

# Aspin: Neurochirurgisch Aspirine interventie prognostische studie; perioperatief continueren versus staken van aspirine in spinale chirurgie, een gerandomiseerde, non inferioriteitsstudie.

Gepubliceerd: 05-03-2021 Laatste bijgewerkt: 13-01-2025

Primaire uitkomstmaat: Bloedingscomplicaties Peroperatief bloedverlies Het peroperatief bloedverlies wordt vastgesteld door het bloedvolume in het zuigsysteem te meten en het gewicht van gebruikte gazen te wegen. De VIBe-schaal zal worden gebruikt om...

|                             |                                            |
|-----------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                            |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                            |
| <b>Type aandoening</b>      | Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON54741

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Aspin: Aspirine interventie studie

### Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
- Ruggenmerg- en zenuw wortelaandoeningen
- Embolieën en trombose

### Synoniemen aandoening

Bloeding, infarct.

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Haaglanden Medisch Centrum  
**Overige ondersteuning:** HMC Wetenschapsfonds

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Aspin, aspirine staken, Spinale chirurgie, Studie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Zie doel van het onderzoek.

### Secundaire uitkomstmaten

Zie doel van het onderzoek.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

De huidige richtlijn omtrent de veiligheid van het staken van trombocytaggregatieremmers is onvoldoende ondersteund voor patiënten die craniale en spinale neurochirurgie ondergaan. Hedendaags worden deze medicijnen voor neurochirurgische ingrepen gestaakt in verband met een mogelijkheid tot verhoogd bloedingsrisico. Het is onduidelijk of de bijdrage door dit medicijn te staken even groot is als het verhoogd risico op cardiale en neurologische trombo-embolische complicaties rondom een operatie. Om deze reden is een gerandomiseerde studie nodig.

Hart- en vaatziekten zorgen al voor de meeste overlijdens in de ontwikkelde landen en er wordt verwacht dat dit wereldwijd zal zijn. Tot hart- en vaatziekten worden hartinfarct, coronair ziekten en veneuze trombo-embolie gerekend. In de primaire en secundaire preventie hiervan spelen anti stollende medicijnen een sleutelrol, waarbij acetylsalicylzuur/carbasalaatcalcium (Ascal) het meest worden gebruikt. Specifiek voor Nederland wordt Ascal jaarlijks aan circa 230.000 patiënten voorgeschreven. Met de toename van hart- en vaatziekten wordt het gebruik van Ascal ook een groeiend probleem voor chirurgische interventies.

Hedendaags is er nog geen consensus of Ascal gestaakt moet worden voor een neurochirurgische ingreep. De POISE-2-trial van Devereaux et al. speelt hierin een grote rol, waarin wordt beschreven dat het continueren van Ascal geen vermindering gaf op het algemene risico op overlijden na een operatie, maar wel een tot een toename leidt op grote bloedingen.

Deze resultaten worden verder ondersteund door voornamelijk niet-gerandomiseerde studies. Een review en meta-analyse van Burger et al, tonen een verhoogde bloedingsrisico bij het continueren van Ascal binnen niet-cardiale chirurgie, zonder significante vermindering van overlijden of non-fatale infarcten. Een lage dosis Ascal leidt niet tot een verminderd risico op bloedingen of overige complicaties. Deze conclusie wordt ook getrokken in het review-artikel van Kiberd en Hall.

Verder wordt het \*aspirin withdrawal rebound effect\* als een farmacologisch fenomeen beschreven. Een proces van hyperactiviteit van bloedplaatjes na interruptie van Ascal. Ondanks dat hier weinig ondersteunende kennis voor bestaat, ondersteunt dit het beleid om eventueel Ascal peroperatief te continueren. Er staan meerdere gevallen beschreven uit meerdere velden die fatale trombo-embolische complicaties beschrijven na het staken van Ascal perioperatief. Er is weinig bekend over de farmacokinetische beschikbaarheid en functie van Ascal na het staken en herstarten hiervan. Een kleine studie van Alcock et al. toont in gezonde patienten geen ondersteunde bewijs voor deze theorie.

De voorgaande resultaten worden grotendeels tegengesproken door de studie van Oscarsson et al. Deze gerandomiseerde, geblindeerde, placebo-gecontroleerde studie onderzocht het risico op grote bloedingen en cardiale complicatie na het staken van Ascal. Deze studie toonde een significante reductie van 7.2% op cardiale complicaties en geen verschil op bloedingscomplicaties.

