

Differenze geografiche nelle caratteristiche cliniche e nel trattamento dei pazienti ambulatoriali con cardiopatia coronarica stabile: paragone tra la situazione italiana e quella internazionale. Risultati dal registro CLARIFY

Massimo Pozzoli, Luigi Tavazzi

GVM Care and Research, Maria Cecilia Hospital, Cotignola (RA)

Background. Limited data are available regarding specific differences among countries in demographic and clinical characteristics and treatment of patients with stable coronary artery disease.

Methods. CLARIFY is an international, prospective and longitudinal registry including more than 33 000 patients with stable coronary artery disease enrolled in 45 countries worldwide. Data were used to compare the characteristics of patients enrolled in Italy with those enrolled in Europe and in the rest of the world.

Results. Baseline data were available for 33 283 patients, 2112 of whom from Italy and 12 614 from the remaining western European countries. Italian patients were found to be older, more frequently smoker, hypertensive and with sedentary habits. In addition, they presented more frequently a history of myocardial infarction, carotid arterial disease and chronic obstructive pulmonary disease. In addition, when compared with patients of both European and international cohorts, more Italian patients had undergone coronary angiography and angioplasty. As far as treatment was concerned, a greater number of Italian patients were taking ivabradine, angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or angiotensin receptor blockers, nitrates, thienopyridines, while those taking beta-blockers, calcium antagonists and other antianginal medications were fewer.

Conclusions. Among ambulatory patients with stable coronary artery disease, there are important geographic differences in terms of risk factors, clinical characteristics, surgical and pharmacological treatment.

Key words. Coronary artery disease; Epidemiology.

G Ital Cardiol 2014;15(4):226-232

INTRODUZIONE

I fattori di rischio, la presentazione clinica ed i profili epidemiologici della cardiopatia coronarica sono influenzati oltre che dalla notevole eterogeneità etnica e genetica che caratterizza le popolazioni delle varie aree geografiche del mondo, da rilevanti differenze culturali che condizionano gli stili di vita, la dieta e le strutture familiari e sociali. Inoltre, differenti condizioni sociali ed economiche si riflettono sui servizi forniti alla popolazione e sulle terapie, alimentando ulteriormente differenze geografiche nella prevenzione, evoluzione e prognosi della malattia¹⁻⁴.

L'analisi di queste differenze geografiche offre alla ricerca interessanti opportunità di studio in vari campi, tra i quali quello delle interazioni tra fattori etnici/genetici ed ambientali, quello che riguarda i fattori che determinano la progressione della malattia e la prognosi, e quello degli effetti delle differenti strategie terapeuti-

che. Vi è tuttavia scarsità di dati su pazienti ambulatoriali con cardiopatia coronarica stabile che, da un lato rappresentino fedelmente la realtà contemporanea di questo gruppo di pazienti in termini di età, comorbidità, terapie effettivamente utilizzate nella pratica quotidiana, e, dall'altro, essendo stati raccolti secondo criteri sufficientemente rigorosi ed omogenei, consentano un confronto metodologicamente corretto tra le varie aree geografiche.

CLARIFY è un registro internazionale comprendente un numeroso gruppo di pazienti ambulatoriali con cardiopatia coronarica in fase stabile, che può colmare questa lacuna. Il registro, infatti, è stato disegnato per fornire informazioni aggiornate e complete sulle caratteristiche, le terapie e la prognosi di questi pazienti, reclutati in una molteplicità di regioni geografiche e di situazioni organizzative in modo da rifletterne lo spettro più ampio e rappresentativo possibile⁵. La presente analisi ha lo scopo di confrontare le caratteristiche dei pazienti reclutati in Italia con quelli delle altre aree geografiche.

© 2014 Il Pensiero Scientifico Editore
Ricevuto 10.01.2014; nuova stesura 28.03.2014; accettato 01.04.2014.
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Massimo Pozzoli GVM Care and Research, Maria Cecilia Hospital,
Via Corriera 1, 48010 Cotignola (RA)
e-mail: direzionescientifica-mch@gvmnet.it

MATERIALI E METODI

Popolazione e protocollo

CLARIFY è uno studio internazionale, osservazionale e longitudinale che ha reclutato in tutto il mondo pazienti ambulatoria-

RISULTATI DAL REGISTRO CLARIFY

li con cardiopatia coronarica in fase stabile nel periodo compreso tra ottobre 2009 e aprile 2010. I pazienti reclutati in Italia hanno costituito il gruppo in studio e i dati ottenuti sono stati confrontati con quelli dei pazienti reclutati nelle altre nazioni dell'Europa occidentale (Austria, Belgio/Lussemburgo, Danimarca, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Paesi Bassi, Portogallo, Spagna, Svizzera e Regno Unito) e con l'intera casistica dei pazienti reclutati in tutto il mondo.

