

## STAND VAN ZAKEN

# Acetylsalicylzuur en kanker

## AANWIJZINGEN VOOR EEN PREVENTIEF EFFECT

Annemijn M. Algra en J.W.R. (Hans) Nortier

**Door de toegenomen levensverwachting neemt het aantal nieuwe patiënten met kanker toe; dit maakt effectieve en goedkope manieren om kanker te voorkomen noodzakelijk.**

**Het concept 'chemopreventie' betreft het profylactisch gebruik van medicatie om kanker te voorkomen.**

**Door analyse van gegevens uit trials met acetylsalicylzuur die waren opgezet om de effecten op vaatziekten te onderzoeken, kon een beschermend effect van acetylsalicylzuur op kankerincidentie en -mortaliteit worden aangetoond.**

**De vasculaire voor- en nadelen van acetylsalicylzuur zijn alleen op de korte termijn klinisch relevant. De gunstige effecten van acetylsalicylzuur op kanker worden pas na 3 jaar zichtbaar.**

**Acetylsalicylzuur werkt waarschijnlijk preventief tegen metastasering.**

**Deze bevindingen uit gerandomiseerd onderzoek komen overeen met resultaten uit methodologisch goed opgezet observationeel onderzoek.**

**Primaire preventie van vaatziekten met acetylsalicylzuur is alleen bij bepaalde risicogroepen kosteneffectief gebleken. In toekomstige kosten-batenanalyses moet het gunstige effect van acetylsalicylzuur op kanker meegewogen worden.**

In 2010 stierven in Nederland 42.600 mensen aan kanker, ongeveer 1100 meer dan in 2009. Ook waren er meer nieuwe kankerpatiënten in de afgelopen 10 jaar: 95.500 in 2010 versus 70.300 in 2000.<sup>1</sup> Door de toegenomen levensverwachting en verandering van leefgewoonten zal deze stijging zich voortzetten. Dit maakt effectieve en goedkope manieren om kanker te voorkomen dringend noodzakelijk.

Periodiek screenen vanaf een bepaalde leeftijd vormt voor sommige vormen van kanker een kosteneffectieve strategie.<sup>2</sup> Daarnaast kan een gezonde leefstijl het risico op kanker sterk reduceren, maar dit vergt wel de nodige inzet. Zou het niet prettig zijn als er een pil bestond die kanker kan voorkomen? Dit concept wordt chemopreventie genoemd. Hier lijkt acetylsalicylzuur een kandidaat met toekomstperspectieven.

In dit artikel bespreken wij de stand van zaken in de bewijsvoering voor chemopreventie met acetylsalicylzuur naar aanleiding van 3 recente artikelen en een commentaar hierop in *The Lancet* en *The Lancet Oncology*.<sup>3-6</sup> De adviezen in vasculaire richtlijnen hielden tot op heden alleen rekening met de vasculaire voor- en nadelen van acetylsalicylzuurgebruik. De toonaangevende richtlijnen van het American College of Chest Physicians (ACCP)

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Afd. Klinische Epidemiologie: A.M. Algra, BSc, medisch student.

Afd. Klinische Oncologie: prof.dr. J.W.R. Nortier, internist-oncoloog.

Contactpersoon: A.M. Algra, BSc

(annechien.algra@cneuro.ox.ac.uk).

wegen inmiddels ook de effecten van acetylsalicylzuur op kankermortaliteit mee, al wordt de kwaliteit van het bewijs nog als ‘matig’ (graad 2B) gewaardeerd.<sup>7,8</sup> De vraag is of we inderdaad zover zijn dat vasculaire richtlijnen uitgebreid moeten worden met een weging van de effecten van acetylsalicylzuur op het voorkómen van kanker.

## ACETYLSALICYLZUUR

Acetylsalicylzuur werd in 1897 voor het eerst gesynthetiseerd door Felix Hoffmann en door Bayer op de markt gebracht als ‘Aspirine’. Destijds werd al beweerd dat acetylsalicylzuur ingezet kon worden bij vele ziekten.

