



Regione Emilia-Romagna

Agenzia sanitaria regionale

Centro di documentazione per la salute

ASSISTENZA AI PAZIENTI CON TUBERCOLOSI POLMONARE NATI ALL'ESTERO

RISULTATI DI UNO STUDIO CASO-CONTROLLO IN EMILIA-ROMAGNA

rischio infettivo

ISSN 1591-223X

DOSSIER 62 – 2002



Regione Emilia-Romagna

Agenzia sanitaria regionale

Centro di documentazione per la salute

ASSISTENZA AI PAZIENTI CON TUBERCOLOSI POLMONARE NATI ALL'ESTERO

RISULTATI DI UNO STUDIO CASO-CONTROLLO IN EMILIA-ROMAGNA

rischio infettivo

ISSN 1591-223X

DOSSIER 62 – 2002

La redazione del volume è stata curata da:

Maria Luisa Moro *Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna,
Area di programma Rischio infettivo*

Bianca Maria Borrini *Azienda USL di Parma (coordinamento del progetto)*

Davide Resi *Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna,
Area di programma Rischio infettivo*

*e dal Gruppo di lavoro del Progetto ATBIER (Assistenza ai pazienti con TB Immigrati nella
regione Emilia-Romagna):*

Vittorio Capecchi *Azienda USL di Bologna, Presidio Pneumotisiologico*

Marina Marinelli *Università di Bologna, Dipartimento di Sanità pubblica*

Francesca Mezzetti *Università di Bologna, Dipartimento di Sanità pubblica*

Pietro Ragni *Regione Emilia-Romagna, Assessorato alla sanità*

Paola Ruffini *Regione Emilia-Romagna, Assessorato alla sanità*

Urbano Viviani *Azienda USL di Ferrara, Presidio Pneumotisiologico*

Il progetto di ricerca è stato finanziato dal II e III Progetto di ricerche sulla tubercolosi
dell'Istituto superiore di sanità.

Responsabile scientifico Dott.ssa Bianca Maria Borrini, Azienda USL di Parma.

Redazione e impaginazione a cura di: *Federica Sarti*

Centro di documentazione per la salute, Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

Stampa: *Regione Emilia-Romagna, Bologna, febbraio 2002*

Copia del volume può essere richiesta a:

*Federica Sarti, CDS Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna
via Gramsci 12, 40121 Bologna
e-mail fsarti@asr.regione.emilia-romagna.it*

*Maria Luisa Moro, Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna
via Gramsci 12, 40121 Bologna
e-mail mlmoro@asr.regione.emilia-romagna.it*

oppure può essere scaricata dal sito Internet

<http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/collidoss/index.htm>

INDICE

Introduzione	5
Quadro epidemiologico	5
Interventi per ridurre la frequenza di tubercolosi	7
Tubercolosi e qualità dell'assistenza	8
Obiettivi dello studio	11
Materiali e metodi	13
Disegno dello studio	13
Definizione di caso	13
Definizione di controllo	13
Modalità di arruolamento dei casi	14
Modalità di arruolamento dei controlli	14
Dimensioni della popolazione e stima della potenza dello studio	15
Appaiamento di casi e controlli	15
Modalità di rilevazione dei dati	16
Informazioni di interesse	16
<i>Standard</i> assistenziali	17
Analisi dei dati	19
Risultati	21
Selezione dei casi e controlli	21
Caratteristiche della popolazione in studio	23
Tempestività diagnostica	29
Appropriatezza del processo diagnostico	32
Definizione del piano di trattamento	34
Trattamento antitubercolare	35
Esito del trattamento	38
Indicatori di <i>performance</i> e variabilità tra Aziende	39

Discussione	43
Cautele nella interpretazione dei risultati dello studio	43
Assistenza ai pazienti con tubercolosi immigrati da paesi ad alta endemia	44
Tempestività diagnostica	45
Inquadramento diagnostico di laboratorio	46
Schemi terapeutici adottati	49
Documentazione dell'avvenuto <i>follow-up</i> e dell'esito finale	50
Conclusioni	51
Bibliografia	53

INTRODUZIONE

Quadro epidemiologico

Negli ultimi quindici anni, in diversi paesi industrializzati è stato osservato un cambiamento nel *trend* secolare della tubercolosi (TBC), la cui incidenza era in diminuzione costante dall'inizio del secolo. Il primo paese a riconoscere tale fenomeno sono stati gli Stati Uniti, dove, tra il 1985 e il 1990, sono stati notificati 28.000 casi in più rispetto a quelli attesi sulla base del *trend* osservato in precedenza (Jereb, 1991). Un *trend* analogo è stato segnalato in alcuni paesi europei da Raviglione nel 1993 (Raviglione, 1993).

