

UNA PLACCA CAROTIDEA DEL 30-40% RICHIEDE SEMPRE L'ANTIAGGREGAZIONE?

P. Faggiano^o, N. Gaibazzi, G. Faden[^], F. Guidetti^o*

^o U.O. Cardiologia, Spedali Civili e Università degli Studi, Brescia.

* Cardiologia Non Invasiva, Ospedale Maggiore e
Università degli Studi di Parma.

[^] U.O. Cardiologia, Fondazione Poliambulanza, Brescia.

Negli ultimi decenni si è assistito ad un progressivo calo della mortalità per malattia cardiovascolare (CVD) e per malattia coronarica (CHD); tale riduzione ha superato il 30% negli anni compresi tra il periodo 1985-1989 ed il periodo 2000-2004^{1,2}.

Questo trend positivo è stato per lo più imputato al miglioramento nella gestione della fase acuta e all'applicazione delle strategie di prevenzione primaria della CVD³. Ciò nonostante, la CVD è ancora oggi una delle principali cause di mortalità e morbilità in Europa e negli Stati Uniti, dove è responsabile, rispettivamente, di oltre 1.9 milioni e oltre 0.9 milioni di morti l'anno. La CHD è la causa più frequente di morte negli Stati Uniti e nell'Unione Europea^{4,5}, seguita dallo stroke.

Molti studi hanno dimostrato la stretta correlazione che esiste tra i differenti Fattori di Rischio CardioVascolare (CVRF) modificabili e l'aumento del rischio di morbilità e mortalità CardioVascolare (CV)^{6,7}; proprio per questo, le attuali Linee Guida sottolineano come il trattamento dei CVRF sia necessario per attuare adeguatamente la prevenzione primaria e secondaria, in particolare attraverso l'individuazione di specifici target terapeutici da perseguire.

Stratificazione del rischio cardiovascolare (dagli score di rischio all'aterosclerosi subclinica)

Negli anni sono stati proposti differenti strumenti che fossero in grado di predire il rischio futuro di eventi CV (fatali e non fatali), basati prevalentemente sui tradizionali fattori di rischio (età, sesso, familiarità, ipertensione arteriosa, tabagismo, ipercolesterolemia, diabete mellito, ecc.). Gli approcci più utilizzati sono il Framingham heart study Risk Score (FRS)⁹, il Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE)¹⁰ ed il Pooled Cohort Equation (ASCVD

score)¹¹, tutti validati in pazienti non in trattamento con statine. Tali strumenti si sono tuttavia rivelati insufficienti, soprattutto nei pazienti a rischio cosiddetto intermedio (FRS 6-20%, SCORE 3-5%, ASCVD score 5-7.5%). I loro limiti si sono resi particolarmente evidenti nella pratica clinica quotidiana perché, diversamente dalla prevenzione secondaria, in cui il beneficio della terapia antiaggregante ed ipolipemizzante è comprovato¹²⁻¹⁴, i dati riguardanti l'utilizzo di queste classi di farmaci in prevenzione primaria sono contrastanti, ed il beneficio clinico netto in differenti categorie di soggetti asintomatici è stato messo in discussione^{15,16}.

Questo è importante allo scopo di stratificare e meglio individuare i soggetti ad elevato rischio di eventi CV futuri, che sono quelli meritevoli di trattamento^{8,17-19}. Tale necessità emerge anche alla luce degli ultimi dati dell'American College of Cardiology's National Cardiovascular Disease Registry's Practice Innovation and Clinical Excellence (PINNACLE) registry, che mostrano come più di 1 paziente su 10 riceva inappropriatamente aspirina (ASA) in prevenzione primaria²⁰.