### VASCULAIRE UITKOMSTEN

Inmiddels weten we dat het gunstige effect van acetylsalicylzuur op vasculaire uitkomsten voornamelijk toe te schrijven valt aan de acetylering van cyclooxygenase(COX)-1, hetgeen leidt tot remming van tromboxaan A<sub>2</sub>. Bij primaire preventie zijn de effecten van acetylsalicylzuur op het voorkómen van vaatziekten

bescheiden, met een absolute risicoreductie van 0,07% per jaar en een relatief risico van 0,88 (95%-BI: 0,82-0,94).<sup>9</sup> Bij secundaire preventie zijn de effecten groter, met een jaarlijkse risicoreductie van 0,29% en een relatief risico van 0,81 (95%-BI: 0,75-0,87).<sup>9</sup>

### BLOEDINGSRISICO

Naast de vasculaire voordelen van acetylsalicylzuur is het veiligheidsprofiel vaak meegewogen.<sup>10</sup> De frequentst gerapporteerde ernstige bijwerking betreft gastro-intestinale bloedingen. Het risico hierop is sterk leeftijdsafhankelijk.<sup>10</sup> In een recente meta-analyse van 35 acetylsalicylzuur-trials (75-325 mg per dag) werd een hazard ratio (HR) van 1,55 gerapporteerd (95%BI: 1,27-1,90) voor ernstige gastro-intestinale bloedingen vergeleken met placebo.<sup>11</sup> Dit risico was lager bij patiënten die gelijktijdig met acetylsalicylzuur een maagbeschermer gebruikten.<sup>11</sup> Vergeleken met het risico op gastro-intestinale bloedingen is het risico op intracraniale bloedingen relatief klein, maar gezien de ernstige gevolgen weegt dit zwaar in de balans van voor- en nadelen van acetylsalicylzuurgebruik.<sup>12</sup>

**TABEL** Aanbevelingen voor het gebruik van acetylsalicylzuur als primaire preventie van vaatziekten, gebaseerd op een kosten-effectiviteitsanalyse waarin alleen de vasculaire effecten van aspirine werden meegewogen<sup>14</sup>

leeftijd en risico	vrouwen			mannen		
	10-jaarsrisico* %	€ per QALY	acetylsalicylzuur aanbevolent†	10-jaarsrisico* %	€ per QALY	acetylsalicylzuur aanbevolent†
<b>40-49 jaar</b>						
gemiddeld risico	1%	nvt	nee	4%	ntv	nee
2 × verhoogd risico	3%	nvt	nee	7%	165.000	nee
5 × verhoogd risico	7%	ntv	nee	18%	25.000	nee
<b>50-59 jaar</b>						
gemiddeld risico	3%	ntv	nee	8%	99.000	nee
2 × verhoogd risico	6%	ntv	nee	15%	27.000	nee
5 × verhoogd risico	15%	137.000	nee	34%	6000	ja
<b>60-69 jaar</b>						
gemiddeld risico	8%	447.000	nee	14%	28.000	nee
2 × verhoogd risico	15%	51.000	nee	26%	11.000	ja
5 × verhoogd risico	34%	3000	ja	53%	4000	ja
<b>70-79 jaar</b>						
gemiddeld risico	16%	31.000	nee	20%	15.000	ja
2 × verhoogd risico	30%	7000	ja	35%	7000	ja
5 × verhoogd risico	60%	-4000	ja	66%	3000	ja

ICER = ‘incremental cost-effectiveness ratio’ (incrementele kosten-effectiviteitsratio); QALY = ‘quality adjusted life years (voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren)'; nvt = niet van toepassing, aangezien er hier geen winst in QALY's te behalen viel.

\* 10-jaarsrisico op een vasculaire gebeurtenis: myocardinfarct (fataal en niet-fataal), herseninfarct of hersenbloeding.

† Bij deze aanbeveling is uitgegaan van een drempelwaarde van €20.000 per QALY.

