

# Near-Fatal Asma\*

## Uno studio dei fattori di rischio basato sulla popolazione

Ian Mitchell, MD, FCCP; Suzanne C. Tough, PhD; Lisa K. Semple, RN, MN;  
Francis H. Green, MD; Patrick A. Hessel, PhD

**Introduzione:** Lo studio sulla near-fatal asma (NFA) può voler dire comprendere ulteriormente l'asma fatale. Studi sull'NFA sono spesso derivati da una singola ICU piuttosto che da una popolazione definita. Ci siamo proposti quindi di identificare i fattori che distinguevano pazienti con NFA (casi) da quelle persone trattate in un reparto d'emergenza (ED) [ED soggetti di controllo] ed in comunità (soggetti di controllo di comunità [CCs]).

**Metodi:** Si è trattato di uno studio caso-controllo basato sulla popolazione condotto per oltre 20 mesi su 45 pazienti con NFA (di età compresa tra 5 e 50 anni), 197 soggetti di controllo ED trattati in un ED, e 303 soggetti di controllo di comunità (CCs), tutti residenti ad Alberta.

**Risultati:** La distribuzione per età è stata simile tra i pazienti con NFA ed i soggetti di controllo, la maggior parte inferiore a 22 anni di età (pazienti con NFA 68.9%; soggetti di controllo ED 71.3%; CCs 60.7%). I pazienti con NFA avevano maggiori probabilità di aver ricevuto una diagnosi prima dei 5 anni di età (66.6%), rispetto ai soggetti di controllo ED (39.6%) e ai CCs (28.7%). Il gruppo con NFA ha riportato con maggiori probabilità una patologia moderato-severa e sintomi più frequenti che gli altri gruppi. La terapia con broncodilatatori è stata usata più spesso dal gruppo con NFA rispetto ai soggetti di controllo ED ed ai CCs ( $p < 0.001$ ), così come la terapia con steroidi inalatori ( $p < 0.001$ ) e con steroidi orali ( $p < 0.001$ ). I pazienti con NFA hanno riportato risultati più alti in termini di vulnerabilità e più probabilmente sono stati ricoverati per stress come fattore scatenante l'asma. Tutti i gruppi hanno presentato elevata esposizione al fumo di sigaretta ed agli animali domestici.

**Conclusioni:** I pazienti con NFA presentano molti fattori di rischio modificabili e molte somiglianze con i soggetti di controllo ED ed i CCs con asma. In tutti i gruppi sono richieste misure generali per migliorare il controllo dell'asma e la consapevolezza dei rischi.

(CHEST Edizione Italiana 2002; 3:29-35)

**Parole chiave:** asma; near-fatal asma; basato sulla popolazione; fattori di rischio

**Abbreviazioni:** CCs=soggetto di controllo di comunità; CI=intervallo di confidenza; ED=reparto di emergenza; NFA=near-fatal asma; OR=odds ratio

La morbilità e la mortalità per asma sono aumentate fin dagli anni '70.<sup>1,2</sup> Studi sulle morti per asma<sup>3-8</sup> hanno suggerito che una mancanza di riconoscimento della gravità di malattia da parte dei pazienti ed un insufficiente trattamento della patologia da parte dei medici hanno contribuito a questi aumenti. Studi retrospettivi<sup>9</sup> e studi prospettivi<sup>10</sup> sull'asma sono stati condotti ad Alberta, Canada, che

ha avuto la percentuale di mortalità per asma più alta in Canada.<sup>1</sup> Si è osservato che la near-fatal asma (NFA) ha in comune alcune caratteristiche con l'asma fatale,<sup>11</sup> tuttavia la maggior parte di studi sulla NFA<sup>12-16</sup> sono stati retrospettivi e, generalmente, con pazienti da una sola ICU, anche se alcuni sono stati prospettivi.<sup>11,17</sup>

I criteri per un'esacerbazione di asma quasi fatale dovrebbe includere, come fa questo studio, una rigida definizione. Diversamente da studi sulla mortalità per asma, pazienti con esacerbazioni di asma quasi fatali possono essere interrogati direttamente riguardo alle caratteristiche della loro patologia e riguardo agli eventi che precedono l'episodio. Questi studi possono quindi offrire dati che possono aiutare nell'identificare pazienti e situazioni ad alto rischio. Interventi destinati a prevenire NFA possono rivelarsi utili nel prevenire morti per asma.

Il presente studio è stato basato sulla popolazione ed ha incluso aree urbane e rurali di Alberta. Lo stu-

\*Dalla Child Health Research Unit (Dr. Mitchell e Tough, Ms. Semple) e dal Respiratory Research Group (Dr. Green), University of Calgary, Calgary, AB; Department of Public Health Sciences (Dr. Hessel), University of Alberta, Edmonton, AB, Canada. Questa ricerca è stata sostenuta da Herron Foundation Study of Childhood Asthma.

Manoscritto ricevuto il 15 marzo, 2001; revisione accettata il 20 novembre, 2001.

