Kontrollgruppe mit 73.9 bzw. 68.8% (Tabelle 16).

**Tabelle 16 Verschlechterung der Funktion des Nervus vestibulocochlearis (Committee on Hearing and Equilibrium guidelines), ITT n=106****a. unmittelbar postoperativ ( $\chi^2=0.01$ ,  $p=0.907$ ,  $n=94$ ,  $nmiss=12$ )**

Arm	Verschlechterung der Funktion des N. vestibulocochlearis unmittelbar postoperativ					
	Missing	Ja		Nein		Total
	N	N	(%)	N	(%)	N (%)
Gruppe 1 Prophylaxe	6	37	(77.1)	11	(22.9)	48 (100.0)
Gruppe 2 Kontrolle	6	34	(73.9)	12	(26.1)	46 (100.0)
Total	12	71	(75.5)	23	(24.5)	94 (100.0)



**b. 12 Monate nach OP ( $\chi^2=0.39$ ,  $p=0.530$ ,  $n=95$ ,  $nmiss=11$ )**

Arm	Verschlechterung der Funktion des N. vestibulocochlearis 12 Monate nach OP					
	Missing	Ja		Nein		Total
	N	N	(%)	N	(%)	N (%)
Gruppe 1 Prophylaxe	7	36	(76.6)	11	(23.4)	47 (100.0)
Gruppe 2 Kontrolle	4	33	(68.8)	15	(31.3)	48 (100.0)
Total	11	69	(72.6)	26	(27.4)	95 (100.0)

Die entsprechenden Risikodifferenzen und relativen Risiken zeigen Tabelle 17 bzw. Tab. 5.9.

**Tabelle 17 Verschlechterung der Funktion des Nervus vestibulocochlearis (Committee on Hearing and Equilibrium guidelines): Absolutes Risiko, ITT n=106**

**a. unmittelbar postoperativ**

Arm	absolutes Risiko	95% CI	n Verschlechterung Funktion N. vestibulocochlearis	N	NMISS
Gruppe 1 Prophylaxe	0.771	[0.652,0.890]	37	48	6
Gruppe 2 Kontrolle	0.739	[0.612,0.866]	34	46	6
Differenz Gruppe 1 - Gruppe 2	0.032	[-0.142,0.206]	.	.	.

**b. 12 Monate nach OP**

Arm	absolutes Risiko	95% CI	n Verschlechterung Funktion N. vestibulocochlearis	N	NMISS
Gruppe 1 Prophylaxe	0.766	[0.645,0.887]	36	47	7
Gruppe 2 Kontrolle	0.688	[0.556,0.819]	33	48	4
Differenz Gruppe 1 - Gruppe 2	0.078	[-0.100,0.257]	.	.	.

**Tabelle 18 Verschlechterung der Funktion des Nervus vestibulocochlearis (Committee on Hearing and Equilibrium guidelines): Relatives Risiko, ITT n=106**

Zeitpunkt	relatives Risiko	95% CI	N	NMISS
unmittelbar postoperativ	1.04	[0.83,1.31]	94	12
12 Monate nach OP	1.11	[0.87,1.43]	95	11

Die Verschlechterung der nach Gardner und Robertson bestimmten Funktion des N. vestibulocochlearis war in beiden Behandlungsgruppen nahezu gleich: unmittelbar postoperativ mit 77.1 und 76.1% sowie 12 Monate nach der Operation mit 74.5 und 72.9% in Prophylaxe- bzw. Kontrollgruppe (Tabelle 19a, b).