## BALANS BIJ PRIMAIRE PREVENTIE

In tegenstelling tot de secundaire preventie van vaatziekten, waar acetylsalicylzuur kosteneffectief is gebleken, wegen bij primaire preventie de gunstige effecten op vasculaire uitkomsten niet bij iedereen op tegen de nadelen. Op dit moment beveelt de Nederlandse CBO-richtlijn 'Cardiovasculair risicomanagement' daarom alleen acetylsalicylzuur aan bij patiënten die een klinische vaatziekte hebben doorgemaakt.<sup>13</sup> De tabel illustreert wat de aanbevelingen zijn als we alleen naar vasculaire uitkomsten kijken, uitgaande van €20.000 per QALY.<sup>14</sup>

De ACCP-richtlijnen wegen inmiddels zowel cardiovasculaire uitkomsten als kankermortaliteit mee. Hoewel de kwaliteit van het bewijs voor een effect op de kankermortaliteit als 'matig' wordt gewaardeerd (niveau 2B, dat zijn niet-gerandomiseerde, gecontroleerde prospectieve klinische studies), komen personen ouder dan 50 jaar nu wel in aanmerking voor preventieve behandeling met acetylsalicylzuur, mits ze niet huiverig zijn om daarmee te beginnen.<sup>7,8</sup> De vraag is of dit advies terecht is. Belangrijk bij deze afweging is de mate en kwaliteit van het bewijs, en welke kosten per QALY acceptabel zijn in Nederland.

## KANKER

Het werkingsmechanisme van acetylsalicylzuur bij de preventie van hart- en vaatziekten is bekend, maar de anticarcinogene mechanismen van acetylsalicylzuur zijn minder duidelijk.

### CARCINOGENESE

Carcinogenese is een complex proces dat verschillend verloopt voor verschillende tumoren; daarbij kunnen chemische, fysische en biologische noxen betrokken zijn. Bovendien spelen genetische en epigenetische eigenschappen een belangrijke modulerende rol.<sup>15</sup> Processen die tumorprogressie mogelijk maken zijn onder meer remming van apoptose, immunosuppressie en stimulatie van angiogenese. Door infiltratief groeigedrag kunnen tumorcellen metastaseren, waarbij epitheliale-mesenchymale transitie belangrijk is.<sup>16</sup> De prognose van een tumor wordt in hoge mate bepaald door de aanwezigheid van metastasen op het moment van diagnose.

### CHEMOPREVENTIE MET ACETYLSALICYLZUUR

Het anticarcinogene werkingsmechanisme van acetylsalicylzuur berust grotendeels op de remming van de cyclo-oxygenase-enzymen; met name de productie van prostaglandine PGE<sub>2</sub> door COX-2 speelt een belangrijke rol bij de carcinogenese.<sup>12</sup> Daarnaast grijpt acetylsalicylzuur in op andere processen, zoals de modulatie van transcriptiefactoren als 'nuclear factor' κB (NF-κB),

reductie van microsatelliet-instabiliteit en toename van apoptose in tumorcellen.<sup>12</sup>

De meeste van deze veronderstelde mechanismen zijn echter gebaseerd op resultaten van in-vitro-onderzoek met hoge doseringen acetylsalicylzuur. Zij vormen bovendien geen verklaring voor de bevinding dat dagelijks een lage dosering acetylsalicylzuur (75-160 mg) voldoende blijkt in de preventie van kanker. Een hypothese die dit mogelijk wel verklaart is de veronderstelling dat kanker en atherosclerose ziektemechanismen delen, namelijk trombocytactivatie als reactie op epitheliale of endotheliale schade, en dat acetylsalicylzuur dit proces remt door de permanente inactivering van COX-1 in trombocyten.<sup>17</sup> Ook komt er steeds meer bewijs dat geactiveerde trombocyten een cruciale rol vervullen bij het ontstaan van metastasen, door afgifte van verschillende mediators, waaronder COX-2.<sup>17</sup>