Ampi studi condotti in pazienti asintomatici, con tradizionali fattori di rischio per aterosclerosi, hanno valutato l'utilità dell'identificazione dell'aterosclerosi subclinica, a mezzo di metodiche di imaging, nella ridefinizione del profilo di rischio individuale. È stato osservato come la documentazione della presenza di aterosclerosi subclinica sia particolarmente utile nei soggetti a rischio intermedio, nei quali la positività di alcuni marcatori (come, ad esempio la presenza di calcificazioni coronariche o valvolari²¹, la presenza di placche ateromasiche su arterie superficiali) sposti i soggetti in una fascia di rischio maggiore, con conseguente indicazione all'assunzione di terapia ipolipemizzante ed antiaggregante. Al contrario, i soggetti con un profilo di rischio intermedio-alto, che non presentino segni di aterosclerosi subclinica, possono essere considerati a rischio minore, e può essere pertanto evitata la somministrazione di farmaci. Tra i vari strumenti proposti per stratificare il rischio CV, il riscontro di malattia vascolare precoce, come l'arteriopatia periferica (PAD) e la stenosi carotidea (CAS) asintomatiche, è da sempre considerato un marker surrogato adeguato.

Trattamento medico delle stenosi carotidee asintomatiche non critiche

Il riscontro di CAS è abbastanza comune nella popolazione generale, almeno il 5-10% dei soggetti con età superiore a 65 anni è portatore di stenosi carotidea emodinamicamente non significativa ed asintomatica^{22,23}. In passato numerosi studi hanno mostrato come la presenza di CAS, indipendentemente dalla sua severità (lieve, moderata, severa) e sintomaticità, correli con l'incremento del rischio di stroke e di cardiopatia ischemica (come ad esempio l'infarto miocardico e la coronaropatia)²⁴⁻²⁸. Nonostante i soggetti affetti da CAS asintomatica siano a maggior rischio di eventi, non è però ancora perfettamente chiaro se beneficino o meno della somministrazione di terapia antiaggregante. Nell'Asymptomatic Cervical Bruit Study, condotto su pazienti con CAS $\geq 50\%$ neurologicamente asintomatici, non si sono rilevate differenze statisticamente significative in termini d'incidenza annuale di eventi ischemici e mortalità tra coloro che assumevano ASA e coloro che non la assumevano (11.0% vs 12.35%, $p > 0.61$)²⁹; però il risultato ottenuto è forse legato al nu-

mero troppo esiguo di pazienti arruolati. Sillesen et al., invece, in una sotto-analisi del trial Stroke Prevention by Aggressive Reduction in serum Cholesterol Levels (SPARCL), hanno dimostrato come l'utilizzo di atorvastatina nei pazienti con CAS, riduca il rischio di TIA o stroke del 33% e quello di eventi coronarici maggiori del 43% ($p < 0.01$). Un'importante riduzione del rischio si è osservata anche nei pazienti senza CAS, confermando l'importanza della terapia ipolipemizzante³⁰. Nel Women Health Study basse dosi di aspirina in prevenzione primaria riducevano del 17% il rischio di stroke (RR 0.83, CI 0.69-0.99, $p=0.04$)³¹. In modo analogo, nello studio Asymptomatic Carotid Emboli, che ha incluso pazienti con CAS moderata, si è osservato come all'analisi multivariata l'utilizzo di terapia antiaggregante sia un predittore indipendente di riduzione del rischio di stroke ipsilaterale, di Attacco Ischemico Transitorio (TIA) e di morte CV ($>70\%$, $p < 0.0001$). Anche la statina è risultata essere correlata alla riduzione del rischio di stroke, TIA e morte CV ($p < 0.05$), ma soltanto all'analisi univariata e non alla multivariata³². Dati contrastanti sono stati ottenuti anche nei pazienti con PAD asintomatica: nel Prevention Of Progression of Arterial Disease And Diabetes (POPADAD) trial, condotto su 1.276 pazienti affetti da diabete e con indice caviglia-braccio (ABI) < 1 , l'utilizzo di ASA non ha determinato benefici né per quanto riguardava l'endpoint primario (morte per malattia coronarica o stroke) né i secondari³³. Risultati egualmente negativi sono stati ottenuti anche in uno studio condotto da Fowkes et al. su 3.350 pazienti con basso ABI, in cui la somministrazione di ASA vs. placebo non ha mostrato differenze in termini di incidenza di eventi vascolari³⁴. Infine, un'ampia metanalisi condotta su pazienti con PAD, pubblicata da Quian et al., ha mostrato come la somministrazione di ASA non riduca in modo significativo gli eventi CV, ma soltanto il rischio di stroke³⁵.