Gli immigrati da paesi ad alta endemia tubercolare, in tutti i paesi industrializzati, rappresentano una proporzione crescente dei casi totali di TBC notificati: nel 1998 in alcuni paesi europei i casi in cittadini stranieri rappresentavano più della metà dei nuovi casi di tubercolosi (Tabella 1).

Tabella 1. *Proporzione dei casi di TB in immigrati sul totale di quelli notificati nei paesi della EU, 1998 (da: EuroTB, Surveillance of tuberculosis in Europe - WHO Collaborating Centre, <http://www.eurotb.org>)*

	Numero totale di casi	Tasso per 100.000	Numero casi in stranieri	% stranieri sul totale dei casi
Danimarca	529	10,0	344	65
Olanda	1.341	8,6	805	60
Svezia	446	5,0	269	60
Lussemburgo	44	10,4	27	57
Regno Unito	6.176	10,5	2.970	48
Belgio	1.203	11,9	427	35
Germania	10.440	12,7	3.291	32
Francia	6.651	11,0	1.595	24
Austria	1.311	16,1	288	22
Italia	4.795	8,4	797	17
Grecia	1.152	10,9	126	11
Finlandia	629	12,2	49	8
Irlanda	424	11,5	35	8
Portogallo	5.260	53,3	-	-
Spagna	9.111	22,9	-	-

In Italia, tale fenomeno non è ancora così marcato. Comunque, nel 1995 i casi di TB in immigrati rappresentavano l'11% del totale dei casi notificati a livello nazionale, ma tale percentuale era molto più elevata in alcune classi di età: 24% in quella 15-24 anni; 28,5% nella classe di età 25-34 anni, 17% nella classe 35-44 anni (Malfait, 1998).

In Emilia-Romagna, la proporzione di casi di tubercolosi in immigrati è leggermente superiore alla media nazionale: nel 1992 gli immigrati rappresentavano il 12,2% di tutti i casi notificati, nel 1999 tale proporzione risulta raddoppiata (24%).

L'aumento osservato della proporzione di immigrati sul totale dei casi di tubercolosi è dovuto a due fenomeni: da una parte, l'aumento progressivo del numero di immigrati presenti in regione; dall'altra, la maggiore incidenza di tubercolosi in questo gruppo di popolazione come effetto della loro più frequente esposizione alla tubercolosi nei paesi di origine.

Dal 1991 al 1999 gli immigrati presenti legalmente sul territorio della regione sono triplicati passando da 32.000 soggetti a circa 110.000. In termini percentuali l'incidenza degli stranieri residenti sul totale della popolazione regionale è passata dall'1,1% del 1993 al 2,77 del 2000. Il maggior numero di stranieri è residente nella provincia di Bologna (28.481); in termini percentuali sulla popolazione residente, Bologna è quarta (3,11%), preceduta da Reggio Emilia (3,70%), Modena (3,45%) e Parma (3,15%). Le presenze percentualmente maggiori si ritrovano in piccoli comuni di collina o di montagna sull'Appennino (Servizio Politiche per l'accoglienza e l'integrazione sociale su dati ISTAT). Marocchini, albanesi, tunisini e cinesi costituiscono le comunità più numerose, tutti provenienti da paesi ad alta prevalenza di tubercolosi.

Tra le persone immigrate da paesi ad alta endemia tubercolare, l'incidenza di tubercolosi è più elevata rispetto ai cittadini italiani (nel 1999, 110,7/100.000 cittadini stranieri contro 9,7/100.000 cittadini italiani), anche se le stime negli stranieri devono essere considerate solo indicative: mentre infatti al numeratore sono inclusi i casi di TB in stranieri con e senza permesso di soggiorno, al denominatore compaiono solo gli stranieri con regolare permesso di soggiorno e questo porta a una sovrastima della reale incidenza.