## NIEUWE INZICHTEN ASPIRINE EN KANKER

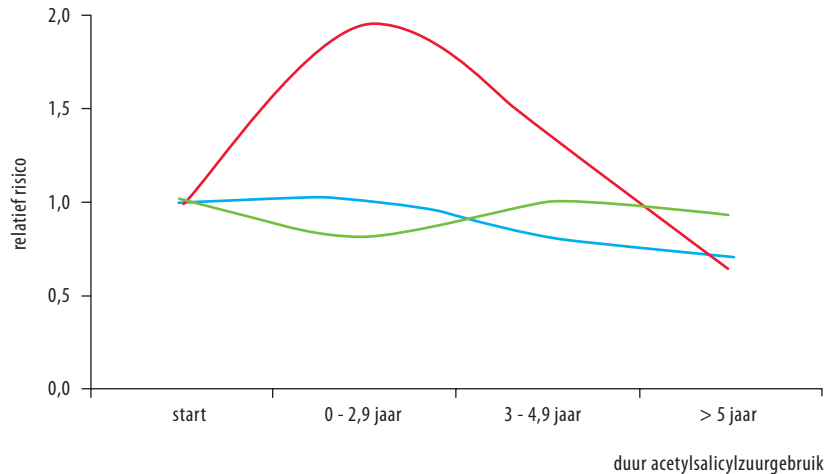
### GERANDOMISEERD BEWIJS: 'EEN TWEDE KEER KIJKEN'

Ruim 40 jaar geleden werd in dierstudies voor het eerst gesuggereerd dat acetylsalicylzuur metastasering tegen kon gaan.<sup>18</sup> In 1988 werd in een patiënt-controlestudie aangetoond dat acetylsalicylzuur het risico op colorectale kanker met bijna de helft kon reduceren.<sup>19</sup> Veel observationeel onderzoek volgde, maar voordat het als standaardtherapie ter preventie van colorectale kanker geadviseerd zou kunnen worden 'moet er eerst bewijs uit gerandomiseerd onderzoek komen', zo luidde de conclusie van een adviesgroep in 2009.<sup>20</sup>

In Oxford werd deze conclusie door Rothwell en collegae aangegrepen, niet om nieuwe trials op te zetten en vervolgens minstens 10 jaar te wachten op resultaten, maar om terug te kijken naar trials met acetylsalicylzuur die oorspronkelijk voor hart- en vaatziekten werden uitgevoerd. Dankzij kanker- en doodsoorzaakregistraties werden in deze trials naast vasculaire uitkomsten ook gegevens over kanker op een nauwkeurige manier verzameld, geblindeerd voor behandelallocatie.

### LAGERE INCIDENTIE COLORECTALE KANKER

Door naar de langetermijnresultaten van 5 gerandomiseerde onderzoeken te kijken, vond Rothwell dat dagelijks acetylsalicylzuurgebruik – onafhankelijk van de dosis – de incidentie van colorectale kanker met een kwart reduceerde (HR: 0,75; 95%-BI: 0,56-0,97) en de mortaliteit ten gevolge van colorectale kanker met bijna 40% (HR: 0,61; 95%-BI: 0,43-0,87). Dit stemt overeen met absolute risicoreducties in het 20-jaarsrisico van 1,21% (95%-BI: 0,19-2,22) voor het optreden van colorectale kanker en 1,36% (95%-BI: 0,44-2,28) voor sterfte ten gevolge van colorectale kanker.<sup>21</sup>



**FIGUUR** Het effect van een lage dosering acetylsalicylzuur (75-160 mg per dag) op het risico op kanker (—), ernstige hart- en vaatziekten (—) en interne bloedingen (—) (ontleend aan een elders gepubliceerde figuur).<sup>23</sup>

#### AFNAME KANKERSTERFTE

Vervolgens toonde de onderzoeksgroep uit Oxford aan, door individuele patiëntendata van 8 trials te analyseren, dat dagelijks acetylsalicylzuurgebruik – ongeacht de dosis – het langetermijnrisico op kankersterfte met een vijfde reduceerde (HR: 0,79; 95%-BI: 0,68-0,92).<sup>22</sup> Met andere woorden, in de acetylsalicylzuurgroep overleed 1 op de 43 deelnemers aan kanker tijdens de trialperiode, tegenover 1 op de 33 in de controlegroep.