Poiché, nonostante esistano differenti farmaci antiaggreganti, la maggior parte degli studi ha valutato l'efficacia della sola ASA, Schmit et al. hanno deciso di confrontare ASA con clopidogrel e con altri antiaggreganti ed hanno riportato come nei pazienti con PAD, sintomatici per claudicatio intermittens, l'utilizzo di clopidogrel sia da preferirsi a quello di ASA. È opportuno, però, ricordare che questi dati derivano esclusivamente da un sottostudio di un singolo trial randomizzato³⁶.

Al momento, le differenti Linee Guida (tab. I), che si basano principalmente sull'opinione di esperti, suggeriscono differenti utilizzi della terapia antiaggregante in questi pazienti, che si basano su differenti cut-off del grado di stenosi da prendere in considerazione e differenti endpoints valutati (ad es.: prevenzione dello stroke o riduzione del CVR)³⁷⁻³⁹.

Le caratteristiche della placca versus la severità della stenosi

Una possibile spiegazione circa la discrepanza dei risultati ottenuta nei vari studi, è da ricercarsi nelle recenti evidenze che mostrano come non tutte le placche aterosclerotiche siano uguali. La diffusione di molte metodiche di imaging come gli ultrasuoni, la Risonanza Magnetica (RMN), la TAC e la scintigrafia, ha permesso di definire nuovi parametri morfologici che consentono di andare oltre la rilevazione della semplice presenza o meno della placca ed il grado di stenosi che essa determina⁴⁰. In particolare, sono stati pro-

Table 1 - Antiplatelet therapy among different guidelines. See text for details.

	Class	Level of evidence	Ref
Patients with asymptomatic carotid stenosis should be prescribed daily aspirin and a statin.	I	C	37
Antiplatelet therapy with aspirin, 75 to 325 mg daily, is recommended for patients with obstructive or nonobstructive atherosclerosis that involves the extracranial carotid and/or vertebral arteries for prevention of MI and other ischemic cardiovascular events, although the benefit has not been established for prevention of stroke in asymptomatic patients.	I	A	36
All patients with asymptomatic carotid artery stenosis should be treated with long-term antiplatelet therapy.	I	B	35
Antiplatelet therapy is recommended in patients with symptomatic PAD.	I	C	35
Aspirin or clopidogrel cannot be recommended in individuals without cardiovascular or cerebrovascular disease due to the increased risk of major bleeding.	III	B	8

posti alcuni marker di vulnerabilità della placca, che possono aiutare nell'identificazione dei soggetti a maggior rischio di sviluppare eventi (tab. II). Tra questi marcatori, la morfologia della superficie della placca, che può apparire liscia, irregolare o ulcerata, si è rivelata essere un fattore determinante di eventi vascolari, indipendentemente dall'entità della stenosi. Un altro predittore è risultato essere l'estensione dell'area della placca lungo l'asse longitudinale del vaso. Spence et al., infatti, hanno dimostrato come l'area della placca carotidea correli significativamente con il rischio di stroke a 5 anni, e come il rischio di infarto miocardico e di morte vascolare salga dal 5.6% nel quartile più basso al 19.5% nel quartile maggiore ($p < 0.001$). Il valore predittivo dell'area della placca è risultato inoltre essere superiore a quello dei valori di spessore medio-intimale (cIMT)⁴¹.

È noto come l'aspetto ecografico della placca rifletta anche la sua composizione: essa viene normalmente stimata in modo visivo (eyeball), con una distinzione tra placche con aspetto ecolucente e quelle con aspetto ecogenico, indicativo della presenza di un ricco core lipidico, con un possibile core necrotico ed emorragico il primo, e di una prevalente componente fibrotica o fibro-calcifica il secondo. Nonostante la valutazione visiva abbia delle limitazioni intrinseche (soggettività dell'operatore e variabilità del setting delle macchine ultrasonore), queste potrebbero essere superate dalla valutazione computerizzata della placca, utilizzando la cosiddetta scala di grigi (GSM: Grey Scale Median). Più è basso il GSM, più ecolucente risulta la placca, al contrario le placche ecogeniche avranno un elevato GSM. Nei soggetti asintomatici con CAS non significative, le placche che sulla base del valore GSM risultano essere ecolucenti, sono associate con una maggior incidenza annua di stroke. Questo dato tissutale ottenuto con metodica ultrasonografica è considerato un indicatore di vulnerabilità della placca.