Corrispondenza: I. Mitchell, MD, FCCP, 1820 Richmond Rd SW, Calgary, AB, Canada, T2T 5C7; e-mail: ian.mitchell@calgaryhealthregion.ca

(CHEST 2002; 121:1407-1413)

dio ha confrontato pazienti che avevano avuto esperienza di un'esacerbazione di asma quasi fatale (pazienti o casi con NFA) con un gruppo di pazienti che è stato trattato per asma in un reparto di emergenza ospedaliero (ED [soggetti di controllo ED]) ed un gruppo di persone affette da asma della comunità (soggetti di controllo di comunità [CCs]). L'obiettivo è stato identificare fattori che distinguessero i casi dai due gruppi di controllo, in particolare fattori che avessero implicazioni per la gestione clinica.

## MATERIALI E METODI

È stato svolto uno studio caso-controllo con dati non appaiati. Alberta ha 2.5 milioni di abitanti ed un servizio sanitario pubblico unificato.

I pazienti con NFA erano tutti individui di età compresa tra 5 e 50 anni che hanno avuto esperienza di un'esacerbazione di asma quasi fatale tra il 1 agosto 1994 ed il 3 marzo 1996, ad Alberta, in Canada. I limiti di età sono stati scelti per minimizzare le diagnosi errate. Sono stati definiti pazienti con NFA quelli che hanno richiesto ventilazione assistita in una ICU in una sola delle città o dei centri regionali. Medici clinici locali, non gli investigatori, hanno fatto la diagnosi di asma ed hanno determinato le linee di condotta per il ricovero in ospedale e la gestione del paziente. Al coordinatore dello studio sono stati notificati tutti i ricoveri in ospedale per asma (cioè 144 casi) che hanno fatto ricorso all'ICU. Cinquantotto pazienti hanno ricevuto ventilazione assistita e sono stati approcciati allo studio dai loro medici. Tutti i pazienti sono stati d'accordo per essere contattati dal coordinatore dello studio, che ha ottenuto il consenso ad inviare i questionari da autosomministrare. I questionari completati sono stati ricevuti da 45 su 58 partecipanti (77.6%).

### *Soggetti di controllo*

I soggetti di controllo ED sono stati di età compresa tra 5 e 50 anni e sono stati visitati negli ED all'Ospedale di Edmonton dell'Università di Alberta o all'Ospedale Regionale di Lethbridge in quanto hanno cercato un trattamento per asma, e ricevuto anche una diagnosi di asma da un medico alla dimissione. I soggetti di controllo ED sono stati contattati al telefono entro 5 giorni dalla loro visita in ED e sono stati invitati a partecipare completando un questionario autosomministrato, inviato per posta.

Il follow-up telefonico dei soggetti di controllo ED è stato portato avanti fino ad un massimo di nove volte oppure finché il soggetto ha declinato la partecipazione. Promemoria postali e questionari supplementari sono stati offerti a quelli che avevano smarrito il questionario originale. Dei 390 casi potenziali, sono stati ottenuti 297 questionari completati (76.1%).

I CCs, di età tra 5 e 50 anni, sono stati identificati componendo un numero telefonico a caso, in base ad una procedura precedentemente descritta.<sup>18</sup> Dagli oltre 7.000 numeri di telefono casuali, sono state identificate 393 persone che hanno riferito la diagnosi di asma posta da un medico, e tra questi, 303 (77.1%) hanno completato il questionario. I numeri di CCs reclutati hanno interessato approssimativamente un 40:60 della composizione rurale/urbana della provincia.

La proporzione dei soggetti di controllo (ED e CCs) rispetto ai casi (pazienti con NFA) è stata stabilita ad un minimo di 3:1.

### *Questionario*

Il questionario è stato preparato da un gruppo di medici, epidemiologi ed esperti di asma, è stato testato precedentemente in uno studio pilota di 35 pazienti con asma, ed ha richiesto da 45 a

75 minuti per il completamento. Il questionario si è basato su informazioni di dati demografici, età al momento della prima diagnosi di asma, durata dei sintomi prima della diagnosi, autovalutazione della gravità, frequenza dei sintomi, uso di farmaci (mediante categoria generale e nomi specifici), storia di allergia, esposizione a fattori di innesco dell'asma, il fattore scatenante dell'asma per l'episodio specifico, e sensazioni di vulnerabilità.<sup>10</sup> È stata inclusa la valutazione di opinione sull'asma<sup>19</sup> che ha considerato le sensazioni di vulnerabilità. Un esempio di frase sulla salute generale richiedente una risposta è stato il seguente: "Mi preoccupa spesso di avere una malattia seria come il cancro o un attacco cardiaco". Un esempio di asserzione sulla vulnerabilità specifica dell'asma richiedente una risposta è stato il seguente: "Suppongo che avrò alcune crisi di asma per il resto della mia vita".

Lo studio è stato approvato dai comitati etici di ricerca competenti. A tutti i partecipanti è stato comunicato che le informazioni erano confidenziali e che non avrebbero avuto impatto sul tipo o sulla qualità di cura. È stato chiesto ai genitori dei partecipanti di età compresa tra 5 e 16 anni di completare i questionari.