Recent kwamen deze onderzoeken met nog meer bewijs.<sup>3-6</sup> In 34 trials (69.224 deelnemers) reduceerde acetylsalicylzuur kankersterfte met 15% (OR: 0,85; 95%-BI: 0,76-0,96; 562 sterfgevallen in de acetylsalicylzuurgroep vs. 664 in de controlegroep). Dit risico nam verder af na ten minste 5 jaar follow-up (OR: 0,63; 95%-BI: 0,49-0,82; 92 sterfgevallen in de acetylsalicylzuurgroep vs. 145 in de controlegroep).<sup>3</sup> In 6 trials met acetylsalicylzuur (75-160 mg per dag) als primaire preventie werd vervolgens gekeken hoe de effecten van acetylsalicylzuur op vasculaire en niet-vasculaire uitkomsten zich ontwikkelden.<sup>3</sup> De vasculaire voor- én nadelen bleken alleen klinisch relevant op de korte termijn (< 3 jaar), terwijl de gunstige effecten van acetylsalicylzuur op kanker pas na 3 jaar zichtbaar werden (figuur).<sup>3,23</sup>

#### VERKLARINGEN VOOR HET EFFECT

Voor personen die acetylsalicylzuur tolereren lijkt dit middel op de lange termijn dus minder schadelijk dan gedacht en tevens van waarde bij kankerpreventie. Een mogelijke verklaring voor dit patroon is dat de kwetsbaarste patiënten acetylsalicylzuur vroegtijdig stopten door bijwerkingen. Het verschil in kankerincidentie tus-

sen de controlegroepen en groepen die acetylsalicylzuur gebruikten bleef echter statistisch significant in de 'on-treatment'-analyse (dit is een analyse waarin patiënten meetellen zolang zij de onderzoeksmedicatie gebruiken). Daarom vallen de resultaten niet simpelweg toe te schrijven aan het staken van de acetylsalicylzuurbehandeling door een bepaalde subgroep.

De bevinding dat acetylsalicylzuur de incidentie van kanker pas na een latentieperiode van 3 jaar reduceert, pleit bovendien tegen de verklaring dat het vroegtijdig ontdekken van tumoren door onderzoek naar bijwerkingen in de acetylsalicylzuurgroep verantwoordelijk is voor de waargenomen afname in kankermortaliteit.

In de gegevens van 5 gerandomiseerde trials werd vervolgens in detail gekeken naar de tumorstadia, om te onderzoeken of een mogelijk effect van acetylsalicylzuur op metastasen de reductie in kankermortaliteit zou kunnen verklaren.<sup>4</sup> Gedurende deze trials en na afloop ervan werden gedetailleerde gegevens over de diagnose en stadiëring verkregen. Bij 20% van de patiënten met kanker was de metastase-status onduidelijk, maar deze onzekerheid beïnvloedde de uitkomsten niet. Of de patiënten met een onduidelijke metastase-status werden meegerekend als 'gemetastaseerd' of niet, de resultaten bleven hetzelfde. Dagelijks acetylsalicylzuurgebruik reduceerde het risico op metastasen op het moment van de diagnose 'kanker' met ruim een derde (HR: 0,64; 95%-BI: 0,48-0,84); in absolute termen presenteerde in de acetylsalicylzuurgroep 1 op de 659 deelnemers zich met metastasen, tegenover 1 op de 405 in de controlegroep. Ook nadat de diagnose 'kanker' was gesteld reduceerde acetylsalicylzuur het risico op metastasering.<sup>4</sup> Dit laatste biedt per-

spectief voor acetylsalicylzuur als adjuvante therapie, hetgeen eerder werd gesuggereerd in een aantal observationele studies.<sup>24,25</sup> Dit zal bevestigd moeten worden in trials bij patiënten met kanker (NCT00565708, NCT01058902).