Il protocollo dello studio è stato in precedenza descritto in dettaglio⁵. In breve, sono stati inclusi pazienti con documentata cardiopatia coronarica in fase stabile definita dalla presenza di almeno uno dei seguenti criteri: a) infarto miocardico verificatosi più di 3 mesi prima; b) angiografia coronarica con evidenza di almeno una stenosi coronarica >50%; dolore toracico con ischemia miocardica documentata da ECG da sforzo, ecocardiografia da stress o altra tecnica di imaging miocardico; bypass aortocoronarico o intervento di rivascularizzazione coronarica percutanea effettuati almeno 3 mesi prima.

Venivano invece esclusi pazienti ospedalizzati per cardiopatia entro gli ultimi 3 mesi, quelli in attesa di rivascularizzazione miocardica e quelli in cui erano presenti condizioni che ostacolavano la partecipazione ad un follow-up di 5 anni. Tra queste, gravi comorbidità che riducevano drasticamente l'aspettativa di vita o gravi cardiopatie come l'insufficienza cardiaca avanzata e gravi valvulopatie.

I medici partecipanti allo studio e le sedi in cui avveniva la selezione dei pazienti sono stati predefiniti tenendo conto delle specifiche situazioni organizzative di ciascuna nazione in modo da ottenere una distribuzione geografica il più rappresentativa possibile dell'intero paese. Ciascun medico ha dovuto reclutare da 10 a 15 pazienti. La consecutività dell'arruolamento era fortemente raccomandata e indirettamente favorita dalla brevità del periodo di reclutamento. Poiché si tratta di uno studio osservazionale, nessuna terapia o procedura diagnostica è stata prescritta dal protocollo ed i medici partecipanti erano istruiti a continuare la gestione dei pazienti secondo la loro pratica usuale. In generale, ciascun paese partecipante ha dovuto reclutare una media di 25 pazienti per milione di abitanti allo scopo di assicurare una rappresentatività bilanciata per ciascuna nazione.

Per ciascun paziente, nel corso della valutazione di base, venivano registrati i dati demografici, i fattori di rischio/stili di vita, l'anamnesi patologica, l'esame obiettivo, i sintomi, i più recenti dati strumentali e la terapia farmacologica. Gli stessi dati sono stati raccolti ogni anno per i 5 anni successivi durante una visita di follow-up. Per ridurre al minimo il numero dei *drop-out*, al sesto mese dopo ogni visita annuale, un'intervista telefonica documentava lo stato vitale, gli eventuali eventi morbosi e l'indirizzo del paziente.

La mortalità cardiovascolare è stata definita dal verificarsi durante i 5 anni di follow-up di infarto miocardico fatale, morte improvvisa o altre morti cardiovascolari e la morbilità cardiovascolare da ospedalizzazioni per infarto miocardico non fatale, angina, insufficienza cardiaca, interventi di rivascularizzazione miocardica, eventi e procedure vascolari non fatali.

Lo studio CLARIFY è stato finanziato da Servier. Gli autori hanno avuto completo accesso ai dati raccolti in database di interesse per le analisi riportate; hanno effettuato il piano di analisi e scritto il testo di questo articolo.

Analisi statistica

Le variabili categoriche sono presentate come numeri assoluti e percentuali, le variabili continue come medie e deviazioni

standard se hanno distribuzione normale e come mediane e range interquartile quando distribuite non normalmente. Le differenze tra i dati italiani e quelli della popolazione generale sono state testate usando l'analisi della varianza (ANOVA) o il test di Kruskal-Wallis, nel caso di variabili continue in base alla loro distribuzione e con il test di Pearson χ^2 nel caso di quelle categoriche. Un livello di significatività del 5% è stato usato per testare le differenze statistiche. Le analisi sono state eseguite usando il programma SAS nella versione 9.2.

RISULTATI

Dati demografici

Da ottobre 2009 ad aprile 2010 sono stati arruolati 33 283 pazienti in 45 paesi in Europa, Asia, Medio Oriente, Africa, Australia, Nord-Sud e Centro America. Di questi, 2112 pazienti sono stati arruolati in Italia e 12 614 nelle altre nazioni dell'Europa occidentale. La distribuzione geografica della popolazione dello studio è rappresentata nella Figura 1.

I dati demografici al momento dell'arruolamento nel gruppo italiano, quello europeo e quello internazionale sono riassunti nella Tabella 1. La larga internazionalità dello studio implica una consistente partecipazione di etnie diverse. Quella caucasica rappresenta la quasi totalità della popolazione italiana (99%), il 71.6% di quella europea e soltanto il 61.7% dell'intera popolazione internazionale. Nella coorte italiana il grado di scolarità era minore di quella dei pazienti del gruppo europeo e maggiore di quella della popolazione internazionale totale. La percentuale di soggetti attivi nel lavoro era maggiore, mentre minore era la percentuale dei disoccupati rispetto alla popolazione europea e generale.

Caratteristiche cliniche ed emodinamiche

Sul piano dei fattori di rischio, i pazienti reclutati in Italia mostravano una maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa, tabagismo, consumo di caffè e sedentarietà (Tabella 2) rispetto ad entrambi i gruppi. Al momento del reclutamento la frequenza cardiaca misurata sia al polso che all'ECG nella coorte italiana non differiva rispetto a quella della coorte europea, mentre era minore a quella della popolazione generale. Benché il numero dei pazienti ipertesi fosse maggiore, al momento della visita, la pressione arteriosa non differiva significativamente da quella dei gruppi europeo ed internazionale (Tabella 3).