### *Analisi dei dati*

I questionari sono stati revisionati manualmente per la concordanza e l'adeguata codificazione prima dell'immissione dei dati. Tutti i dati sono stati inseriti due volte in un programma di computer (SPSS-Data Entry; SPSS, Inc; Chicago, IL),<sup>20</sup> e le discordanze sono state risolte. I dati sono stati compilati e controllati per appropriati codici ed unità anomale, e per la normalità di distribuzione di variabili continue. I fattori di rischio scelti per la valutazione nell'analisi di bivariate e di regressione sono stati quelli basati sulla letteratura e sull'esperienza degli investigatori.

Le analisi iniziali univariate e bivariate hanno esaminato le differenze caso-controllo usando gli *odds ratio* (OR) e i confronti tra medie. Quando si è trovata una pendenza nei dati, è stato utilizzato il test di Mantel-Haenszel per la tendenza lineare. È stato usato un programma di computer (Epi Info, versione 6.0; Centri per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie; Atlanta, GA)<sup>21</sup> per determinare gli OR e gli intervalli di fiducia (CI) [metodo di Cornfield] nell'analisi stratificata. È stato impiegato un programma di computer (SPSS per Windows) per le tabulazioni crociate e le regressioni logistiche. I pazienti con NFA (cioè i casi) sono stati confrontati con i soggetti di controllo riguardo variabili demografiche, autovalutazione della gravità dell'asma, ricorso al sistema sanitario, uso di farmaci e durata della malattia. Sono state osservate le differenze di caso-controllo più salienti. Dato il piccolo numero di casi, sono state tentate limitate analisi multivariate. In ogni gruppo di variabili indipendenti associate (per esempio ricorso al servizio sanitario e fattori di innesco dell'asma), quelle variabili che hanno fornito una correlazione significativa bivariata (cioè  $p \leq 0.05$ ) sono state inserite in un'analisi di regressione logistica a gradini usando una selezione diretta. Infine, le variabili risultate significative nel modello logistico all'interno di categorie (per esempio utilizzazione del servizio sanitario e fattori di innesco dell'asma) sono state inserite in un modello di regressione logistica di sommario per determinare quale si è trovata significativamente associata alla condizione di caso-controllo. La regressione logistica è stata preferita per l'analisi di funzione discriminante in quanto richiede minori supposizioni sui dati (cioè normalità multivariata di variabili indipendenti e variazioni uguali), e perché si applica bene anche quando vengono soddisfatte le supposizioni per l'analisi di funzione discriminante.

## RISULTATI

La distribuzione per sesso è stata simile per i tre gruppi (Tabella 1). Tuttavia, il 70% dei partecipanti nei gruppi di ED e di NFA ha presentato un'età

**Tabella 1—Appartenenza di gruppo e sesso, età, ed età alla diagnosi**

Variabile	Gruppo con NFA		Gruppo ED		NFA vs ED		Gruppo CC		NFA vs Gruppo CC	
	No.	%	No.	%	OR	95% CI	No.	%	OR	95% CI
Sesso										
Maschio	18	40.0	95	48.2	0.72	0.37–1.38	48	48.8	0.698	0.37–1.32
Femmina	27	60.0	102	51.8			55	51.2		
Gruppo di età, anni*										
5–14	15	33.3	81	41.5			91	30.1		
15–24	16	35.6	58	29.8			93	30.6		
25–34	3	6.6	32	16.4			50	16.6		
35 +	11	24.4	24	12.2			68	22.5		
Età di diagnosi, † anni										
0–1.9	11	24.4	23	11.7			27	8.9		
2.0–4.9	19	42.2	55	27.9			60	19.8		
5.0–9.9	7	15.6	42	21.3			70	2.1		
10–14.9	1	2.2	20	10.2			49	16.2		
15 +	7	15.6	57	28.9			97	32.0		
Durata dei sintomi prima della diagnosi, mesi										
0–6	22	46.8	80	40.6	1.24	0.59–2.61	89	29.4	1.85	0.90–3.84
≥ 7	14	29.8	63	32.0			105	34.7		

\*NFA vs gruppo ED,  $p = 0.07$ ; NFA vs gruppo CC,  $p = 0.394$ .

†NFA vs gruppo ED,  $p = 0.014$ ; NFA vs gruppo CC,  $p \leq 0.001$ .

sotto i 25 anni, e il 41.5% dei partecipanti ED sotto i 15 anni. Il gruppo con NFA differiva in modo significativo alla diagnosi dal gruppo ED per età ( $p = 0.014$ ), per autovalutazione della gravità dell'asma ( $p = 0.001$ ) e per frequenza dei sintomi ( $p = 0.031$ ). È risultato più probabile riscontrare che quelli con NFA riportassero una malattia moderato-severa e più spesso sintomi più frequenti rispetto ad entrambi i gruppi di controllo (Tabella 2). In una settimana durante la quale non hanno avuto problemi con l'asma, circa la metà dei gruppi di ED e di CC non hanno presentato alcun sintomo o solamente sintomi durante l'esercizio fisico, rispetto al 28.9% del gruppo con

NFA. Al contrario, il 33.4% del gruppo con NFA ha riportato sintomi più di tre volte a settimana, rispetto al 25.8% del gruppo ED e al 21.8% del gruppo CC. Quando queste variabili sono state inserite in una regressione logistica che confrontava il gruppo ED al gruppo con NFA, l'età alla diagnosi e la gravità di malattia sono rimaste significative con  $p \leq 0.05$ . Il gruppo con NFA ha differito significativamente dal gruppo CC per l'età alla diagnosi ( $p = 0.001$ ) e per la gravità dell'asma ( $p = 0.007$ ); nella regressione logistica, l'età alla diagnosi e la gravità sono rimaste significative ( $p \leq 0.001$ ).