**Tabelle 19 Verschlechterung der Funktion des Nervus vestibulocochlearis (Gardner und Robertson), ITT n=106**

**a. unmittelbar postoperativ ( $\chi^2=0.00$ ,  $p=1.000$ ,  $n=94$ ,  $nmiss=12$ )**

Arm	Verschlechterung der Funktion des N. vestibulocochlearis unmittelbar postoperativ					
	Missing	Ja		Nein		Total
	N	N	(%)	N	(%)	N (%)
Gruppe 1 Prophylaxe	6	37	(77.1)	11	(22.9)	48 (100.0)
Gruppe 2 Kontrolle	6	35	(76.1)	11	(23.9)	46 (100.0)
Total	12	72	(76.6)	22	(23.4)	94 (100.0)

**b. 12 Monate nach OP ( $\chi^2=0.00$ ,  $p=1.000$ ,  $n=95$ ,  $nmiss=11$ )**

Arm	Verschlechterung der Funktion des N. vestibulocochlearis 12 Monate nach OP					
	Missing	Ja		Nein		Total
	N	N	(%)	N	(%)	N (%)
Gruppe 1 Prophylaxe	7	35	(74.5)	12	(25.5)	47 (100.0)
Gruppe 2 Kontrolle	4	35	(72.9)	13	(27.1)	48 (100.0)
Total	11	70	(73.7)	25	(26.3)	95 (100.0)

Entsprechend lagen die Punktschätzer der Risikodifferenzen und relativen Risiken nahe Null bzw. Eins (Tabelle 20a, b bzw. Tabelle 21).

**Tabelle 20 Verschlechterung der Funktion des Nervus vestibulocochlearis (Gardner und Robertson): Absolutes Risiko, ITT n=106**

**a. unmittelbar postoperativ**

Arm	absolutes Risiko	95% CI	n Verschlechterung Funktion N. vestibulocochlearis	N	NMISS
Gruppe 1 Prophylaxe	0.771	[0.652, 0.890]	37	48	6
Gruppe 2 Kontrolle	0.761	[0.638, 0.884]	35	46	6
Differenz Gruppe 1 - Gruppe 2	0.010	[-0.161, 0.181]	.	.	.

**b. 12 Monate nach OP**

Arm	absolutes Risiko	95% CI	n Verschlechterung Funktion N. vestibulocochlearis	N	NMISS
Gruppe 1 Prophylaxe	0.745	[0.620, 0.869]	35	47	7
Gruppe 2 Kontrolle	0.729	[0.603, 0.855]	35	48	4
Differenz Gruppe 1 - Gruppe 2	0.016	[-0.162, 0.193]	.	.	.

**Tabelle 21 Verschlechterung der Funktion des Nervus vestibulocochlearis (Gardner und Robertson): Relatives Risiko, ITT n=106**

Zeitpunkt	relatives Risiko	95% CI	N	NMISS
unmittelbar postoperativ	1.01	[0.81, 1.27]	94	12
12 Monate nach OP	1.02	[0.80, 1.30]	95	11

Zusätzliche explorative Analysen:

Für die Verschlechterung der Funktion des N. facialis zwölf Monate nach der Operation um mindestens einen Grad der House-Brackmann-Skala war das zu Tabelle 10b gehörige nicht adjustierte Odds Ratio 1.27 mit 95%-CI [0.54, 3.01] und das für die Einflussgrößen

Tumorgröße und Resektionsausmaß adjustierte Odds Ratio 1.05 mit 95%-CI [0.42, 2.68] (Tabelle 22). D.h. mit einem Odds Ratio nahe Eins war die Chance einer Verschlechterung in beiden Behandlungsgruppen nahezu gleich.

**Tabelle 22 Logistische Regression: Verschlechterung der Funktion des Nervus facialis 12 Monate nach OP, ITT n=106 (n=98, nmiss=8)**

Variable		Regr.- koeff.	SE	Wald Chi <sup>2</sup>	p	ÖR	95% CI
Konstante		-1.86	0.54	11.89	<.001	.	
Arm	Prophylaxe vs. Kontrolle	0.05	0.48	0.01	0.910	1.05	[0.42, 2.68]
Tumorgröße	>III vs. <III	1.59	0.67	5.63	0.018	4.90	[1.32, 18.20]
Tumorgröße	III vs. <III	0.90	0.60	2.28	0.131	2.47	[0.76, 8.01]
Resektionsausmaß	Tumorrest vs. Komplet	0.75	0.56	1.80	0.180	2.12	[0.71, 6.35]

Für die Verschlechterung der Funktion des N. vestibulocochlearis zwölf Monate nach der Operation um mindestens einen Grad der Klassifikation nach Gardner und Robertson lag das nicht adjustierte Odds Ratio (zu Tabelle 19b) bei 1.08 mit 95%-CI [0.43, 2.70] und das adjustierte bei 0.81 mit 95%-CI [0.30, 2.16] (Tab. 5.14).

