

## Bevacizumab alleen of in combinatie met irinotecan in recidief glioblastoom

**Bron:** Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4733-40.

**Door:** dhr. dr. L.J. Vanopdenbosch, neuroloog te Brugge, België.

Deze studie bestudeerde de effectiviteit van bevacizumab alleen of in combinatie met irinotecan bij patiënten met een recidief glioblastoom in een fase II, multicentrische, open-label, niet-vergelijkende studie. In totaal kregen 167 patiënten om de 2 weken bevacizumab 10 mg/kg alleen of gerandomiseerd samen met irinotecan 340 mg/m<sup>2</sup>. Indien de patiënten enzyminducerende anti-epileptische medicatie kregen, was de dosis irinotecan 125 mg/m<sup>2</sup>. Primaire eindpunten waren het aantal patiënten dat geen progressie had na 6 maanden ('progression-free survival'; PFS), en een radiologische objectieve responsratio. Secundaire eindpunten waren veiligheid en overleving.

In de bevacizumab-alleen-arm was de 6 maanden PFS 42,6%, in de combinatie-arm 50,3%, de radiologische responsratio 28,2 en 37,8%. Mediane overleving was 9,2 en 8,7 maanden. Het gebruik van corticosteroïden vertoonde een trend van stabilisatie van dosis tot afbouw.

Van de patiënten in de bevacizumab-alleen-arm vertoonde 46,4% ernstige (graad 3 of meer) bijwerkingen vergeleken met 65,8 in de combinatie-arm. De meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten die alleen behandeld waren met bevacizumab, waren hypertensie (8,3%) en epilepsie (6%); de meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten behandeld met bevacizumab plus irinotecan waren epilepsie (13,9%), neutropenie (8,9%) en vermoeidheid (8,9%). Twee patiënten in de bevacizumab-alleen-arm en 3 patiënten in de combinatie-arm kregen een hersenbloeding.

De studie besluit dat bevacizumab alleen of in combinatie met irinotecan veilig kan worden toegediend, goed verdragen wordt en duidelijk actief is tegen recidief glioblastoom.

### Commentaar:

Bevacizumab is een monoklonale antistof gericht tegen vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) en is daarom een anti-angiogenetische behandeling bij kwaadaardige hersentumoren. De productnaam is Avastin®. Verschillende studies toonden een duidelijk positief effect op recidief glioblastoom. De US Food en Drug Administration (FDA) keurde in mei 2009 Avastin® goed voor deze indicatie. De bijwerkingen vallen mee en zijn vooral ernstige hypertensie, veneuze trombose en epilepsie. De studies konden geen overtuigend verminderde mortaliteit

aantonen. De bevacizumabstudies en de interpretatie van de resultaten hebben veel kritiek gekregen. De responsratio werd bepaald door de grootte van het contrastcapterende letsel, waarbij bevacizumab duidelijk een effect heeft op contrastcaptatie, maar waarbij het niet zeker is dat dit een afname van de tumoromvang betekent. De patiënten met bevacizumab hadden minder klachten, maar dit zou een effect op het omringende oedeem en de zwelling kunnen zijn eerder dan een teken van afname van de tumoromvang. De studie die ik hier onder de aandacht breng, is er slechts 1 van een handvol die bevacizumab bij recidief glioblastoom verder bestuderen, de meeste van de recente studies bestuderen bevacizumab in combinatie met irinotecan, met goede resultaten. Deze ontwikkeling is toch weer een aanwinst in de behandeling van patiënten met kwaadaardige hersentumoren, na de vooruitgang met de introductie van temozolomide. De prognose van een recidief glioblastoom is zeer slecht; een PFS van 50% op 6 maanden is een mooi resultaat.

## Het achterlaten van een subdurale drain na boorgatdrainage van een chronisch subduraal hematoom: weer een kopzorg minder

**Bron:** Santarius T, Kirkpatrick PJ, Ganesan D, Chia HL, Jalloh I, Smielewski P, et al. Use of drains versus no drains after burr-hole evacuation of chronic subdural haematoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1067-73.