Variazioni a breve termine nel controllo dell'asma sono state valutate con l'aumentato utilizzo di farmaci, la presenza di sintomi notturni e diurni, ed una sensazione di muco nel torace.

L'aumentato uso di farmaci riportato dal paziente è stato più comune fra i pazienti con NFA, registrando un aumento dell'uso di farmaci del 79.5% negli ultimi 12 mesi, rispetto a < 60% nei soggetti di controllo ED e solamente 38.5% nei CCs (Tabella 3). Le differenze nell'aumentato uso di farmaci nei 12 mesi precedenti tra il gruppo con NFA ed il gruppo ED è stato significativo (OR, 2.60; 95% CI, da 1.19 a 5.71), come lo è stata la frequenza di sintomi notturni (OR, 2.96; 95% CI, da 1.46 a 5.95). Quando il gruppo con NFA è stato confrontato con il gruppo ED usando la regressione logistica, la frequenza di sintomi notturni è rimasta significativa con  $p \leq 0.02$ . Anche le differenze seguenti tra il gruppo con NFA ed il gruppo CC sono state significative: uso aumentato di farmaci negli ultimi 12 mesi (OR, 6.21; 95% CI, da 2.87 a 13.3); frequenza di sintomi diurni

**Tabella 2—Gravità e frequenza dei sintomi auto-risportati**

Patologia	Gruppo con NFA		Gruppo ED		Gruppo CC	
	No.	%	No.	%	No.	%
Gravità*						
Lieve	0	0.0	73	37.6	163	54.0
Moderata	21	46.7	91	46.9	122	40.4
Severa	24	53.3	30	15.5	17	5.06
Frequenza dei sintomi†						
Nessuno o solo con l'esercizio fisico	13	28.9	94	51.7	132	53.5
1–2 volte/settimana	17	37.8	41	22.5	62	25.0
3 + volte settimana	15	33.4	47	25.8	54	21.8

\*NFA vs gruppo ED,  $p = 0.001$ ; NFA vs gruppo CC,  $p = 0.001$  tendenza.

†NFA vs gruppo ED,  $p = 0.031$  tendenza; NFA vs gruppo CC,  $p = 0.007$  tendenza.

**Tabella 3—Controllo e sintomi di asma**

Sintomi	Gruppo con NFA		Gruppo ED		NFA vs Gruppo ED		Gruppo CC		NFA vs Gruppo CC	
	Numero	%	Numero	%	OR	95% CI	Numero	%	OR	95% CI
Aumentato uso di farmaci negli ultimi 12 mesi	35	79.5	118	59.9	2.60	1.19–5.71	116	38.5	6.21	2.87–13.3
Sintomi diurni (> 4 giorni negli ultimi 14 giorni)	19	43.2	80	41.0	1.05	0.72–1.53	73	24.4	2.35	0.23–4.52
Sintomi notturni (> 4 notti nelle ultime 14 notti)	18	40.8	37	19.0	2.16	1.36–3.41	29	9.6	6.49	3.18–13.13
Sensazione di muco nel torace	29	65.9	107	60.8	1.08	0.85–1.38	143	58.1	1.39	0.71–2.73

(OR, 2.35; 95% CI, da 1.23 a 4.52); e frequenza di sintomi notturni (OR, 6.49; 95% CI, da 3.18 a 13.16). Quando queste variabili sono state inserite in una regressione logistica, l'uso aumentato di farmaci e la frequenza di sintomi notturni sono rimasti significativi ( $p \leq 0.001$ ).

Il gruppo con NFA ha riportato significativamente più allergia ed indicatori di atopia rispetto al gruppo ED, così come una storia di allergie alimentari (OR, 3.62; 95% CI, da 1.62 a 8.18) e di reazione allergica a rischio di vita (OR, 5.32; 95% CI, da 2.67 a 10.6) [Tabella 4]. Quando queste variabili sono state inserite in una regressione logistica, solamente la reazione allergica a rischio di vita è rimasta significativa ( $p \leq 0.001$ ). Il gruppo con NFA ha differito significativamente dal gruppo CC in termini di storia di episodi allergici ed atopici.

In particolare, è risultato più probabile che quei pazienti del gruppo con NFA riportassero una storia di eczema (OR, 2.46; 95% CI, da 1.18 a 5.17) e una reazione allergica a rischio di vita (OR, 5.35; 95% CI, da 2.76 a 10.41). Quando queste variabili sono state inserite in una regressione logistica per determinare i fattori predittivi indipendenti più appropriati, solamente la reazione allergica a rischio di vita è rimasta significativa ( $p \leq 0.001$ ).