La storia di infarto miocardico, arteriopatia carotidea e broncopneumopatia cronica ostruttiva era più frequente nella coorte italiana rispetto alla popolazione europea e a quella generale, mentre la frequenza di insufficienza cardiaca era simile a quella della popolazione europea ed inferiore a quella della popolazione generale (Tabella 4). Nella coorte italiana era maggiore il numero dei pazienti sottoposto a coronarografia e angioplastica coronarica. Il quadro coronarico era complessivamente più grave, con una maggiore frequenza di stenosi del tronco comune della coronaria sinistra (Tabella 3).

Terapia farmacologica

I dati sulla terapia farmacologica sono riportati nella Tabella 5. Questi dimostrano che un numero significativamente maggiore di pazienti arruolati in Italia assumeva antiaggreganti piastrinici, ivabradina, inibitori dell'enzima di conversione dell'an-

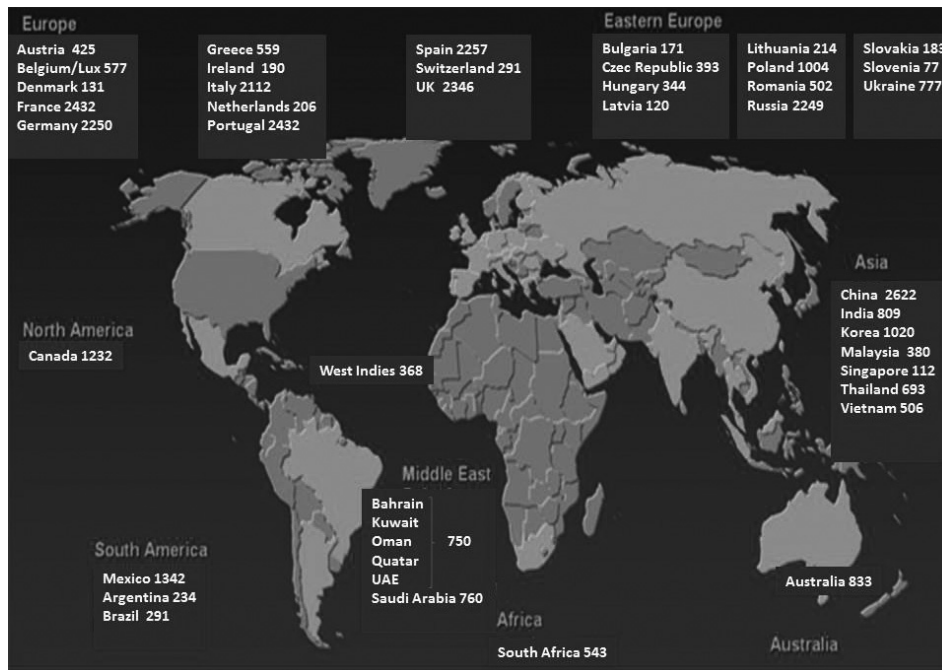


Figura 1. Distribuzione geografica dei pazienti reclutati nel registro CLARIFY.

Tabella 1. Dati demografici.

Parametro	Popolazione totale (n=33 283)	Coorte italiana (n=2112)	Coorte europea (n=12 614)	p	Coorte internazionale (n=31 171)	p
Età (anni)	64.1 ± 10.5	65.6 ± 10.1	66.3 ± 10.2	0.0077	64.0 ± 10.5	<0.0001
Sesso maschile	25 761 (77.5)	1700 (80.5)	10 006 (79.5)	0.28	24 061 (77.3)	0.0006
BMI (kg/m ²) (mediana, Q1-Q3)	27.3 (24.8-30.3)	27.2 (25.1-29.6)	27.6 (25.2-30.5)	<0.0001	27.3 (24.8-30.4)	0.68
Etnicità				*		*
Caucasici	21 337 (64.1)	2106 (99.7)	9037 (71.6)		19 231 (61.7)	
Sud-Asiatici	2711 (8.1)	5 (0.2)	45 (0.36)		2706 (8.7)	
Cinesi	2809 (8.4)	0 (0)	1 (0.01)		2809 (9.0)	
Giapponesi/coreani	1035 (3.1)	0 (0)	0 (0)		1035 (3.3)	
Ispanici	1624 (4.9)	0 (0)	113 (0.9)		1624 (5.21)	
Africani	362 (1.1)	1 (0.05)	26 (0.21)		361 (1.2)	
Altro	3405 (10.2)	0 (0)	3392 (26.9)		3405 (10.9)	
Scolarità				<0.0001		<0.0001
Scuola elementare	8801 (26.5)	659 (31.2)	4175 (33.1)		8142 (26.2)	
Scuola secondaria	15 385 (46.3)	773 (36.6)	6152 (48.8)		14 612 (46.9)	
Università	9059 (27.2)	680 (32.2)	2268 (18.01)		8379 (26.9)	
Lavoro				<0.0001		<0.0001
Tempo pieno	8124 (24.4)	529 (25.1)	2617 (20.8)		7595 (24.4)	
Tempo parziale	2306 (6.9)	96 (4.5)	636 (5.05)		2210 (7.1)	
Invalidi	1307 (3.9)	12 (0.6)	465 (3.69)		1295 (4.2)	
Pensionati	18 331 (55.1)	1373 (65.0)	8261 (65.59)		16 958 (54.5)	
Disoccupati	1894 (5.7)	42 (2.0)	341 (2.71)		1852 (5.9)	
Altro	1286 (3.9)	60 (2.8)	275 (2.18)		1226 (3.9)	

I valori sono espressi come numero (%), salvo diversamente indicato.