Ritter et al. hanno inoltre mostrato come, nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica, avvalendosi dell'ecografia con contrasto (CEUS), si possa do-

Table II - Plaque appearance and risk of CV events. See text for details.

<i>Feature</i>	<i>Low risk</i>	<i>High risk</i>
Plaque border profile*	Smooth	Irregular
Echo-density (visual or GSM)*	Iso, Hyper-echoic (<i>Echogenic</i>)	Hypo-, Anechoic (<i>Echolucent</i>)
Plaque luminal border*	Regular	Irregular
Plaque neovascularization*	Absent	Present
Spotty calcification*	Rare	Frequent
Massive Calcification*	Frequent	Rare
Intraplaque Motion *	Absent	Present
Plaque burden*	Low (<40% stenosis)	High (>70% stenosis)
Intraplaque hemorrhage **	Absent	Present
Fibrous cap **	Thick	Thin/Rupture
Necrotic core **		Lipid-rich
Inflammatory activity ***	Low	High

* Ultrasound assessment, including contrast-enhanced ultrasound; ** MRI assessment; *** 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography assessment; GSM = Grey Scale Median.

cumentare una correlazione significativa tra la neovascolarizzazione della placca e la presenza al Doppler transcranico di segnali microembolici, noti predittori di successivi eventi cerebrovascolari. Questo suggerisce come la neovascolarizzazione possa rappresentare un altro parametro di vulnerabilità della placca e come questo correli con le caratteristiche istologiche della stessa^{42,43}.

Allo stesso modo, anche la determinazione mediante RMN della presenza di emorragia intra-placca (IPH) si è rivelata correlare con il rischio di futuri eventi cerebrovascolari. Una metanalisi pubblicata da Saam et al., riporta come su una casistica di 689 pazienti la presenza di IPH si associ ad un rischio 6 volte maggiore di eventi (HR 5.69, IC 2.98-10.87) sia nei soggetti asintomatici che in quelli sintomatici, questi ultimi con rischio ulteriormente aumentato (HR 11.71 vs 3.5, $p = 0.0065$)⁴⁴. Nello stesso anno, Gupta et al. hanno pubblicato un'altra metanalisi condotta su 779 soggetti che mostrava come anche la presenza di un core necrotico ricco di lipidi e di un cappuccio fibroso assottigliato o rotto siano forti predittori di stroke e TIA con un HR rispettivamente di 3 e 5.93⁴⁵. Anche il grado ed il pattern di calcificazione della placca valutato con metodica ultrasonografica si è rivelato utile nell'identificazione delle placche più vulnerabili a maggior rischio di eventi CV. La deposizione di calcio può essere riscontrata in ogni distretto arterioso, così come nel microcircolo. La localizzazione e l'estensione della deposizione del calcio è molto importante: si è visto, infatti, che mentre la deposizione estensiva sulla placca, tipica dei soggetti in trattamento da tempo con statina, sembra esercitare un effetto protettivo nei confronti della rottura e dell'erosione, al contrario, la micro-calcificazione dell'intima (calcificazione spotty) sembra avere un potere destabilizzante della placca^{46,47}.

Conclusioni

Le evidenze circa il beneficio derivante dalla somministrazione di terapia antiaggregante in prevenzione primaria sono spesso tra loro contrastanti: infatti, le più recenti Linee Guida raccomandano il suo utilizzo soltanto nei pazienti ad elevato rischio CV che non abbiano un aumentato rischio emorragico^{8,15,16}.