**Tabelle 23 Logistische Regression: Verschlechterung der Funktion des Nervus vestibulocochlearis (Gardner und Robertson) 12 Monate nach OP, ITT n=106 (n=94, nmiss=12)**

Variable		Regr.- koeff.	SE	Wald Chi <sup>2</sup>	p	ÖR	95% CI
Konstante		0.77	0.42	3.36	0.067	.	
Arm	Prophylaxe vs. Kontrolle	-0.21	0.50	0.18	0.669	0.81	[0.30, 2.16]
Tumorgröße	>III vs. <III	0.63	0.65	0.93	0.334	1.87	[0.52, 6.67]
Tumorgröße	III vs. <III	0.92	0.58	2.50	0.114	2.51	[0.80, 7.88]
Resektionsausmaß	Tumorrest vs. Komplet	-0.38	0.60	0.40	0.525	0.68	[0.21, 2.20]

Für die Verschlechterung der Funktion des N. vestibulocochlearis zwölf Monate nach der Operation um mindestens eine Klasse (incl. DS) nach CHE-guidelines betrug das geschätzte nicht adjustierte Odds Ratio 1.35 mit 95%-CI [0.54, 3.38] und das adjustierte 0.96 mit 95%-CI [0.36, 2.60] (Tabelle 24 bzw. Tabelle 25).

**Tabelle 24 Verschlechterung der Funktion des Nervus vestibulocochlearis (CHE-guidelines incl. DS) 12 Monate nach OP, ITT n=106 (Wald  $\chi^2=0.41$ , p=0.524, ÖR [95% CI]=1.35 [0.54, 3.38], n=95, nmiss=11)**

Verschlechterung der Funktion des N. vestibulocochlearis 12 Monate nach OP					
	Missing	Ja		Nein	
	N	N	(%)	N	(%)
Arm					
Gruppe 1 Prophylaxe	7	36	(76.6)	11	(23.4)
Gruppe 2 Kontrolle	4	34	(70.8)	14	(29.2)
Total	11	70	(73.7)	25	(26.3)

**Tabelle 25 Logistische Regression: Verschlechterung der Funktion des Nervus vestibulocochlearis (CHE-guidelines incl. DS) 12 Monate nach OP, ITT n=106 (n=94, nmiss=12)**

Variable		Regr.- koeff.	SE	Wald Chi <sup>2</sup>	p	ÖR	95% CI
Konstante		0.57	0.41	1.97	0.160	.	
Arm	Prophylaxe vs. Kontrolle	-0.04	0.51	0.01	0.941	0.96	[0.36, 2.60]
Tumorgröße	>III vs. <III	0.72	0.65	1.24	0.265	2.05	[0.58, 7.28]
Tumorgröße	III vs. <III	1.19	0.60	4.00	0.046	3.29	[1.02, 10.60]
Resektionsausmaß	Tumorrest vs. Komplet	-0.39	0.60	0.43	0.513	0.67	[0.21, 2.20]

In der Subgruppe der Patienten des ITT-Auswertungskollektivs mit präoperativ <D wurde für die Verschlechterung der Funktion des N. vestibulocochlearis zu  $\geq$ D nach CHE-guidelines zwölf Monate nach der Operation ein nicht adjustiertes Odds Ratio von 0.90 mit 95%-CI [0.37,2.20] und ein adjustiertes von 0.56 mit 95%-CI [0.20,1.54] geschätzt (Tabelle 26 bzw. Tabelle 27).