BMI, indice di massa corporea; Q, quartile.

* valore di p non calcolabile.

giotensina (ACE) o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, diuretici, nitroderivati ed inibitori della pompa protonica, mentre meno pazienti, sia rispetto alla popolazione europea che a quella generale, assumevano betabloccanti, calcioantagonisti, antidiipidemici ed altri farmaci antianginosi.

DISCUSSIONE

La cardiopatia coronarica ha avuto negli ultimi decenni una diffusione epidemica nei paesi economicamente sviluppati in ogni parte del mondo. Anche grazie al miglioramento delle terapie, la mortalità della fase acuta si è ridotta e la malattia

RISULTATI DAL REGISTRO CLARIFY

Tabella 2. Fattori di rischio e stile di vita.

	Popolazione totale (n=33 283)	Coorte italiana (n=2112)	Coorte europea (n=12 614)	p	Coorte internazionale (n=31 171)	p
Familiarità di cardiopatia coronarica precoce	9461 (28.5)	642 (30.4)	3592 (28.5)	0.077	8819 (28.3)	0.04
Iperensione arteriosa in terapia	23 591 (71.0)	1582 (74.9)	8396 (66.66)	<0.0001	22 009 (70.7)	<0.0001
Diabete mellito	9696 (29.2)	612 (29.0)	3279 (26.04)	0.0046	9084 (29.2)	0.85
Dislipidemia	24 889 (74.9)	1630 (77.2)	9633 (76.48)	0.485	23 259 (74.7)	0.011
Tabagismo				<0.0001		<0.0001
Attuale	4126 (12.4)	303 (14.4)	1375 (10.92)		3823 (12.3)	
Pregresso	15 093 (45.4)	1040 (49.2)	6388 (50.71)		14 053 (45.1)	
Mai	14 029 (42.2)	769 (36.4)	4833 (38.37)		13 260 (42.6)	
Attività fisica				<0.0001		<0.0001
Nessuna attività settimanale	5419 (16.3)	731 (34.6)	1816 (14.42)		4688 (15.1)	
Leggera attività settimanale	17 057 (51.3)	934 (44.2)	6161 (48.93)		16 123 (51.8)	
Almeno 20 min di attività vigorosa 1-2 volte alla settimana	5578 (16.8)	252 (11.9)	2447 (19.43)		5326 (17.1)	
Almeno 20 min di attività vigorosa almeno 3 volte alla settimana	5187 (15.6)	195 (9.2)	2167 (17.21)		4992 (16.0)	
Caffè	15 657 (47.1)	1680 (79.6)	7074 (56.2)	<0.0001	13 977 (44.9)	<0.0001
Alcool				<0.0001		<0.0001
Mai	16 082 (48.4)	801 (37.9)	4153 (33.0)		15 281 (49.1)	
1-20/settimana	15 977 (48.1)	1250 (59.2)	7747 (61.5)		14 727 (47.3)	

I valori sono espressi come numero (%).

Tabella 3. Parametri cardiaci e angiografici.

	Popolazione totale (n=33 283)	Coorte italiana (n=2112)	Coorte europea (n=12 614)	p	Coorte internazionale (n=31 171)	p
Frequenza cardiaca all'ECG (b/min)	67.2 ± 11.4	65.8 ± 10.6	65.4 ± 11.2	0.1408	67.3 ± 11.5	<0.0001
Frequenza cardiaca al polso (b/min)	68.3 ± 10.6	66.4 ± 10.3	66.18 ± 10.6	0.4285	68.4 ± 10.6	<0.0001
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	131 ± 16.7	130.8 ± 14.8	131.54 ± 16.2	0.0597	131 ± 16.8	0.63
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	77.2 ± 10.0	77.8 ± 8.5	76.23 ± 9.47	<0.0001	77.2 ± 10.1	0.014
Frazione di eiezione ventricolare sinistra (%)	56.1 ± 11.1	54.1 ± 9.0	58.07 ± 10.94	<0.0001	56.3 ± 11.2	<0.0001
Coronarografia non eseguita	4867 (14.6)	95 (4.5)	1167 (9.25)	<0.0001	4772 (15.3)	<0.0001
Non stenosi coronariche significative	1070 (3.2)	102 (4.8)	489 (3.88)	0.0389	968 (3.1)	<0.0001
Stenosi significativa del tronco comune	2865 (8.6)	423 (20.0)	1283 (10.17)	<0.0001	2442 (7.8)	<0.0001
Stenosi significativa della coronaria destra	14 368 (43.2)	961 (45.5)	5818 (46.12)	0.5959	13 407 (43.0)	0.025
Stenosi significativa del ramo discendente anteriore	19 321 (58.1)	1297 (61.4)	7412 (58.76)	0.0218	18 024 (57.8)	0.0012
Stenosi significativa del ramo circonflesso	11 924 (35.8)	804 (38.1)	4860 (38.53)	0.6873	11 120 (35.7)	0.026