Il riscontro con metodiche di imaging non invasivo di danno d'organo subclinico, come la presenza di PAD e CAS, è un momento fondamentale nella prevenzione CV, in quanto permette al clinico di riclassificare i pazienti in gruppi di rischio più alti o più bassi^{8,17-19}. Non vi è alcun dubbio che i pazienti con stenosi carotidea significativa (>50%) beneficino della terapia ipolipemizzante ed antiaggregante³⁷⁻³⁹. Nel caso invece di stenosi <50% il ruolo dell'ASA è più controverso: infatti, dati recenti mostrano come il largo utilizzo di statine e altri farmaci CV (es. ACE-inibitori) tenda a ridurre gli effetti protettivi dell'ASA. In questa categoria di pazienti, l'indicazione all'ASA non si deve pertanto basare esclusivamente sulla presenza di una stenosi (sia essa CAS o PAD) ma deve tener conto del rischio CV globale del soggetto e delle caratteristiche della placca (placca vulnerabile vs. placca stabile)^{16,37-39}.

Mentre si attendono i risultati dei trials in corso, sperando che questi possano fare un po' di chiarezza, si ritiene che una strategia uguale per tutti non possa essere applicata nella prescrizione della terapia antiaggregante, in prevenzione primaria, nei pazienti con stenosi carotidea di grado lieve (30-40%). Allo scopo di scegliere il trattamento migliore per ciascun paziente è fondamentale valutare il suo rischio ischemico ed emorragico. I dati che si possono ottenere con metodiche di imaging avanzato (CEUS ed MRI), circa la composizione e la vulnerabilità della placca, possono essere utili nella stratificazione; tali metodiche devono essere incoraggiate in ambiti di ricerca, pur nella consapevolezza che difficilmente diventeranno, negli anni a venire, metodiche di screening di prima scelta nella pratica clinica quotidiana.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Nichols M, Townsend N, Scarbourogh P, et al.* Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three Decades: 1980-2009. *Eur Heart J* 2013; 34:3017-27
- 2) *Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, et al.* Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other area of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16:333-350
- 3) *Roth GA, Forouuzanfar MH, Moran AE, et al.* Demographic and epidemiological drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015; 272:1333-41
- 4) *Nichols M, Townsend N, Scarburogh P, et al.* European Cardiovascular Disease Statistics 2012. Brussel: European Heart Network, Sophia Antinopolis: European Society of Cardiology 2012
- 5) *Mozzafarina D, Benjamin EJ, Go AS, et al.* Heart Disease and Stroke Statistic-2016 Update. A report from the American Heart Association. *Circulation* 2016, epub ahead of printing
- 6) *Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937-952

- 7) Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360:1347-60
- 8) Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33:1635-1701
- 9) D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117:743-753
- 10) Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003
- 11) Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129:S1-S45
- 12) Stone PG, James SK, Atar D et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segments elevation. *Eur Heart J* 2012; 33:2569-2619
- 13) Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015, epub ahead of printing
- 14) Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45:2160-2236
- 15) Brotons C, Benamouzig R, Flipiak KJ, Limmroth V, Borghi C. A systematic review of aspirin in primary prevention: is it time for a new approach? *Am J Cardiovasc Drugs* 2015; 15:113-133
- 16) Halvorsen S, Andreotti F, ten Betg JM et al. Aspirin therapy in primary prevention cardiovascular disease prevention. A position paper of the European Society of Cardiology Working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:319-327
- 17) Lim LS, Haq N, Mahmood S et al. Atherosclerotic cardiovascular disease screening in adults. American college of preventive medicine position statement on preventive practice. *Am J Prev Med* 2011; 40:380-381
- 18) Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al. ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary. A report of the American College of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:e50-e103
- 19) US Preventive Services Task Force. Using nontraditional risk factors for coronary heart disease risk assessment: US preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 151:474-482
- 20) Hira RS, Kennedy K, Nambi V et al. Frequency and practice-level variation in inappropriate aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease. Insights from the national Cardiovascular Disease Registry's practice innovation and clinical excellence registry. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:111-121
- 21) Rossi A, Gaibazzi N, Dandale R, et al. Aortic valve sclerosis as a marker of coronary artery atherosclerosis; a multicenter study of a large population with a low prevalence of coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2014; 172:364-7
- 22) Minerva PP, Manchev IC, Hadjiev DI. Prevalence and outcome of asymptomatic carotid stenosis: a population-based ultrasonographic study. *Eur J Neurol* 2002; 9:383-388