**Tabelle 26 Verschlechterung der Funktion des Nervus vestibulocochlearis (CHE-guidelines) zu  $\geq$ D 12 Monate nach OP, ITT (mit präoperativ <D) n=96 (Wald  $\chi^2=0.06$ , p=0.809, ÖR [95% CI]=0.90 [0.37,2.20], n=89, nmiss=7)**

	Verschlechterung der Funktion des N. vestibulocochlearis von <D zu $\geq$ D 12 Monate nach OP				
	Missing	Ja		Nein	
	N	N	(%)	N	(%)
<b>Arm</b>					
Gruppe 1 Prophylaxe	5	31	(67.4)	15	(32.6)
Gruppe 2 Kontrolle	2	30	(69.8)	13	(30.2)
Total	7	61	(68.5)	28	(31.5)

**Tabelle 27 Logistische Regression: Verschlechterung der Funktion des Nervus vestibulocochlearis (CHE-guidelines) zu  $\geq$ D 12 Monate nach OP, ITT (mit präoperativ <D) n=96 (n=88, nmiss=8)**

Variable	Regr.-koeff.	SE	Wald Chi <sup>2</sup>	p	ÖR	95% CI
Konstante	0.32	0.41	0.61	0.436	.	
Arm Prophylaxe vs. Kontrolle	-0.59	0.52	1.27	0.260	0.56	[0.20, 1.54]
Tumorgroße >III vs. <III	1.83	0.77	5.64	0.018	6.25	[1.38, 28.40]
Tumorgroße III vs. <III	1.04	0.56	3.50	0.061	2.83	[0.95, 8.44]
Resektionsausmaß Tumorrest vs. Komplet	0.08	0.68	0.01	0.911	1.08	[0.28, 4.08]

In der Subgruppe der Patienten des ITT-Auswertungskollektivs mit präoperativ <D und Hörnerv erhalten waren die geschätzten Odds Ratios für die Verschlechterung der Funktion des N. vestibulocochlearis zu  $\geq$ D nach CHE-guidelines zwölf Monate nach der Operation nicht adjustiert 0.78 mit 95%-CI [0.29,2.09] und adjustiert 0.49 mit 95%-CI [0.16,1.52] (Tabelle 28 bzw. Tabelle 29).

**Tabelle 28 Verschlechterung der Funktion des Nervus vestibulocochlearis (CHE-guidelines) zu  $\geq$ D 12 Monate nach OP, ITT (mit präoperativ <D und Hörnerv erhalten) n=70 (Wald  $\chi^2=0.25$ , p=0.615, ÖR [95% CI]=0.78 [0.29,2.09], n=64, nmiss=6)**

	Verschlechterung der Funktion des N. vestibulocochlearis von <D zu $\geq$ D 12 Monate nach OP				
	Missing	Ja		Nein	
	N	N	(%)	N	(%)
<b>Arm</b>					
Gruppe 1 Prophylaxe	4	17	(53.1)	15	(46.9)
Gruppe 2 Kontrolle	2	19	(59.4)	13	(40.6)
Total	6	36	(56.3)	28	(43.8)

**Tabelle 29 Logistische Regression: Verschlechterung der Funktion des Nervus vestibulocochlearis (CHE-guidelines) zu  $\geq$  12 Monate nach OP, ITT (mit präoperativ  $<$  D und Hörnerv erhalten) n=70 (n=63, nmiss=7)**

Variable		Regr.- koeff.	SE	Wald Chi <sup>2</sup>	p	ÖR	95% CI
Konstante		0.10	0.44	0.05	0.825	.	
Arm	Prophylaxe vs. Kontrolle	-0.72	0.58	1.53	0.216	0.49	[0.15, 1.52]
Tumorgroße	$>$ III vs. $<$ III	1.30	0.90	2.09	0.148	3.65	[0.63, 21.13]
Tumorgroße	III vs. $<$ III	1.02	0.61	2.79	0.095	2.77	[0.84, 9.17]
Resektionsausmaß	Tumorrest vs. Komplet	-0.49	0.80	0.37	0.541	0.61	[0.13, 2.93]