I valori sono espressi come numero (%), salvo diversamente indicato.

viene frequentemente stabilizzata. Ciò genera un numero crescente di pazienti cardiopatici cronici ambulatoriali sulle cui caratteristiche i dati della letteratura sono relativamente limitati e poco aggiornati. Inoltre, questi dati sono scarsamente generalizzabili dal momento che le caratteristiche della malattia, in termini di presentazione clinica e trattamento, possono variare ampiamente nelle diverse regioni geografiche. Tale variabilità geografica può dipendere da molteplici fattori interagenti tra loro, quali quelli genetici e legati all'eterogeneità etnica delle popolazioni che abitano diverse aree geografiche; quelli ambientali, come il clima, l'altitudine, il grado di in-

quinamento e quelli culturali e socio-economici, che si riflettono sullo stile di vita, le abitudini alimentari e l'atteggiamento dei pazienti nei confronti della malattia. Infine, anche le differenze nei sistemi sanitari e quindi nelle modalità di rimborso e possibilità di accesso alle procedure diagnostiche e terapeutiche possono influenzare la prassi professionale dei medici e la compliance dei pazienti nei confronti delle misure preventive e del trattamento^{1-4,6-8}.

Sul piano statistico, l'esplorazione delle possibili ragioni che determinano l'eterogeneità geografica della cardiopatia coronarica e la discriminazione tra differenze di genuino significa-

Tabella 4. Storia clinica pregressa.

	Popolazione totale (n=33 283)	Coorte italiana (n=2112)	Coorte europea (n=12 614)	p	Coorte internazionale (n=31 171)	p
Infarto miocardico	19 849 (59.7)	1407 (66.6)	7011 (55.67)	<0.0001	18 442 (59.2)	<0.0001
Angioplastica coronarica	19 506 (58.7)	1417 (67.1)	7663 (60.84)	<0.0001	18 089 (58.1)	<0.0001
Bypass aortocoronarico	7784 (23.4)	506 (24.0)	3318 (26.34)	0.0207	7278 (23.4)	0.54
Ictus cerebri	1327 (4.0)	68 (3.2)	419 (3.33)	0.7987	1259 (4.0)	0.06
Arteriopatia periferica	3255 (9.8)	290 (13.7)	1544 (12.26)	0.0582	2965 (9.5)	<0.0001
Arteriopatia carotidea	2486 (7.5)	279 (13.2)	929 (7.38)	<0.0001	2207 (7.1)	<0.0001
Asma/BPCO	2453 (7.4)	241 (11.4)	1161 (9.22)	0.0015	2212 (7.1)	<0.0001
Angina pectoris	7315 (22.0)	329 (15.6)	1725 (13.7)	0.021	6986 (22.4)	<0.0001
Insufficienza cardiaca				0.2956		<0.0001
Assente	28 298 (85.1)	1947 (92.2)	11 718 (93.06)		26 351 (84.6)	
Classe NYHA II	4135 (12.4)	140 (6.6)	726 (5.77)		3995 (12.8)	
Classe NYHA III	808 (2.4)	25 (1.2)	148 (1.18)		783 (2.5)	
Fibrillazione/flutter atriale	2328 (7.0)	136 (6.4)	1114 (8.84)	0.0002	2192 (7.0)	0.30

I valori sono espressi come numero (%).

BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; NYHA, New York Heart Association.

Tabella 5. Terapia farmacologica.

	Popolazione totale (n=33 283)	Coorte italiana (n=2112)	Coorte europea (n=12 614)	p	Coorte internazionale (n=31 171)	p
Aspirina	29 144 (87.7)	1859 (88.0)	10 612 (84.3)	<0.0001	27 285 (87.6)	0.62
Antiaggreganti tienopiridinici	9036 (27.2)	845 (40.0)	2995 (23.8)	<0.0001	8191 (26.3)	<0.0001
Betabloccanti	24 984 (75.2)	1386 (65.6)	9278 (73.7)	<0.0001	23 598 (75.8)	<0.0001
Intolleranza/controindicazioni a betabloccanti	4797 (14.4)	463 (21.9)	2141 (17.0)	<0.0001	4334 (13.9)	<0.0001
Calcioantagonisti	9059 (27.2)	433 (20.5)	3300 (26.2)	<0.0001	8626 (27.7)	<0.0001
Ivabradina	3268 (9.8)	614 (29.1)	1269 (10.1)	<0.0001	2654 (8.5)	<0.0001
ACE-inibitori/ARB	25 275 (76.0)	1673 (79.2)	9385 (74.6)	<0.0001	23 602 (75.8)	0.0004
Antidislipidemici	30 688 (92.3)	1909 (90.4)	11 774 (93.5)	<0.0001	28 779 (92.4)	0.0006
Diuretici	9715 (29.2)	702 (33.2)	3762 (29.9)	0.0020	9013 (29.0)	<0.0001
Nitroderivati	7359 (22.1)	536 (25.4)	2163 (17.2)	<0.0001	6823 (21.9)	0.0002
Altri antianginosi	4639 (14.0)	17 (0.8)	968 (7.8)	<0.0001	4622 (14.85)	<0.0001
Inibitori della pompa protonica	8287 (24.9)	1297 (61.4)	4014 (31.9)	<0.0001	6990 (22.5)	<0.0001

I valori sono espressi come numero (%).