De voorgaande resultaten worden grotendeels tegengesproken door de studie van Oscarsson et al. Deze gerandomiseerde, geblindeerde, placebo-gecontroleerde studie onderzocht het risico op grote bloedingen en cardiale complicatie na het staken van Ascal. Deze studie toonde een significante reductie van 7.2% op cardiale complicaties en geen verschil op bloedingscomplicaties. Ook de gynaecologische CLASP-studie, een gerandomiseerde studie die de preventie en behandeling van pre-eclampsie bij zwangere vrouwen middels lage dosis Ascal bestudeerd, resulteerde niet in een toegenomen uteriene, placenta of foetale bloedingen in de studiegroep. Deze studies bevatten echter geen neurochirurgische patiënten, waardoor deze resultaten minder passend zijn te interpreteren binnen de neurochirurgie.

Een systematic review met een meta-analyse omtrent het veilig continueren van Ascal peri-operatief is uitgevoerd door onze onderzoeksgroep. Er werd alleen 3 niet-gerandomiseerde studies geïdentificeerd, tezamen samengesteld uit 370 patienten die cervicale, thoracale en lumbale ingrepen. Er werd geen significant verschil in gemiddeld peri-operatief bloedverlies gezien tussen de

groepen Ascal continueren danwel staken. Datzelfde bleek zo te zijn voor hart- en/of herseninfarcten en wondinfecties.

Naast het ontbrekend bewijs voor spinale neurochirurgie, is dit nog onduidelijker voor craniale neurochirurgie. Een vergelijkende studie van Rahman et al. vergeleek 83 patienten die een craniotomie ondergingen voor een hersentumor zonder dat het continueren van Ascal het perioperatieve complicaties het beloop compliceerde. Aanvullend vond een observationele studie van Palmer et al ook geen bewijs voor toegenomen post-operatieve bloedingen. In geval van een cerebrale aneurysma, wordt Ascal juist aangeraden bij ongeruptureerde aneurysmata ter preventie van een ruptuur door de anti-inflammatoire werking. In geruptureerde aneurysmata met subarachnoïdale bloedingen heeft het continueren danwel discontinueren van Ascal niet geleid tot verschillen in het bloedingsrisico, bloeding gerelateerde complicaties of preventie tegen secundaire cerebrale ischemie ten gevolge van vasospasme.

Concluderend is er een gebrek aan studies met betrekking tot de veiligheid van het continueren van Ascal peri-operatief bij craniale of spinale neurochirurgie. Het beschikbare bewijs is van lage methodologische kwaliteit. De huidige hypothese is dat het risico op potentiële bloedingscomplicaties in craniale en spinale ingrepen hoge risico's met zich meebrengt. Vooral in de craniale neurochirurgie kan een bloeding een catastrofaal resultaat met zich meebrengen door de afgesloten ruimte rondom de hersenen en kwetsbaarheid van het hersenweefsel. In de huidige praktijk wordt geadviseerd Ascal te staken 5 tot 7 dagen pre-operatief. Er is geen klinisch bewijs hiervoor. Daarom is ons voorstel om een gerandomiseerde studie uit te voeren om het staken danwel continueren van Ascal te vergelijken.

## **Doel van het onderzoek**

Primaire uitkomstmaat: Bloedingscomplicaties

Peroperatief bloedverlies

Het peroperatief bloedverlies wordt vastgesteld door het bloedvolume in het zuigsysteem te meten en het gewicht van gebruikte gazen te wegen. De VIBe-schaal zal worden gebruikt om het wondbed en peroperatief bloedverlies te objectiveren. Alle patienten ontvangen een vacuum drainage systeem om, tot 24 uur postoperatief, het bloedverlies te kunnen meten. Bloedverlies wordt vermeld in het elektronische patientendossier (EPD).

Bloeding-gerelateerde complicaties

Bloeding gerelateerde complicaties bestaan uit peroperatieve bloedingen en postoperatieve subcutane, epidurale en subdurale hematomen. Bloeding gerelateerde complicaties die resulteren in een verlengde opnameduur of een invasieve/non-invasieve behandeling behoeftigen worden in het EPD vastgelegd. Ook de complicaties vastgesteld bij het poliklinisch vervolg zullen worden vastgelegd. Ook kunnen bloeding gerelateerde complicaties leiden tot indirecte

complicaties zoals een wondinfectie. Om deze reden zullen alle complicaties binnen de eerste 30 dagen post-operatief vastgelegd worden en vergeleken worden tussen de groepen.

#### Indicatie tot heroperatie

De incidentie van postoperatieve complicaties binnen 30 dagen wordt vastgelegd in het EPD, deze worden ook vastgelegd bij het poliklinisch vervolg. In het geval dat een postoperatieve bloeding leidt tot neurologische uitval ten gevolge van compressie op zenuwweefsel bestaat er een indicatie voor spoedige evacuatie. Ook suboptimale decompressie bij de initiële operatie wordt meegenomen als complicatie en gezien als een indicatie voor een heroperatie. Deze complicaties worden allen vastgelegd binnen de 30 dagen post-operatieve fase.