Il Piano sanitario nazionale 1998-2000 individua la popolazione migrante tra i soggetti deboli cui indirizzare prioritariamente gli interventi di tutela della salute. Il Piano sanitario regionale dell'Emilia-Romagna 1999-2001 sottolinea "la necessità di prevedere un progetto speciale per la tutela della salute degli stranieri immigrati". Il primo impegno è quello di facilitare l'accesso ai servizi del SSN, definendo percorsi specifici per gli immigrati non regolari, anche assicurando l'assistenza sanitaria di base in

sinergia con le istituzioni locali e le associazioni di volontariato. L'obiettivo prioritario è di creare le condizioni per un tempestivo accesso ai servizi da parte dei cittadini e delle cittadine stranieri immigrati.

Il Piano sanitario regionale include, inoltre, il trattamento efficace della tubercolosi tra i programmi prioritari per il controllo della qualità, ponendosi l'obiettivo di assicurare la pronta diagnosi e il tempestivo avvio del trattamento antitubercolare e la supervisione dell'intero ciclo di trattamento, al fine di garantire che questo sia completato in almeno l'85% dei casi correttamente diagnosticati e avviati al trattamento.

Interventi per ridurre la frequenza di tubercolosi

Il trattamento con farmaci idonei, a dosi piene e per un periodo di tempo sufficiente, rappresenta l'intervento più efficace per ridurre le fonti di infezione nella popolazione (WHO, 1991). Prima di avviare programmi di *screening* mirati a identificare precocemente i malati o gli infetti, è essenziale quindi assicurarsi che i servizi diagnostico-terapeutici siano in grado di identificare tempestivamente i casi di tubercolosi, di iniziare una terapia in una proporzione elevata di casi e di ottenere una proporzione elevata di soggetti che completano il ciclo di trattamento. Se si identificano infatti il 100% dei casi di tubercolosi insorti nella popolazione, ma solo il 50% inizia la terapia e solo il 50% la completa, si otterrà una riduzione delle fonti di infezione nella popolazione pari a meno del 25% (ipotizzando una efficacia del trattamento pari a 95%). Se al contrario, si riuscirà a identificare solo la metà dei casi di TB, ma questi verranno avviati al trattamento nel 95% dei casi e completeranno la terapia nel 95% dei casi, la riduzione percentuale delle fonti di infezione nella popolazione sarà pari al 45% circa (Brenner, 1993). Inoltre, l'identificazione di casi di TB non seguita da un trattamento adeguato rischia di portare alla selezione di ceppi resistenti nella popolazione. È evidente quindi, come sottolineato in numerose occasioni dall'Organizzazione mondiale della sanità (Kochi, 1991), da autorevoli organizzazioni scientifiche (ATS, 1992) e da singoli autori (Sbarbaro, 1987), che il primo obiettivo di un programma di controllo è garantire una elevata efficacia nella pratica degli interventi diagnostico-terapeutici.

Le persone immigrate da paesi che non appartengono alla Comunità europea possono rappresentare un gruppo particolarmente esposto a problemi di accesso all'assistenza e di adesione al trattamento antitubercolare. Ciò perché esistono barriere linguistiche e culturali che possono ostacolare l'accesso ai servizi e ridurre l'adesione alla terapia, e il timore di essere identificati, nel caso di immigrati irregolari, può influire pesantemente sulla adesione al trattamento. Inoltre, al momento in cui è stato condotto

lo studio, gli immigrati extra-comunitari avevano accesso pieno al Servizio sanitario nazionale solo nel caso in cui fossero lavoratori dipendenti residenti o lavoratori autonomi residenti che pagavano annualmente la quota di iscrizione al SSN, oppure studenti o collocati alla pari che avessero versato un contributo fisso.

Tubercolosi e qualità dell'assistenza

Diversi fattori hanno contribuito al rallentamento del piano di eradicazione della TB nei paesi industrializzati (Sbarbaro, 1995). Tra questi vi sono una diminuita attenzione alla tubercolosi (mancanza di campagne di informazione, scarso rilievo nei documenti di programmazione, ecc.), una crescente disattenzione degli operatori responsabili della sorveglianza (ritardo e omissione delle notifiche, insufficiente *case tracing*) e, infine, la scarsa aderenza dei clinici a *standard* assistenziali per la diagnosi e il trattamento.