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II.

to biologico da discrepanze accidentali generate dal caso o da *bias* di selezione sono particolarmente ardue. In quest'ottica gli studi ecologici consentono il confronto di popolazioni molto numerose, ma solo un numero limitato di parametri possono essere presi in considerazione. D'altra parte i trial multicentrici internazionali potrebbero costituire piattaforme potenzialmente utili per esplorare le variazioni geografiche della cardiopatia coronarica nei suoi vari aspetti grazie ai vantaggi costituiti dall'accuratezza nella selezione dei pazienti e dal rigore nella raccolta dei dati. Tuttavia, i trial clinici randomizzati hanno il limite del numero relativamente basso di pazienti reclutati ed un insufficiente potere statistico che ne consegue^{9,10}. Questo riduce il significato statistico delle analisi a posteriori dei sottogruppi. Inoltre, nella maggior parte di questi studi, non specificamente disegnati per investigare differenze geografiche, il reclutamento dei pazienti avviene in ospedali acca-

demici che non riflettono la reale composizione dei pazienti in una data regione.

Il registro CLARIFY offre una serie di potenziali vantaggi metodologici: a) si tratta di uno studio osservazionale che raccoglie una coorte numerosa di pazienti ambulatoriali con cardiopatia coronarica in fase stabile reclutati secondo criteri standardizzati, analizzati in modo completo secondo criteri ben definiti e seguiti prospetticamente; b) la finestra di reclutamento era breve e sufficientemente recente per fornire un campione rappresentativo della contemporanea situazione della cardiopatia coronarica, sia in termini di valutazione diagnostica che di terapia; c) il numero dei pazienti è stato predeterminato in ragione di circa 25 per ogni milione di abitanti e la distribuzione dei medici e delle sedi di reclutamento è stata stabilita in modo tale che il mix dei pazienti arruolati fosse il più possibile rappresentativo della situazione reale della malattia in una data regione.

RISULTATI DAL REGISTRO CLARIFY

I risultati di questo studio dimostrano che, tra la coorte dei pazienti con cardiopatia coronarica cronica in fase stabile arruolati in Italia e quella comprendente pazienti reclutati in vari paesi del mondo, vi sono rilevanti differenze in termini di caratteristiche demografiche, abitudini di vita e fattori di rischio e presentazione della malattia. Tali differenze si sono in gran parte confermate anche restringendo l'analisi al solo gruppo dei pazienti reclutati in Europa occidentale, nonostante la maggiore omogeneità demografica, sociale ed economica. In particolare, i pazienti della coorte italiana erano più anziani, avevano con maggior frequenza una storia di tabagismo ed ipertensione arteriosa. È noto che nei paesi mediterranei la morbilità e la mortalità per malattia coronarica sono marcatamente inferiori rispetto ad altre nazioni del nord Europa e, soprattutto, dell'Europa centrale ed orientale dove il carico globale della malattia misurato come "disability-adjusted life year" è 3 volte maggiore che nei paesi mediterranei¹¹. Parallelamente in questi ultimi la malattia si manifesta clinicamente con minor frequenza e più tardivamente a parità di cardiopatia coronarica. Questo fatto potrebbe spiegare l'età più avanzata dei pazienti con cardiopatia coronarica cronica della coorte italiana. Età, fumo, oltre al maggior consumo di alcool e caffè potrebbero spiegare la maggior prevalenza di ipertensione arteriosa tra i pazienti italiani. Tuttavia, non si può escludere che anche fattori genetici possano contribuire a spiegare queste differenze come è ipotizzabile considerando le rilevanti differenze etniche tra la popolazione italiana, costituita quasi totalmente da pazienti di razza caucasica, quella europea ed il resto della popolazione generale in cui pazienti di altre etnie sono molto più rappresentati. Tra gli altri fattori di rischio coronarico, lo studio evidenzia che quasi l'80% dei pazienti della coorte italiana era sedentario e che ben il 34% dichiarava di non praticare nessuna attività fisica. Questo dato conferma quanto riportato in precedenza¹¹. Nonostante il minor grado di attività fisica, il maggior consumo di caffè ed il fumo ed il minor utilizzo di farmaci bradicardizzanti come betabloccanti e calcioantagonisti, nei pazienti italiani la frequenza cardiaca era simile a quella della coorte europea ed inferiore a quella rilevata nella popolazione generale, sia all'esame obiettivo che all'ECG. L'età più avanzata e il maggior utilizzo di ivabradina potrebbero spiegare la minore frequenza cardiaca nella popolazione italiana. L'importanza prognostica della frequenza cardiaca è stata dimostrata nell'infarto miocardico e nell'insufficienza cardiaca^{12,13} mentre i dati disponibili in letteratura riguardo alla cardiopatia coronarica cronica in fase stabile sono scarsi¹⁴. Una successiva analisi dei dati di follow-up del registro CLARIFY potrà chiarire il significato prognostico di queste differenze.