**Door:** dhr. dr. J.M.C. van Dijk, neurochirurg te Groningen.

**Doel:** De studie is opgezet om te onderzoeken of het routinematig achterlaten van een subdurale drain na de evacuatie van een chronisch subduraal hematoom door middel van een boorgat voordelen biedt met betrekking tot de kans op een chirurgisch relevant recidief hematoom en de klinische uitkomst.

**Methoden:** Het betreft een gerandomiseerde gecontroleerde studie met een analyse volgens het intention-to-treatprincipe. De studie werd uitgevoerd van november 2004 tot en met november 2007 in een solitair neurochirurgisch centrum, Addenbrooke's Hospital te Cambridge. Er werden in totaal 269 patiënten geëvalueerd voor de studie, waarvan 108 patiënten werden gerandomiseerd tot drainage met achterlaten van een subdurale drain en 107 patiënten werden gerandomiseerd tot drainage zonder achterlaten van een drain. Na het stellen van de diagnose werden de patiënten bij voorkeur onder algehele anesthesie geopereerd.

Tijdens de neurochirurgische procedure werden 2 boorgaten (14 mm) met een tussenliggende afstand van 7 cm vervaardigd, waarna het subduraal hema-

toom door middel van ruim spoelen werd geëvacueerd. Pas na vaststelling dat een subdurale drain veilig kon worden achtergelaten, werden de patiënten gerandomiseerd. Indien van toepassing, werd de subdurale drain geconnecteerd aan een hevelend (niet-vacuüm) opvangzakje. Zes maanden na ontslag werd iedere patiënt geanalyseerd door middel van een standaardvragenlijst.

Op basis van het primaire eindpunt van de studie, een recidief chronisch subduraal hematoom met indicatie tot heroperatie, werd de studie na een interimanalyse voortijdig beëindigd, aangezien er reeds een significant verschil bestond in het voordeel van het achterlaten van een subdurale drain.

**Resultaten:** Een chirurgisch relevant recidief chronisch subduraal hematoom werd aangetoond bij 10 van de 108 patiënten (9,3%) met een subdurale drain, versus bij 26 van de 107 patiënten (24%) zonder een subdurale drain ( $p=0,003$ ; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,14-0,70). Na 6 maanden was de mortaliteit in de groep met subdurale drain 9 van de 105 patiënten (8,6%), versus 19 van de 105 patiënten (18,1%) in de groep zonder drain ( $p=0,042$ ; 95% BI 0,1-0,99). Het complicatiepercentage was gelijk in de groepen.

**Conclusie:** Het achterlaten van een subdurale drain na chirurgische evacuatie van een chronisch subduraal hematoom door middel van een boorgat leidt tot een lagere kans op een recidief hematoom en tot een lagere sterfte na 6 maanden.

## Commentaar:

Het chronisch subduraal hematoom is een veel voorkomende aandoening, met een algehele incidentie van 5 per 100.000 per jaar. In de oudere bevolkingsgroepen (70 jaar en ouder) is de incidentie veel hoger, tot wel 58 per 100.000 per jaar; hetgeen te denken geeft over de consequenties van de onvermijdelijke vergrijzing van de bevolking gedurende de komende decaden. Alhoewel het natuurlijke beloop van een chronisch subduraal hematoom gunstig kan zijn, wordt er in de dagelijkse praktijk bij de symptomatische vormen toch snel besloten tot een therapeutische strategie.

Van oudsher werd een craniotomie verricht om het hematoom inclusief het georganiseerde kapsel te verwijderen. Dit ging echter gepaard met een aanzienlijke morbiditeit. Bij een aangetoonde gelijkwaardige effectiviteit in vergelijking met de craniotomie, is de relatief simpele drainage van het chronisch subduraal hematoom via een boorgat snel in populariteit toegenomen en is dit inmiddels de therapie van eerste keuze. Betreffende de grootte van het boorgat is daarbij vast komen te staan dat een zogenoemde twistdrilmethode (diameter <5 mm) een hogere kans op een recidief draagt dan een standaard trepanatie, waarbij een groter boorgat wordt gemaakt (33 versus 12,1% recidief).