Nach Adjustierung des Therapieeffekts durch die Einflussgrößen Tumorgroße und Resektionsausmaß waren die geschätzten Odds Ratios für die untersuchten Zielgrößen durchweg etwas niedriger, wobei jedoch alle Konfidenzintervalle die Eins, die für Chancen gleichheit bei der Verschlechterung in Prophylaxe- und Kontrollgruppe steht, überdeckten.

### Sensitivitätsanalyse

Die Funktion des N. facialis verschlechterte sich bei 9 von 28 Patienten (32.1%) in der Prophylaxegruppe gegenüber 11 von 40 Patienten (27.5%) in der Kontrollgruppe im SA-Auswertungskollektiv (Tabelle 30). Dieses Ergebnis bestätigt die Ergebnisse der ITT- und PP-Auswertung. In den Auswertungskollektiven ITT/PP/SA betrugen die absoluten Risiken 32.7% und 27.7% / 38.5% und 30.2% / 32.1% und 27.5% in Prophylaxe- bzw. Kontrollgruppe.

**Tabelle 30 Verschlechterung der Funktion des Nervus facialis 12 Monate nach OP, SA n=68**

a.  $\chi^2=0.02$ , p=0.886, n=68

	Verschlechterung der Funktion des N. facialis 12 Monate nach OP					
	Ja		Nein		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Arm						
Gruppe 1 Prophylaxe	9	(32.1)	19	(67.9)	28	(100.0)
Gruppe 2 Kontrolle	11	(27.5)	29	(72.5)	40	(100.0)
Total	20	(29.4)	48	(70.6)	68	(100.0)

### b. Absolutes Risiko

Arm	absolutes Risiko	95% CI	n Verschlechterung Funktion N. facialis 12 Monaten nach OP	N	NMISS
Gruppe 1 Prophylaxe	0.321	[0.148, 0.494]	9	28	.
Gruppe 2 Kontrolle	0.275	[0.137, 0.413]	11	40	.
Differenz Gruppe 1 - Gruppe 2	0.046	[-0.175, 0.268]	.	.	.

### c. Relatives Risiko

relatives Risiko	95% CI	N
1.17	[0.56, 2.44]	68

## 19.2 Ergebnisse Sicherheit

Die Sicherheitsanalysen wurden im alle 112 Patienten (56 je Gruppe) umfassenden Safety-Auswertungskollektiv durchgeführt.

### Analyse der Unerwünschten Ereignisse:

Insgesamt hatten 99 von 112 Patienten mindestens ein AE, davon 51 von 56 Patienten in der Prophylaxegruppe und 48 von 56 Patienten in der Kontrollgruppe (Tabelle 31).

**Tabelle 31 AEs nach SOC, Safety n=112 N: Anzahl der Patienten, N AE: Anzahl der AEs**

Adverse Events nach System Organ Class (SOC)	Gruppe 1 Prophylaxe n=56			Gruppe 2 Kontrolle n=56			Total n=112		
	N	N AE	N AE*	N	N AE	N AE*	N	N AE	N AE*
Any AE	51	134	137	48	111	115	99	245	252
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	4	4	4	4	4	4	8	8	8
Erkrankungen des Immunsystems	1	1	1	0	0	0	1	1	1
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	6	6	6	3	3	3	9	9	9
Psychiatrische Erkrankungen	9	10	10	6	7	8	15	17	18
Erkrankungen des Nervensystems	32	44	46	28	31	31	60	75	77
Augenerkrankungen	2	2	2	2	3	3	4	5	5
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2	3	3	2	2	2	4	5	5
Herzerkrankungen	1	1	1	0	0	0	1	1	1
Gefaesserkrankungen	4	4	4	4	4	4	8	8	8
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1	1	1	0	0	0	1	1	1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	28	30	30	33	36	37	61	66	67
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1	1	1	0	0	0	1	1	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2	2	2	1	1	1	3	3	3
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12	13	14	16	16	18	28	29	32
Untersuchungen	2	4	4	1	1	1	3	5	5
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7	8	8	3	3	3	10	11	11