Sul piano delle manifestazioni cliniche della malattia, nella coorte italiana la storia di infarto miocardico e di arteriopatia carotidea era più frequente, il quadro coronarico era più grave, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro più bassa ed erano più frequenti localizzazioni extracardiache della malattia aterosclerotica. Questi risultati non sono di facile interpretazione ed è possibile che differenze nelle modalità e nei centri di reclutamento abbiano giocato un ruolo. Si può ipotizzare che l'età più avanzata, la maggior prevalenza di ipertensione arteriosa e del fumo possano giustificare una maggiore severità delle malattie aterosclerotiche nella coorte italiana.

Ancor più marcate rispetto a quelle osservate per le manifestazioni cliniche sono le differenze evidenziate dallo studio riguardo al trattamento dei pazienti (Tabella 5). Il dato è coerente con quanto osservato in precedenti studi^{7,8}. Nell'ambito del progetto EUROASPIRE, ad esempio, sono state condotte rileva-

zioni in tempi diversi ed in diversi paesi europei per valutare la reale applicazione delle misure di prevenzione secondaria, sia in termini di modificazioni dello stile di vita che di terapia farmacologica, dopo un evento coronarico acuto. I dati ottenuti hanno mostrato drammatiche variazioni tra le varie nazioni partecipanti, nell'uso di betabloccanti, ACE-inibitori, statine ed anti-coagulanti anche se queste differenze sono andate via via attenuandosi nel tempo per la tendenza generalizzata ad incrementare le prescrizioni di ACE-inibitori, statine e betabloccanti.

Nel presente studio, oltre a notevoli differenze nella terapia farmacologica, si evidenzia che la grande maggioranza dei pazienti reclutati in Italia erano stati indagati con coronarografia e sottoposti ad angioplastica coronarica con maggiore frequenza dei pazienti della coorte europea e internazionale. Questo è in accordo con il dato del progressivo incremento dell'utilizzo delle metodiche invasive osservato in Italia nel corso dell'ultimo decennio¹⁵. Oggi il numero di angioplastiche coronariche eseguito in Italia si avvicina a quello di Germania, Danimarca e Paesi Bassi, mentre, in altre nazioni come Regno Unito e Spagna la crescita delle procedure interventistiche coronariche è stata molto inferiore. Le ragioni di queste differenze sono state indagate in un recente studio¹⁵ che ha dimostrato come esse non dipendano soltanto dalla domanda, cioè dall'incidenza della malattia in una certa area, ma anche dall'offerta, cioè dalla disponibilità di laboratori di emodinamica, dall'accuratezza delle verifiche di appropriatezza delle procedure effettuate nei vari paesi riguardo ai rimborsi, dal tipo di organizzazione in reti regionali di emergenza.

Il maggior numero di pazienti rivascularizzati con angioplastica coronarica può spiegare perché nel gruppo italiano siano più utilizzati antiaggreganti piastrinici e meno i farmaci antianginosi, inclusi i betabloccanti. Secondo i dati di EUROASPIRE III⁸, tra i pazienti coronarici ospedalizzati il numero di quelli trattati con betabloccante è in Italia simile a quello osservato nelle nazioni europee. Al contrario, tra i pazienti ambulatoriali di questo studio, nella coorte italiana un numero minore di pazienti assume betabloccanti, e questo è verosimilmente legato alla maggiore frequenza di intolleranza o controindicazioni al farmaco (Tabella 5).

Una delle differenze più rilevanti in termini di terapia farmacologica riguarda l'uso degli inibitori della pompa protonica, la cui assunzione è più che doppia nella casistica italiana rispetto a quella europea e quella internazionale. Il maggior ricorso a questi farmaci può solo in parte essere spiegato dal numero maggiore di pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica e a duplice antiaggregazione piastrinica con la conseguente necessità di prevenire sanguinamenti gastrici. L'uso così diffuso di questi farmaci nella coorte italiana suggerisce l'esistenza di un pattern prescrittivo specifico, la cui appropriatezza potrebbe essere oggetto di future indagini. Lo studio non fornisce dati sul tipo di antiaggregante tienopiridinico utilizzato ed, in particolare, sul clopidogrel, né sul tipo di inibitore di pompa protonica, per cui non è possibile speculare sui potenziali rischi di interazione farmacologica.