Ci sono state molte esposizioni ambientali in tutti i gruppi, come animali domestici in casa e fumo, e molti pazienti erano anche fumatori. Si sono trovati più fumatori nel gruppo con NFA, tuttavia nessuna differenza significativa è stata notata tra i gruppi.

Non ci sono state differenze significative tra i gruppi per l'asma innescata dal fumo. Inoltre, non si sono trovate differenze significative tra i gruppi per la proporzione di pazienti la cui madre o il cui padre ha fumato durante la loro infanzia ( $\chi^2$  test). Non ci sono state differenze significative tra i gruppi riguardo al numero di persone in famiglia che ha fumato regolarmente o riguardo al numero di ore al giorno di esposizione dei pazienti al fumo (analisi di varianza a senso unico).

L'uso di farmaci è stato inteso come nullo oppure occasionale rispetto all'uso quotidiano. Tutti i tipi di farmaci, incluso broncodilatatori e steroidi inalatori, sono stati utilizzati più frequentemente dai partecipanti del gruppo con NFA rispetto ai partecipanti del gruppo ED (Tabella 5). Il gruppo con NFA ha ricevuto con maggiore frequenza steroidi inalatori ogni giorno (72.7%) e pillole di steroidi tutti i giorni oppure ogni tanto (77.2%), tuttavia gli steroidi inalatori non sono stati utilizzati da tutti.

Quando i tipi di terapia sono stati inseriti in una regressione logistica per determinare i fattori predittivi indipendenti più appropriati, solamente il fatto che i pazienti abbiano sempre usato steroidi è rimasto significativo ( $p \leq 0.003$ ). Anche il gruppo con NFA ha utilizzato significativamente più farmaci rispetto al gruppo CC. Quando il gruppo con NFA è stato confrontato con il gruppo CC, una regressione logistica ha mostrato come significativi ( $p \leq 0.03$ ) sia l'uso di ipratropio che l'utilizzo continuo di steroidi da parte dei pazienti.

**Tabella 4—Storia di episodi allergici ed atopici**

Storia	Gruppo con NFA		Gruppo ED		ED vs Gruppo con NFA		Gruppo CC		CC vs Gruppo con NFA	
	Numero	%	Numero	%	OR	95% CI	Numero	%	OR	95% CI
Eczema	28	65.1	68	43.9	1.54	0.71–3.37	88	43.0	2.46	1.18–5.17
Febbre da fieno	21	56.7	87	60.9	0.81	0.37–1.81	122	59.8	0.85	0.40–1.83
Orticaria	23	62.1	65	46.4	1.90	0.85–4.26	90	45.5	1.93	0.89–4.24
Allergie alimentari	26	66.7	52	35.3	3.62	1.62–8.18	101	49.1	2.04	0.94–4.46
Allergie a farmaci	17	47.3	44	32.2	1.89	0.84–4.25	63	32.1	1.82	0.83–3.96
Reazione a rischio di vita	26	59.1	42	21.3	5.32	2.67–10.6	64	31.3	5.35	2.76–10.41

**Tabella 5—Uso di farmaci**

Uso di farmaci	Gruppo con NFA		Gruppo ED		Valore p*	Gruppo CC		Valore p†
	Numero	%	Numero	%		Numero	%	
<b>Generale</b>								
Quotidiano	25	56.8	54	28.9	≤ 0.001	41	16.7	0.001 trend
Occasionale	16	36.4	64	34.2		67	27.3	
Mai	3	6.8	69	36.9		137	55.9	
<b>Steroidi inalatori nell'ultimo mese</b>								
Quotidiano	32	72.7	79	45.9	≤ 0.001	45	22.6	0.001 trend
Occasionale	8	18.2	31	18.0		41	20.6	
Mai	4	9.1	62	63.6		113	56.8	
<b>Steroidi in compresse negli ultimi 12 mesi</b>								
Quotidiano	6	13.6	5	2.7	≤ 0.001	1	1.04	0.001 trend
Occasionale	28	63.6	63	34.1		27	10.9	
Mai	10	2.7	117	63.2		220	88.7	
<b>Teofillina negli ultimi 12 mesi</b>								
Quotidiano	12	27.3	12	6.4	≤ 0.001	11	4.5	0.001 trend
Occasionale	4	9.1	17	9.0		12	4.9	
Mai	28	63.6	159	84.6		223	90.7	
<b>Broncodilatatore Ipratropio negli ultimi 12 mesi</b>								
Quotidiano	8	18.2	6	3.2	≤ 0.001	1	0.4	0.001
Occasionale	10	22.7	19	10.1		8	3.2	
Mai	26	59.1	163	86.7		239	96.4	
<b>Necessità di brevi periodi di terapia steroidea</b>								
Sì	43	97.7	111	56.9	≤ 0.001	75	25.4	< 0.001

\*NFA vs gruppo ED.