#### Noodzaak tot autologe en allogene transfusie

Overmatig bloedverlies kan een allogene bloedtransfusie noodzakelijk maken. Dit wordt vastgelegd in het EPD.

Autologe bloedtransfusie wordt alleen toegepast bij patienten die grote chirurgische ingrepen ondergaan, waarbij fors bloedverlies wordt verwacht. Op basis van het oordeel van de chirurg of anesthesioloog wordt een \*cell-saver\*-systeem ingezet, wat autologe bloedtransfusie mogelijk maakt. Het bloed wat door dit systeem wordt opgevangen wordt meegerekend in het perioperatief bloedverlies. Mocht er fors bloedverlies zijn en patient het bloed terug moet krijgen, wordt dit vastgelegd in het EPD.

#### Secundaire uitkomstmaat: Optreden van cardiovasculaire en neurovasculaire complicaties

Alle complicaties binnen de 30 dagen post-operatieve fase worden vastgelegd. De incidentie van cardiovasculaire of neurovasculaire complicaties worden vastgelegd om te vergelijken tussen de controle- en studiegroep. Dit zijn de complicaties gedurende de klinische opname tot het poliklinische vervolg 6-12 weken na de operatie. Alle complicaties worden gestandaardiseerd vastgelegd volgens de Clavien-Dindo classificatie (Tabel 1).

#### Tabel 1 Gradering van complicaties volgens Clavien-Dindo

##### Gradering Beschrijving

1A Herstel na niet-invasieve behandeling (bijvoorbeeld door medicatie/fyiotherapie)

1B Herstel na invasieve behandeling (behalve een operatie of Intensive-care behandeling)

2 Herstel na (her)operatie of behandeling op de Intensive care

3A Complicatie blijft bestaan na behandeling

3B Complicatie leidt tot permanent functieverlies of invaliditeit

4 Overlijden

## Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, noninferioriteitsstudie met twee parallele groepen. Patienten die spinale chirurgie ondergaan en Ascal gebruiken, worden willekeurig toegewezen tot de groep perioperatief continueren of perioperatief staken en herstarten van Ascal. Perioperatief bloedverlies, bloedingsgerelateerde complicaties, indicatie voor heroperaties tezamen met cardiovasculaire en/of neurovasculaire complicaties binnen de eerste 30 dagen postoperatief worden vastgelegd en vergeleken tussen de studiegroepen. Alle patienten van 18 jaar en ouder die worden verwezen voor een electieve spinale ingreep zijn geschikt voor de studie. Deelnemende centra zijn:

- Haaglanden medische centrum
- Hagaziekenhuis
- Spaarne Gasthuis Haarlem
- Alrijne ziekenhuis Leiderdorp

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De interventiegroep continueert het gebruik van Ascal perioperatief.

### **Inschatting van belasting en risico**

Zie doel van het onderzoek.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Haaglanden Medisch Centrum

Lijnbaan 32  
Den Haag 2512 VA  
NL

### **Wetenschappelijk**

Haaglanden Medisch Centrum

Lijnbaan 32  
Den Haag 2512 VA  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Electieve spinale chirurgie

Pre-operatief gebruik van aspirine-achtigen ter antistolling.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Spinale oncologie

Operatie opgedeeld in delen met een duur langer dan een dag.

Patienten met pre-existente coagulopathie.

Patienten met overige antitrombotica of trombocytaggregatieremmers anders dan aspirine-achtigen.

Patienten met een absolute contra-indicatie voor het staken van aspirine-achtigen (zoals een coronaire stenting korter dan een jaar geleden).

Patient jonger dan 18 jaar.

Spoedingrepen.

Wilsonbekwame patient, bijvoorbeeld ernstige cognitive ziekte of psychiatrische ziekte.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

Type: Interventie onderzoek

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |

**Doel:** Preventie

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 25-01-2022            |
| Aantal proefpersonen:   | 554                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                                     |
|---------------------|-------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 05-03-2021                          |
| Soort:              | Eerste indiening                    |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |
|                     | metc-ldd@lumc.nl                    |

|                     |                                     |
|---------------------|-------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 22-12-2021                          |
| Soort:              | Amendement                          |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |
|                     | metc-ldd@lumc.nl                    |

|                     |                                     |
|---------------------|-------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 26-01-2022                          |
| Soort:              | Amendement                          |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |
|                     | metc-ldd@lumc.nl                    |

|                 |            |
|-----------------|------------|
| Goedgekeurd WMO |            |
| Datum:          | 04-07-2022 |
| Soort:          | Amendement |

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 13-07-2023  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 20747  
Bron: NTR  
Titel:

### In overige registers

| Register | ID             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL71200.058.20 |
| OMON     | NL-OMON20747   |