Die häufigsten AEs waren in der Prophylaxegruppe Übelkeit bei 27 Patienten, Kopfschmerz bei 26, Schmerz bei 12, Schlafstörung und Schwindelgefühl bei jeweils 7 Patienten; in der Kontrollgruppe ebenfalls Übelkeit bei 33 Patienten, Kopfschmerz bei 21, Schmerz bei 16, Schlafstörung bei 6, Schwindelgefühl und Harnwegsinfektion bei jeweils 4 Patienten. Schwere AEs erlitten 6 Patienten in der Prophylaxegruppe und 3 Patienten in der Kontrollgruppe. Im Einzelnen waren dies in der Prophylaxegruppe 10 schwere AEs: Lähmung des siebten Hirnnerven bei 2 Patienten, Hirnödem, Hydrozephalus, Kleinhirninfrakt, Migräne, einseitige Taubheit, Luftembolie, Lungenembolie und Alaninaminotransferaseerhöhung bei jeweils einem Patienten. In der Kontrollgruppe waren es 6 schwere AEs: Lähmung des siebten Hirnnerven bei 2 Patienten, zerebrospinale Fistel, Störung der Augenlidfunktion, einseitige Taubheit und Dysphagie bei jeweils einem Patienten. Für das schwere AE Migräne wurde die Kausalität von Nimotop S als sicher und die Kausalität von Voluven als möglich bewertet. Bei den anderen schweren AEs wurde kein Zusammenhang mit der Studienmedikation festgestellt. AEs mit einer vermutlichen Kausalität von Nimotop S waren Schwindelgefühl und Tachykardie bei je einem Patienten in der Prophylaxegruppe. AEs mit einer möglichen Kausalität von Nimotop S in der Prophylaxegruppe waren Kopfschmerz bei 15 Patienten, Schmerz und Hypotonie bei je 2, Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs, Schwindelgefühl, verschwommenes Sehen und Überempfindlichkeit bei jeweils einem Patienten; in der Kontrollgruppe waren es ebenfalls Kopfschmerz bei 10 Patienten, Schmerz bei 2, Erbrechen, Hypotonie, Schwindelgefühl und Übelkeit bei jeweils einem Patienten. AEs mit möglicher Kausalität von Voluven waren in der Prophylaxegruppe Kopfschmerz bei 4 Patienten, Migräne (siehe oben), Hypokaliämie und Überempfindlichkeit bei jeweils einem Patienten; in der Kontrollgruppe war es Kopfschmerz

bei 8 Patienten. Bei den übrigen AEs wurde die Kausalität der Studienmedikation mit unwahrscheinlich oder keine und bei einem AE gar nicht (Missing) bewertet.

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Prophylaxegruppe traten bei 4 Patienten insgesamt 6 SAEs (Tabelle 32 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) auf, wobei ein Patient drei SAEs hatte (Hirnoedem, Hydrozephalus und Kleinhirnininfarkt). Die weiteren SAEs in dieser Gruppe waren Luftembolie, Thrombophlebitis und Lungenembolie bei jeweils einem Patienten. Das einzige SAE in der Kontrollgruppe war Luftembolie bei einem Patienten. Keines der SAEs wurde als zusammenhängend mit der Studienmedikation bewertet.