Nell'interpretazione dei risultati del presente studio bisogna riconoscere alcune limitazioni. Tra queste la principale è legata al disegno dello studio CLARIFY in cui, per ovviare alle rilevanti differenze nell'organizzazione sanitaria di ciascun paese, la scelta dei medici (cardiologi ospedalieri, cardiologi extraospedalieri, internisti, medici di famiglia, ecc.) e dei centri reclutanti è stata definita dai coordinatori nazionali. In secondo luogo la consecutività era raccomandata e favorita dal breve periodo

di arruolamento, ma non è stata verificata. Perciò, pur perseguendo l'intento di fornire una rappresentazione il più possibile obiettiva della realtà della cardiopatia coronarica in ciascuna nazione, non si possono escludere disparità legate a *bias* di selezione. Di questi *caveat* bisogna tener conto quando si cerchi di interpretare le possibili ragioni dell'eterogeneità geografica evidenziata nel presente studio ed i dati ottenuti dovrebbero essere considerati come esplorativi e atti a generare ipotesi da sviluppare in successivi studi.

Nonostante queste limitazioni, le differenze geografiche rilevate nella presente analisi potrebbero avere importanti implicazioni per i medici e le autorità sanitarie che si occupano di migliorare la prevenzione e la cura dei pazienti con cardiopatia coronarica, consentendo di focalizzare gli interventi nei campi dove si sono evidenziati aspetti potenzialmente sfavorevoli, come, ad esempio, nel caso specifico dei pazienti italiani, la maggiore prevalenza di fattori di rischio come fumo e sedentarietà. CLARIFY è uno studio prospettico e prevede che i pazienti arruolati nel registro siano seguiti per 5 anni. Questo consentirà di valutare il valore prognostico delle differenze geografiche rilevate alla valutazione d'ingresso.

RIASSUNTO

Razionale. Informazioni recenti su demografia, clinica e trattamento dei pazienti con cardiopatia coronarica stabile in diverse regioni geografiche sono carenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995; 274:131-6.
2. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:1-8.
3. Degano IR, Elosua R, Kaski JC, Fernandez-Berges DJ, Grau M, Marrugat J. Plaque stability and the southern European paradox. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:56-62.
4. Finkelstein MM, Jerrett M, Sears MR. Environmental inequality and circulatory disease mortality gradients. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:481-7.
5. Steg PG. Heart rate management in coronary artery disease: the CLARIFY registry. *Eur Heart J Suppl* 2009;11(Suppl D): D13-8.
6. EUROCISS Working Group. Coronary and cerebrovascular population-based registers in Europe: are morbidity indicators comparable? Results from EUROCISS Project. *Eur J Public Health* 2003;13(3 Suppl):55-60.
7. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries - principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001;22:554-72.
8. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121-37.
9. Pocock S, Calvo G, Marrugat J, et al. International differences in treatment effect: do they really exist and why? *Eur Heart J* 2013;34:1846-52.
10. O'Shea JC, DeMets DL. Statistical issues relating to international differences in clinical trials. *Am Heart J* 2011;142:21-8.
11. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. *European Cardiovascular Disease Statistics 4th edition 2012: EuroHeart II*. *Eur Heart J* 2013;34:3007.
12. Bohm M, Swedberg K, Komajda M, et al.; SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:886-94.
13. Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65:547-53.
14. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-74.
15. Laut KG, Gale CP, Pedersen AB, Fox KA, Lash TL, Kristensen SD. Persistent geographical disparities in the use of primary percutaneous coronary intervention in 120 European regions: exploring the variation. *EuroIntervention* 2013;9:469-76.

Materiali e metodi. CLARIFY è un registro internazionale, prospettico, osservazionale e longitudinale che raccoglie oltre 33 000 pazienti ambulatoriali con cardiopatia coronarica stabile da 45 nazioni in Europa, Asia, Medio Oriente, Africa, Australia, Nord-Sud e Centro America. Utilizzando i dati del registro CLARIFY abbiamo confrontato le caratteristiche dei pazienti reclutati in Italia con quelle dei pazienti reclutati negli altri paesi dell'Europa occidentale e nel resto del mondo.

Risultati. I dati di base erano disponibili in 33 283 pazienti di cui 2112 reclutati in Italia e 12 614 nei restanti paesi dell'Europa occidentale. Rispetto ai pazienti delle coorti europea ed internazionale, gli italiani erano più anziani, fumatori, ipertesi e sedentari. Un numero maggiore aveva una storia di infarto miocardico, di arteriopatia carotidea e di broncopneumopatia cronica ostruttiva. Per quanto riguarda il trattamento, i pazienti della coorte italiana, rispetto a quelli di entrambe le popolazioni internazionali, erano stati più frequentemente sottoposti a coronarografia, avevano una coronaropatia più severa ed erano stati trattati con angioplastica coronarica, mentre meno pazienti assumevano betabloccanti, calcioantagonisti, altri farmaci antianginosi e antidiuretici. Più pazienti invece erano trattati con ivabradina, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, nitroderivati e antiaggreganti piastinici.

Conclusioni. Nei pazienti ambulatoriali con cardiopatia coronarica stabile vi sono importanti differenze geografiche in termini di fattori di rischio e stile di vita, caratteristiche cliniche e trattamento chirurgico e farmacologico.

Parole chiave. Epidemiologia; Malattia coronarica.