#### OBSERVATIONEEL BEWIJS: 'NAUWKEURIG KIJKEN'

Aangezien er vooral mannen deelnamen aan de vasculaire acetylsalicylzuur-trials, kon er weinig worden geconcludeerd over een effect van acetylsalicylzuur op vormen van kanker die alleen bij vrouwen voorkomen. Door het systematisch vergelijken van gerandomiseerde en observationele onderzoeken konden er nieuwe inzichten worden verkregen.<sup>5</sup>

Uit de langetermijnresultaten van de acetylsalicylzuur-trials weten we dat het effect van acetylsalicylzuur op kanker niet op de korte termijn zichtbaar wordt en dat frequent gebruik van het middel noodzakelijk is. Het waren dan ook verschillen tussen studies in de definitie en stratificatie van acetylsalicylzuurgebruik die grotendeels verklaarden waarom de resultaten van veel cohortonderzoeken minder goed overeenkwamen met de trialresultaten dan de resultaten van patiënt-controleonderzoeken.

Na het stratificeren van deelnemers aan patiënt-controleonderzoeken naar duur, frequentie en dosis van acetylsalicylzuurgebruik en naar het tumortype en -stadium bleken de effecten van acetylsalicylzuur het duidelijkst bij dagelijks en langdurig gebruik ( $\geq 5$  jaar) en bij gastro-intestinale tumoren en adenocarcinomen buiten de tractus digestivus. Ook in deze meta-analyse bleek dat acetylsalicylzuur een beschermend effect op metastasering had. Voor borstkanker werd in 12 patiënt-controleonderzoeken een reductie van het risico op metastasering met een vijfde gevonden (OR: 0,81; 95%-BI: 0,72-0,93). Bovendien bleken de nadelen die gewoonlijk aan patiënt-controleonderzoek kleven, zoals selectiebias, in deze setting minder problematisch. Dit biedt perspectief voor resultaten uit toekomstig patiënt-controleonderzoek.<sup>5</sup>

#### RICHTLIJNEN

Nu er door retrospectieve analyse van vasculaire acetylsalicylzuur-trials ook bewijs uit gerandomiseerd onderzoek is geleverd voor een beschermend effect van acetylsalicylzuur tegen kanker, is de vraag of dit doorslaggevend zal zijn bij het aanpassen van de vasculaire richtlijnen naar een breder indicatiegebied. Het lijkt erop dat de mate en kwaliteit van het bewijs ruim voldoende is, al bestaan er nog onzekerheden wat betreft dosis, frequentie (dagelijks of om de dag) en de leeftijd waarop het gebruik van acetylsalicylzuur moet starten.<sup>6</sup> Wat nu eerst uitgezocht moet worden, is voor wie de balans van ongunstig naar gunstig omslaat bij gebruik van acetylsalicylzuur, en of grootschalige primaire preventie van

- Chemopreventie met acetylsalicylzuur vormt een effectieve strategie om sommige vormen van kanker te voorkomen.
- Het anticarcinogene werkingsmechanisme van acetylsalicylzuur berust deels op de remming van cyclo-oxygenase(COX)-2 en prostaglandines
- Daarnaast lijkt de permanente inactivering van COX-1 in trombocyten ook een belangrijke rol te spelen in de preventie van kanker en metastasering.
- Acetylsalicylzuur reduceert zowel het aantal nieuwe kankergevallen als de sterfte ten gevolge van kanker.
- Het beschermende effect van acetylsalicylzuur tegen kanker openbaart zich pas na minstens 3 jaar gebruik.

hart- en vaatziekten en kanker met dit middel nu wél kosteneffectief is (zie tabel 1).<sup>14</sup>

De ACCP-richtlijnen adviseren inmiddels acetylsalicylzuur voor personen ouder dan 50 jaar.<sup>7,8</sup> In tegenstelling met dit advies werd in een recente meta-analyse van vasculaire acetylsalicylzuur-trials geconcludeerd dat de tijd daar nog niet rijp voor is.<sup>26</sup> In die meta-analyse werd het langetermijneffect van acetylsalicylzuur op kanker echter gemist, doordat er niet gestratificeerd was voor de frequentie en de duur van het acetylsalicylzuurgebruik, en voor duur van de trials zelf. 'Nauwkeurig kijken' zou in de toekomst wel eens de doorslag kunnen geven.