**Tabelle 32 SAEs nach SOC und PT, Safety n=112 N: Anzahl der Patienten, N SAE: Anzahl der SAEs**

SAEs nach SOC und PT		Gruppe 1 Prophylaxe n=56		Gruppe 2 Kontrolle n=56		Total n=112	
		N	N SAE	N	N SAE	N	N SAE
Any AE		4	6	1	1	5	7
Erkrankungen des Nervensystems		1	3	.	.	1	3
	Hirnoedem	1	1	.	.	1	1
	Hydrozephalus	1	1	.	.	1	1
	Kleinhirnininfarkt	1	1	.	.	1	1
Gefäusserkrankungen		2	2	1	1	3	3
	Luftembolie	1	1	1	1	2	2
	Thrombophlebitis	1	1	.	.	1	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		1	1	.	.	1	1
	Lungenembolie	1	1	.	.	1	1

### 19.3 Schlussfolgerung

Es zeigten sich keine signifikanten Therapieeffekte für die prophylaktische Nimodipin-Gabe bei der Resektion von Akustikusneurinomen. Allerdings deuten die Konfidenzintervalle und das „Odds ratio“ daraufhin, dass die prophylaktische Gabe von Nimodipin zu einem besseren postoperativen Hörvermögen nach der Resektion von Akustikusneurinomen insbesondere bei mittelgroßen und großen Tumoren führen könnte. Schwächere positive Effekte wurden auch für den Erhalt der Fazialisfunktion beobachtet. Als Schlussfolgerung ist die Durchführung einer weiteren multizentrischen und randomisierten Studie bei Akustikusneurinom-Operationen notwendig, in die Patienten mit präoperativ gut erhaltenem Hörvermögen eingeschleust werden müssten. Der Erhalt des Hörvermögens nach der Operation wäre dann auch als primärer Endpunkt zu definieren (im Gegensatz zu der jetzt durchgeführten Studie, bei der die Fazialisfunktion nach einem Jahr primärer Endpunkt war). Insgesamt war die prophylaktische Gabe von Nimodipin für die Patienten sicher. Als signifikante Nebenwirkung wurde eine dosisabhängige und reversible arterielle Hypotonie beobachtet, so dass der Blutdruck bei der Gabe von Nimodipin während des stationären Aufenthaltes engmaschig überwacht werden sollte.