†NFA vs gruppo CC.

Ai soggetti sia del gruppo ED che del gruppo con NFA è stato chiesto di identificare il fattore di innesco per l'episodio che ha portato ad una visita in ED o ha preceduto un episodio di NFA. Solamente l'allergia o l'ingestione alimentare è risultata significativamente differente, e tali condizioni sono state riscontrate in sei pazienti (13.3%) nel gruppo con NFA ed in due soggetti di controllo (1.0%) nel gruppo ED (OR, 14.92; 95% CI, da 2.51 a 153.8). Quelli nel gruppo con NFA sono stati più propensi a riportare che vivevano un momento di stress, a riferire un'allergia alimentare, o a riferire di essersi trovati in un bar, in un ristorante, o ad una festa. A confronto, è risultato più probabile che i soggetti di controllo

ED si siano trovati impegnati in attività fisica mentre si ristabilivano da un raffreddore oppure venivano a contatto con qualcuno con un raffreddore. Proporzioni simili di pazienti con NFA e di soggetti di controllo ED hanno riportato di essere ricorsi a farmaci o di essere stati esposti ad un allergene.

I pazienti con NFA, inoltre, hanno presentato la più alta probabilità di aver subito precedente intubazione o rianimazione cardiopolmonare (30 pazienti; 71.4%) rispetto al 5.7% di soggetti di controllo ED (11 soggetti) e al 2.0% di CCs (6 CCs; p < 0.001). Questa storia è stata autoriportata e non è stata confermata ispezionando documenti precedenti.

Tra i gruppi è stato valutato il risultato sulla vulne-

**Tabella 6—Utilizzo del sistema sanitario**

Cure sanitarie	Gruppo con NFA		Gruppo ED		ED vs Gruppo con NFA		Gruppo CC		CC vs Gruppo con NFA	
	Numero	%	Numero	%	OR	95% CI	Numero	%	OR	95% CI
Visita non programmata nei 12 mesi precedenti	41	91.1	162	82.2	2.21	0.73–9.04	125	41.4	14.51	5.04–56.84
Visita dal medico di famiglia nei 12 mesi precedenti	35	77.8	150	76.9	1.05	0.46–2.47	161	54.2	2.96	1.35–6.64
Visita da uno specialista dell'asma nei 12 mesi precedenti	36	83.7	44	22.6	17.65	6.91–46.99	45	15.0	29.14	11.51–76.95
Ricoveri in ospedale per asma per più di 1 giorno	39	86.7	103	53.1	5.74	2.26–17.26	84	28.4	16.40	6.51–48.75

rabilità, ed è stato osservato che ci sono stati risultati significativamente più alti sulla vulnerabilità per il gruppo con NFA rispetto al gruppo CC ( $p < 0.023$ ). Tuttavia, le differenze tra i partecipanti con NFA ed ED non sono state significative ( $p < 0.15$ ) [Tabella 6].

I pazienti con NFA, inoltre, hanno avuto più contatto con il servizio sanitario rispetto ai soggetti di controllo in ognuno degli altri gruppi (Tabella 6). È risultato più probabile che i pazienti con NFA avessero visto uno specialista dell'asma (83.7%), ma quasi tutti i pazienti con NFA hanno fatto una visita non programmata dallo specialista nei 12 mesi precedenti. Un'ampia proporzione dei pazienti con NFA (86.7%) ha avuto precedenti ricoveri in ospedale.

## DISCUSSIONE

Questo studio prospettico caso-controllo basato sulla popolazione ha dimostrato differenze tra pazienti con NFA, soggetti di controllo ED e CCs. L'uso di farmaci è aumentato significativamente a oltre 12 mesi, e quasi tutti i partecipanti hanno richiesto un breve periodo di terapia con steroidi orali qualche volta, ad indicare che erano seguiti dal medico. L'aumentato utilizzo di terapia con corticosteroidi inalatori tra i pazienti con NFA (cioè il 56.8% dei pazienti con NFA hanno usato corticosteroidi inalatori nei 12 mesi precedenti, percentuale che è salita al 72.7% nel mese precedente) suggerisce che c'è stato un deterioramento nel controllo dell'asma prima dell'attacco di NFA. La stessa tendenza nell'uso di corticosteroidi inalatori, ma a livelli diversi, è stata osservata nei soggetti di controllo ED, con il 28.9% che ha utilizzato steroidi inalatori nei 12 mesi precedenti, percentuale che è salita al 45.9% di impiego quotidiano nel mese precedente.

I pazienti con NFA hanno avuto molteplici marcatori di gravità, incluso un'alta incidenza di intubazione e rianimazione cardiopolmonare, di precedenti ricoveri in ospedale, e di storia importante di patologia allergica ed atopica, con in passato episodi di reazione allergica a rischio di vita. Essi hanno anche presentato sintomi di asma al risveglio e durante la notte.