#### CONCLUSIE

Acetylsalicylzuur en de preventie van kanker: het wordt tijd hier serieus over na te gaan denken. Een uitvoerige kosten-batenanalyse waarin de effecten van acetylsalicylzuur op zowel vasculaire als niet-vasculaire uitkomsten worden meegewogen – inclusief korte- en langetermijneffecten – vormt een logische volgende stap in de bewijsvoering. In de tussentijd lijken de gunstige effecten van acetylsalicylzuur bij de preventie van kanker en metastasen de balans voor personen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten of kanker te doen omslaan naar grotere voordelen dan nadelen. Toch zullen maatregelen als stoppen met roken en leefstijladviezen, zoals gewichtsreductie en matig alcoholgebruik, voorrang behouden op het gebruik van acetylsalicylzuur.

Prof.dr. A. Algra (LUMC, Leiden en Julius Centrum, Utrecht) heeft dit manuscript kritisch beoordeeld.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 24 januari 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5189

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK](http://WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK)**

## LITERATUUR

- 1 <http://cijfersoverkanker.nl/kerncijfers-over-kanker-49.html>, geraadpleegd op 24 december 2012.
- 2 Verbeek AL, van Dijk JA, Kiemeneij LA, Broeders MJ. Verantwoord screenen op kanker. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2011;155:A3934.
- 3 Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet.* 2012;379:1602-12.
- 4 Rothwell PM, Wilson M, Price JF, Belch JF, Meade TW, Mehta Z. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet.* 2012;379:1591-601.
- 5 Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol.* 2012;13:518-27.
- 6 Chan AT, Cook NR. Are we ready to recommend aspirin for cancer prevention? *Lancet.* 2012;379:1569-71.
- 7 Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(suppl):e637S-68S.
- 8 Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JL. Antiplatelet drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(suppl):e89S-119S.
- 9 Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1849-60.
- 10 Thiagarajan P, Jankowski JA. Aspirin and NSAIDs; benefits and harms for the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26:197-206.
- 11 Lanas A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:762-8.
- 12 Chan AT, Arber N, Burn J, et al. Aspirin in the chemoprevention of colorectal neoplasia: an overview. *Cancer Prev Res (Phila).* 2012;5:164-78.
- 13 Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. Herziening 2011. Utrecht: NHG; 2011.
- 14 Algra A, Greving JP. Aspirin in primary prevention: sex and baseline risk matter. *Lancet.* 2009;373:1821-2.
- 15 Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:1148-59.
- 16 Klymkowsky MW, Savagner P. Epithelial-mesenchymal transition: a cancer researcher's conceptual friend and foe. *Am J Pathol.* 2009;174:1588-93.
- 17 Thun MJ, Jacobs EJ, Patrono C. The role of aspirin in cancer prevention. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9:259-67.
- 18 Gasic GJ, Gasic TB, Stewart CC. Antimetastatic effects associated with platelet reduction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1968;61:46-52.
- 19 Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Res.* 1988;48:4399-404.
- 20 Cuzick J, Otto F, Baron JA, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol.* 2009;10:501-7.
- 21 Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1741-50.
- 22 Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2011;377:31-41.
- 23 Harris J. Aspirin and cancer - the picture becomes clearer. *Science Update Blog, Cancer Research United Kingdom.* <http://scienceblog.cancerresearchuk.org/2012/03/21/aspirin-and-cancer-the-picture-becomes-clearer/>, geraadpleegd 24 december 2012.
- 24 Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. *JAMA.* 2009;302:649-58.
- 25 Bastiaannet E, Sampieri K, Dekkers OM, et al. Use of aspirin postdiagnosis improves survival for colon cancer patients. *Br J Cancer.* 2012;106:1564-70.
- 26 Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012;172:209-16.