## 20 Anhänge

## Anhang 1 Flow Diagramm

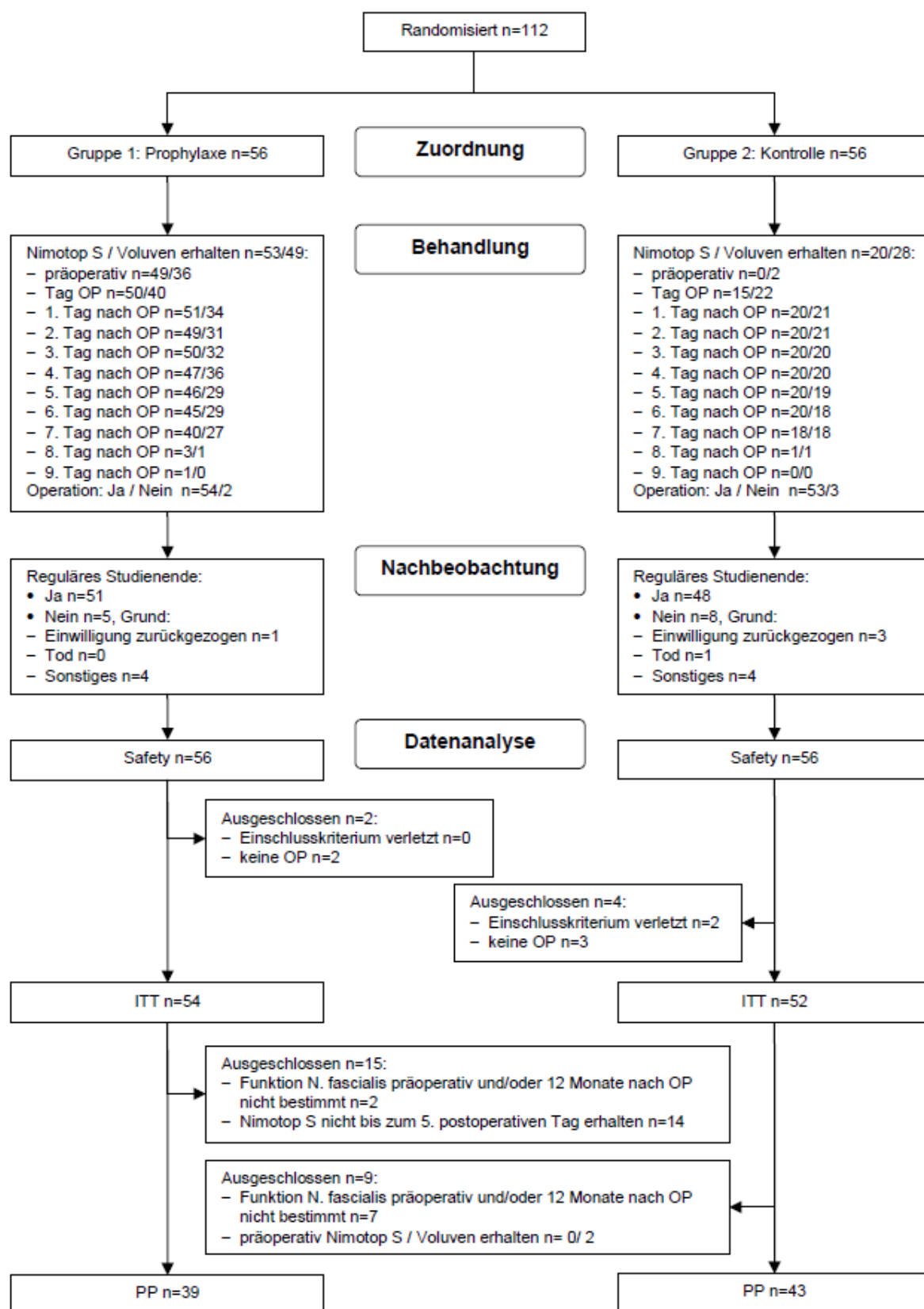


Abbildung 1 Flussdiagramm aller registrierten Patienten mit Einwilligung



## Anhang 2 Basisdaten aller randomisierten Patienten

**Tabelle 33 Geschlecht, Safety n=112**

Geschlecht	Gruppe 1 Prophylaxe n=56		Gruppe 2 Kontrolle n=56		Total n=112	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Männlich	27	(48)	26	(46)	53	(47)
Weiblich	29	(52)	30	(54)	59	(53)
Total	56	(100)	56	(100)	112	(100)

**Tabelle 34 Körpergewicht, Safety n=112**

Alter [yr]	Gruppe 1 Prophylaxe n=56	Gruppe 2 Kontrolle n=56	Total n=112
N	56	56	112
MW	48.5	48.8	48.7
STD	13.2	12.9	13.0
Min	18	23	18
Q1	41.0	42.0	42.0
Median	49.0	49.5	49.0
Q3	58.0	58.0	58.0
Max	75	74	75

**Tabelle 35 Körpergröße, Safety n=112**

Größe [cm]	Gruppe 1 Prophylaxe n=56	Gruppe 2 Kontrolle n=56	Total n=112
N	55	54	109
NMISS	1	2	3
MW	171.2	171.3	171.3
STD	10.2	9.3	9.7
Min	151	154	151
Q1	163.0	166.0	165.0
Median	170.0	170.0	170.0
Q3	180.0	179.0	179.0
Max	197	193	197

**Tabelle 36 BMI, Safety n=112**

BMI	Gruppe 1 Prophylaxe n=56	Gruppe 2 Kontrolle n=56	Total n=112
N	55	54	109
NMISS	1	2	3
MW	25.80	26.11	25.96
STD	4.03	4.59	4.30
Min	17.3	16.2	16.2
Q1	23.01	22.89	23.01
Median	24.93	26.10	25.83
Q3	28.39	27.94	28.22
Max	37.6	41.1	41.1