Non esiste un criterio universalmente accettato per NFA. Tutti i nostri soggetti sono stati sottoposti ad intubazione. Nessuno ha avuto livelli di  $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg e/o esperienza di perdita di coscienza senza intubazione.<sup>11</sup> Alcuni hanno definito tutti i ricoveri in ICU come NFA,<sup>6,21</sup> tuttavia sono necessari criteri obiettivi a causa dell'ampia varietà di fattori che può contribuire alla decisione di ricoverare un paziente in una ICU. Kallenbach et al<sup>16</sup> hanno incluso solamente pazienti con esperienza di arresto respiratorio o coma, mentre Wasserfallen et al<sup>22</sup> solamente quelli con un inizio di asma molto improvviso. I criteri di entrambi questi studi ci sono sembrati troppo restrittivi.

Un vantaggio del nostro studio è stato l'uso di un questionario comprensivo in un studio basato sulla popolazione, evitando i preconcetti di studi istituzionali individuali, in cui alcuni gruppi di popolazione non sono inclusi ed altri sono troppo rappresentati.<sup>17,23</sup> In altri contesti, è stato fatto notare il pericolo di generalizzare in studi istituzionali più che in studi di popolazione.<sup>24</sup> Questo studio, inoltre, è stato condotto per un breve periodo di tempo, e variazioni in pratica nel tempo non hanno probabilmente alterato il risultato.

In questo studio basato sulla popolazione, il numero di casi (45) è stato comparabile o maggiore rispetto al numero di casi in altri studi di NFA. Ad esempio, uno studio istituzionale ha coinvolto 19 pazienti (casi) e 88 soggetti di controllo.<sup>17</sup> Pertanto il numero di pazienti in studi di NFA è probabilmente  $< 50$ . Più soggetti possono essere arruolati comprendendo altre province o aumentando la durata dello studio. Questi metodi generano tuttavia altri problemi. Il numero relativamente piccolo di casi di NFA limita il potere dello studio di scoprire piccole differenze, ma molte delle differenze notate sono state importanti, e molti OR hanno escluso il valore nullo.

Una limitazione dello studio è stato il nostro metodo di richiamare per valutare l'impiego di farmaci. Siamo ricorsi a grandi stime per convalidare i dati, ma l'abbiamo trovato difficoltoso a causa di farmaci in comune, uso di diverse farmacie, e parziale consenso ad accedere ai registri delle farmacie. Abbiamo avuto intenzione di convalidare i dati, ma la maggior parte delle persone che hanno acconsentito ad accedere ai registri di farmacia sono state quelle nel gruppo con NFA.

Abbiamo usato l'auto-valutazione di gravità dell'asma. Nonostante preoccupazioni riguardo l'auto-valutazione di gravità dell'asma, alcuni studi<sup>25-28</sup> hanno mostrato che i risultati di auto-valutazione correlano con marcatori obiettivi di severità, come uso di farmaci e ricorso al servizio sanitario, e sono un fattore predittivo di morbilità e mortalità.

Alcuni riscontri hanno importanza clinica. Nonostante l'aumentato impiego di tutti i tipi di farmaci per asma da parte del gruppo con NFA, incluso l'osservazione che oltre il 90% ha ricevuto terapia con steroidi inalatori, il controllo dell'asma ha continuato a peggiorare fino ad un livello critico. Le condizioni che precedono la presentazione in ospedale sono diverse tra il gruppo con NFA ed il gruppo ED. Gli episodi di NFA innescati da eventi emotivi e da fattori ambientali, come trovarsi in un bar, ad una festa, o in un ristorante prima dell'episodio, erano il doppio. A confronto, il gruppo ED ha riportato più spesso che un'infezione delle vie aeree superiori o l'attività fisica li ha costretti ad essere visitati.

L'abitudine al fumo era comune in tutti i gruppi ed è stata sostanzialmente più rilevante nel gruppo con NFA. Inoltre, le percentuali di fumo nel grup-

po con NFA hanno superato la percentuale provinciale del 29.2%<sup>29</sup> In aggiunta, non è sembrato che quei pazienti con asma severo facessero qualche sforzo maggiore per evitare l'esposizione al fumo rispetto agli altri pazienti.

Sono stati riscontrati problemi psicologici nell'esacerbazione di asma,<sup>30</sup> e abbiamo confermato che sensazioni di vulnerabilità sono state comuni nel gruppo con NFA e che lo stress può essere un importante fattore di innesco. Lo stress è stato percepito dal paziente, ma può influenzare la percezione della dispnea.<sup>30</sup> La valutazione dei pazienti con asma severo da parte del medico dovrebbe includere lo stress e la vulnerabilità.

I problemi sorti in questo studio sono chiari. Confermiamo che i pazienti che sono stati ricoverati in una ICU con asma hanno molti marcatori di gravità a lungo termine e necessitano di valutazione intensiva e di un follow-up a lungo termine. Trattamenti efficaci probabilmente migliorano la loro qualità di vita e permettono ad esempio la pratica dello sport. Dato il loro conseguente impiego di risorse del servizio sanitario,<sup>31</sup> un tale approccio può ridurre i costi. Esiste comunque una considerevole sovrapposizione nei fattori di rischio tra i tre gruppi. I provvedimenti riportati nei rapporti di consenso, come l'attenzione alla severità di malattia, l'uso di farmaci preventivi e l'evitare i fattori di innesco sono applicabili ad ogni persona con asma.