De discussie binnen de neurochirurgische beroeps-groep gaat echter al jaren over het al dan niet achterlaten van een subdurale drain. Met name het risico op beschadiging van de cerebrale cortex, dan wel het faciliteren van een infectie wordt genoemd als potentiële complicatie. Daarnaast is het ook van belang dat de drain geen negatieve druk mag veroorzaken in de subdurale ruimte, aangezien dit kan leiden tot epileptische insulden. Dit maakt dat het achterlaten van een subdurale drain geen standaardpraktijk is, alhoewel dit verschilt per land. Zo gaven de auteurs in een eerder artikel aan dat in Canada 81% van de operateurs een subdurale drain achterlaat na boorgatdrainage, versus 58% in het Verenigd Koninkrijk. Het onderhavige artikel maakt een eind aan de discussie en geeft een duidelijk positief antwoord op de vraag of een subdurale drain moet worden achtergelaten.

Bij de door de auteurs toegepaste operatieve techniek valt nog wel een kanttekening te maken: zo is er geen aantoonbaar voordeel van het draineren en spoelen van het hematoom via 2 boorgaten; het gebruik van 1 boorgat is in de ervaring minstens even effectief. Daarnaast wordt er geen goede reden gegeven waarom de auteurs een sterke voorkeur hebben voor een ingreep onder algehele anesthesie. Juist de beoogde oudere populatie heeft - gezien de kwetsbaarheid bij veelal bestaande comorbiditeit - baat bij een ingreep onder lokale anesthesie, hetgeen in de Nederlandse praktijk uitstekend wordt getolereerd. Ondanks deze puntjes van aandacht is dit artikel zonder meer een goede aanwinst voor de neurochirurgische praktijk.

## Het effect van rugzakken op de lumbale wervelkolom bij kinderen

**Bron:** Neuschwander TB, Cutrone J, Macias BR, Cutrone S, Murthy G, Chambers H, et al. *The effect of backpacks on the lumbar spine in children: a standing magnetic resonance imaging study.* Spine 2010;35:83-8.

**Door:** dhr. prof. dr. F. Van Calenbergh, neurochirurg te Leuven, België.

**Studie design:** Deze studie is een 'repeated measures' design om de respons van de lumbale wervelkolom op typische schoolrugzakken bij gezonde kinderen te meten. Het is de eerste keer dat metingen op de lumbale wervelkolom in deze context verricht werden door middel van een 'upright' MRI-scan.

**Doel:** Het doel van de studie is het meten van de respons van de lumbale wervelkolom op de belasting door typische schoolrugzakken bij gezonde kinderen. De hypothese was dat de belasting door een rugzak de compressie van de tussenwervelschijf en de lumbale kromming significant doet toenemen.

**Achtergrond:** Kinderen dragen vaak rugtassen met een gewicht van 10-22% van hun eigen lichaamsgewicht. Ondanks toenemende bezorgdheid bij ouders over de veiligheid, zijn er geen studies met beeldvorming die het effect van rugtassen op de wervelkolom van kinderen beschrijven.

**Methoden:** Drie jongens en 5 meisjes, leeftijd  $11 \pm 2$  jaar (gemiddelde  $\pm$  SD) ondergingen T2-gewogen sagittale en coronale MRI-scans van de lumbale wervelkolom in staande houding. De scans werden herhaald met rugzakken van 4, 8 en 12 kg, wat bij onze steekproef ongeveer overeenkwam met 10, 20, en 30% van het lichaamsgewicht. De belangrijkste uitkomstmaten waren compressie van de tussenwervelschijf, gedefinieerd als het hoogteverschil van de discus na en voor belasting, en lumbale asymmetrie, gedefinieerd als de coronale hoek van Cobb tussen de bovenste eindplaten van S1 en L1.

**Resultaten:** Toenemende belasting leidt tot een significante compressie van de discusshoogte gemeten in het mediane sagittale vlak ( $P < 0,05$ , repeated-measures variantieanalyse (ANOVA)). Lumbale asymmetrie was:  $2,23$  graden  $\pm 1,07$  graden in staande houding,  $5,46$  graden  $\pm 2,50$  graden met 4 kg,  $9,18$  graden  $\pm 2,25$  graden met 8 kg, en  $5,68$  graden  $\pm 1,76$  graden met 12 kg (gemiddelde  $\pm$  SD). Belasting door een rugtas deed de lumbale asymmetrie significant toenemen ( $P < 0,03$ , eenzijdige ANOVA). Vier van de 8 subjecten had een hoek van Cobb groter dan 10 graden tijdens een 8-kg belasting. Gebruikmakend van een visueel-analogue schaal om de pijn te scoren (0-geen pijn, 10-ergst denkbare pijn), rapporteerden de proefpersonen een significante toename in rugpijn geassocieerd met rugtassen van 4, 8 en 12 kg ( $P < 0,001$ , eenzijdige ANOVA).