- 23) *Goessen BM, Visseren FL Algra A, et al.* Y. Screening for asymptomatic cardiovascular disease with noninvasive imaging in patients at high risk and low risk according to the European Guidelines of Cardiovascular disease prevention: the SMART study. *J Vasc Surg* 2006; 43:525-532
- 24) *Autret A, Pourcelot L, Saudeau D, et al.* Stroke risk in patients with carotid stenosis. *Lancet* 1987; 1:888-890
- 25) *Goessens BMB, Visseren FKJ, Kappelle LJ, et al. for the SMART study group.* Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease. The SMART study. *Stroke* 2007; 38:1470-75
- 26) *Gaibazzi N, Rigo F, Facchetti R et al.* Differential incremental value of ultrasound carotid intima-media thickness, carotid plaque, and cardiac calcium to predict angiographic coronary artery disease across Framingham risk score strata in the APRES multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015, epub ahead of printing
- 27) *Nambi V, Chambless L, Folsom AR et al.* Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1600-07
- 28) *Cohen GI, Aboufakher R, Bess R et al.* Relationship between carotid disease on ultrasound and coronary disease on CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6:1160-67
- 29) *Cote R, Battista RN, Abrahamowicz M, et al. The Asymptomatic Cervical Bruit Study Group.* Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. *Ann Intern Med* 1995; 123:649-55
- 30) *Sillescu H, Amarencu P, Hennerici M et al.* Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the stroke prevention trial by aggressive reduction in cholesterol level (SPARCL) trial. *Stroke* 2008; 39:3297-3302
- 31) *Ridker PM, Cook NR, Lee IM et al.* A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352:1293-1304
- 32) *King A, Shipley M, Markus H et al. for the ACES investigator.* The effect of medical treatment on stroke risk in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2013; 44:542-546
- 33) *Belch J, MacCuish A, Campbell I et al.* The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral artery disease. *BMJ* 2008; 337:a1840
- 34) *Fowkes G, Price J, Stewaett M et al.* Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index. *JAMA* 2010; 303:841-848
- 35) *Quian J, Yang XH.* A meta-analysis of randomized controlled trials on antiplatelet agents versus placebo/control for treating peripheral artery disease. *Medicine* 2015; 94:e1293
- 36) *Schmit K, Dolor RJ, Jones S et al.* Comparative Effectiveness Review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc* 2014; 3:e001330
- 37) *Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML et al.* ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32:2851-2906
- 38) *Brott TG, Halperin JL, Abbara S et al.* 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACRASNRP/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. A report of the

- American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2011; 124:e54-e130
- 39) *Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B et al.* Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45:3754-83
 - 40) *Ibrahimi P, Jashari F, Nicoll R et al.* Coronary and carotid atherosclerosis: how useful is the imaging? *Atherosclerosis* 2013; 231:323-333
 - 41) *Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M et al.* Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke* 2002; 33:2196-2922
 - 42) *Ritter MA, Theismann K, Schmiedel M et al.* Vascularization of carotid plaque in recently symptomatic patients is associated with the occurrence of transcranial microembolic signals. *Eur J Neurol* 2013; 20:1218-21
 - 43) *Coli S, Magnoni M, Sangiorgi G, et al.* Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:223-30
 - 44) *Saam T, Hetterich H, Hoffman V et al.* Meta-analysis and systematic review of the predictive value of carotid plaque haemorrhage on cerebrovascular events by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1081-91
 - 45) *Gupta A, Baradaran H, Schweitzer A et al.* Carotid plaque MRI and stroke risk. A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013; 44:3071-77
 - 46) *Picano E, Paterni M et al.* Ultrasound tissue characterization of vulnerable atherosclerotic plaque. *Int J Mol Sci* 2015; 16:10121-123
 - 47) *Bayer-Karpinska A, Schindler A, Saam T.* Detection of Vulnerable Plaque in Patients with Cryptogenic Stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 2016; 26:97-110