**RICONOSCIMENTI:** Ringraziamo i direttori ed il personale di tutte le ICU di Alberta, Monica Ruff (Coordinatrice dello Studio), Diane Beauvais-Bishop e Christina Mauratt per il paziente aiuto di segreteria.

#### BIBLIOGRAFIA

- Mao Y, Semenciw R, Morrison H, et al. Increased rates of illness and death from asthma in Canada. *Can Med Assoc J* 1987; 137:620-624
- Wilkins I, Mao Y. Trends in rates of admission to hospital and death from asthma among children and young adults in Canada during the 1980's. *Can Med Assoc J* 1993; 148:185-190
- Robertson CF, Rubinfeld AR, Bowes G. Deaths from asthma in Victoria: a 12 month study. *Med J Aust* 1990; 152:511-517
- Sears MR, Rea HH, Beaglehole R, et al. Asthma mortality in New Zealand: a two year national study. *N Z Med J* 1985; 89:271-275
- British Thoracic Association. Death from asthma in two regions of England. *BMJ* 1982; 285:1251-1255
- Rea HH, Scragg R, Jackson R, et al. A case-control study of deaths from asthma. *Thorax* 1986; 41:833-839
- Bucknall CE, Slack R, Godley CC, et al. Scottish Confidential Inquiry into Asthma Deaths (SCIAD), 1994-6. *Thorax* 1999; 54:978-984
- Burr ML, Davies BH, Hoare A, et al. A confidential inquiry into asthma in Wales. *Thorax* 1999; 54:985-989
- Tough SC, Green FHY, Paul JE, et al. Sudden death from asthma in 108 children and young adults. *J Asthma* 1996; 33:279-285
- Tough SC, Hessel PA, Ruff M, et al. Factors that distinguish those who die from asthma from community controls with asthma. *J Asthma* 1998; 32:657-665
- Campbell DA, McLennan G, Coates JR, et al. A comparison of asthma deaths and near-fatal asthma attacks in South Australia. *Eur Respir J* 1994; 7:490-497
- Lin RY, Rehman A. Clinical characteristics of adult asthmatics requiring intubation. *J Med* 1995; 26:261-277
- Corn B, Hamrunc G, Ellis A, et al. Patterns of asthma death and near-death in an inner-city tertiary care teaching hospital. *J Asthma* 1995; 32:405-412
- LeSon S, Gershwin ME. Risk factors for asthmatic patients requiring intubation: III. Observations in young adults. *J Asthma* 1996; 33:27-35
- Newcomb RW, Akhter J. Respiratory failure from asthma. *Am J Dis Child* 1988; 142:1041-1044
- Kallenbach J, Frankel AH, Lapinsky SE, et al. Determinants of near fatality in acute severe asthma. *Am J Med* 1993; 95:265-272
- Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, et al. Risk factors for near-fatal asthma: a case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1804-1809
- Potthoff RF. Telephone sampling in epidemiology research: to reap the benefits, avoid the pitfalls. *Am J Epidemiol* 1994; 139:967-978
- Richards JM Jr, Dolce JJ, Windsor RA, et al. Patient characteristics relevant to effective self-management: scales for assessing attitudes of adults toward asthma. *J Asthma* 1989; 26:99-108
- Norusis MJ. SPSS advanced statistics, version 6.1. Chicago, IL: SPSS, 1994
- Dean AG, Dean JA, Coulombier D, et al. Epi Info, version 6; a word processing, database and statistics program for epidemiology on microcomputers. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 1994
- Wasserfallen JB, Schaller MD, Fechl F, et al. Sudden asphyxial asthma: a distinct entity. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:108-111
- Campbell DA, Yellowlees PM, McLennan G, et al. Psychiatric and medical features of near fatal asthma. *Thorax* 1995; 50:254-259
- Layde PM, Poraste SK, Desbiens N, et al. Generalizability of clinical studies conducted at tertiary care medical centers: a population-based analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:835-841
- O'Conner GT, Weiss ST. Clinical and symptom measures. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:S21-S28
- van der Windt DA, Nagelkerke AF, Bouter LM, et al. Clinical scores for acute asthma in pre-school children: a review of the literature. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:635-646
- Tough SC, Green FY, Paul JE, et al. Sudden death from asthma in 108 children and young adults. *J Asthma* 1996; 33:179-188
- Dales RE, Schweitzer I, Kerr P, et al. Risk factors for recurrent emergency department visits for asthma. *Thorax* 1995; 50:520-524
- Statistics Canada. Percentage of smokers in the population, 1994-1995: national population health survey. Ottawa, Canada: Statistics Canada, 1995; Catalogue No. 82-221-XDF
- Boulet LP, Deschesnes F, Turcotte H, et al. Near-fatal asthma: clinical and physiologic features, perception of bronchoconstriction and psychologic profile. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:838-846
- Kesten S, Chew R, Hanania N. Health-care utilization after near-fatal asthma. *Chest* 1995; 107:1564-1569