**Conclusie:** Zware rugtassen zijn verantwoordelijk voor een significante rugpijn bij kinderen, wat gedeeltelijk verklaard zou kunnen worden door veranderingen in lumbale discusshoogte of kromming. Dit is de eerste 'upright' MRI-studie die verminderde discusshoogte en toegenomen lumbale kromming toont als gevolg van gewone rugtasgewichten bij kinderen.

### Commentaar:

De auteurs voerden een studie uit van de lumbale wervelkolom bij kinderen die een rugzak als schooltas gebruiken. Beeldvorming met een 'upright' MRI werd uitgevoerd bij kinderen tussen 9 en 14 jaar die tassen van 4, 8 en 12 kg droegen. Dit lijkt misschien veel, maar de rugzak van mijn dochter woog ook vaak 10 kg in de eerste 2 jaar van het middelbaar onderwijs, zodat het onderzoek niet alleen voor de Verenigde Staten, maar ook voor ons relevant is. De resultaten zijn van be-

lang voor alle ouders van schoolgaande kinderen. Zij bevestigen wat iedereen al lang kon vermoeden: het dragen van dergelijke zware tassen op de rug heeft wel degelijk effecten, niet alleen op de kromming van de wervelkolom, maar ook op de tussenwervelschijven en de subjectieve pijnervaring. Neurologen, neurochirurgen, kinderneurologen en orthopedisch chirurgen moeten in dat verband een actieve rol spelen in de preventie van deze klachten en ijveren voor het zo veel mogelijk beperken van zware schooltassen.

Ik heb het artikel ook geselecteerd omdat ik het onderzoek met 'upright' MRI onder de aandacht wil brengen. Heel wat neurologische klachten en symptomen treden op in staande houding en verbeteren wanneer de patiënt gaat liggen. Dit geldt heel duidelijk voor lumbale klachten, zoals ischi-as en neurogene claudicatio, maar ook voor hoofdpijn door intracraniale hypotensie. Beeldvorming bij deze patiënten wordt gewoonlijk verricht in liggende houding. De vraag kan gesteld worden in welke mate de pathologie onderschat wordt door de klassieke MRI. Een toestel voor 'upright' MRI is sinds een tiental jaar beschikbaar, maar voor zover mij bekend, nog niet in de Benelux. Na het lezen van dit artikel, heb ik wat meer opgezocht over dit onderwerp. Voor de toepassingen in de lumbale wervelkolom verwijs ik naar de uitgebreide bespreking van Alyas et al., waar heel duidelijke, soms spectaculaire illustraties van het klinisch belang van deze MRI-techniek worden getoond.<sup>1</sup> Voor craniale toepassingen is er slechts weinig gepubliceerd en lijkt het belang beperkter. Een interessante bevinding is deze van Schievink en Tourje, die geen significante positieveranderingen vonden bij patiënten met intracraniale hypotensie door cerebrospinaal vocht ('cerebrospinal fluid'; CSF)-lekkage.<sup>2</sup> 'Upright' MRI lijkt een techniek die in de toekomst een belangrijke diagnostische rol kan spelen bij het beoordelen van lumbale radicaire syndromen. Goede vergelijkende studies, die de bevindingen correleren met prognose en behandeling, moeten nog worden verricht. Voor sommige craniale aandoeningen, zoals hoofdpijnsyndromen, charimismvorming en orthostatische syncope, kan deze MRI-techniek mogelijk ook in geselecteerde gevallen iets bijbrengen.

1. Alyas F, Connell D, Saifuddin A. Upright positional MRI of the lumbar spine. Clin Radiol 2008;63:1035-48.

2. Schievink WJ, Tourje J. Upright MRI in spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. Headache 2007;47:1345-6.