Il determinante principale della trasmissione della tubercolosi nella popolazione è rappresentato dal ritardo nell'inizio della terapia antitubercolare: molti pazienti con tubercolosi sintomatica non ottengono una terapia efficace per più di 30 giorni dopo la comparsa di una sintomatologia tipica (Sherman, 1999).

Alla scarsa tempestività della diagnosi di tubercolosi si associa una insufficiente proporzione di soggetti che vengono sottoposti a chemioterapia preventiva, quando questa sarebbe indicata. L'identificazione dei contatti dei casi di tubercolosi (*contact tracing*) è raramente tempestiva (Curtis, 2001). Ciò dipende anche dalla prontezza ed esaustività della notifica dei casi ai servizi di sanità pubblica. Questa fase è centrale per un efficace sistema di controllo e prevenzione della tubercolosi (WHO, 1998; CDC, 2000).

Molti studi pubblicati in letteratura dimostrano come gli errori nell'assistenza dei pazienti con tubercolosi siano numerosi e frequenti. La mancanza di standardizzazione del processo diagnostico, la non adesione a principi, basati sulle evidenze, di trattamento dei soggetti con tubercolosi o di monitoraggio degli effetti collaterali alla terapia antitubercolare sono fenomeni ben descritti in tutti i paesi (Mahmoudi, 1993; Mathur, 1994; Asch, 1998; Rao, 2000).

Questi errori, oltre a influire direttamente sul buon esito della malattia, aumentano il rischio di sviluppare resistenze ai farmaci, con conseguenze rilevanti in termini di costi dell'assistenza.

La Tabella 2 riporta le raccomandazioni dell'Infectious Disease Society of America (ISDA) per il corretto trattamento dei pazienti affetti da tubercolosi, e i relativi indicatori di *performance* per valutare la qualità del sistema di assistenza dei soggetti affetti da tubercolosi (Horsburgh, 2000).

Tabella 2. *Raccomandazioni e indicatori di performance per il trattamento di pazienti con tubercolosi*

Raccomandazioni	Indicatori
<ul style="list-style-type: none"> • Ottenere conferma batteriologica e antibiogramma per i pazienti con TBC o con sospetto di TBC 	<ul style="list-style-type: none"> • 90% degli adulti con TBC o con sospetto di TBC hanno 3 culture eseguite prima dell'inizio della terapia
<ul style="list-style-type: none"> • Porre i soggetti con TBC escreato positiva, sospetta o accertata, in isolamento respiratorio fino alla confermata non contagiosità 	<ul style="list-style-type: none"> • 90% delle persone con TBC escreato positiva rimane in isolamento fino alla conferma della negativizzazione dell'escreato
<ul style="list-style-type: none"> • Iniziare il trattamento con uno dei seguenti regimi tenendo conto dei <i>pattern</i> di resistenza locali: INH + RIF + PZA, o INH + RIF + PZA + EMB, o INH + RIF + PZA + SM 	<ul style="list-style-type: none"> • 90% delle persone con TBC iniziano la terapia con INH + RIF + PZA + EMB o SM in aree geografiche dove la resistenza a INH è >4%
<ul style="list-style-type: none"> • Notificare prontamente ogni caso di TBC 	<ul style="list-style-type: none"> • 100% delle persone con TBC sono notificate entro una settimana dalla diagnosi
<ul style="list-style-type: none"> • Eseguire il <i>test</i> HIV per tutti i pazienti con TBC 	<ul style="list-style-type: none"> • 80% dei pazienti con TBC devono avere un <i>test</i> per HIV entro 2 mesi dalla diagnosi
<ul style="list-style-type: none"> • Trattare i pazienti con TBC causata da organismi suscettibili per 6 mesi con un regime terapeutico approvato da ATS/CDC 	<ul style="list-style-type: none"> • 90% dei pazienti con TBC deve completare 6 mesi di trattamento entro 12 mesi dall'inizio del trattamento

Legenda

EMB	etambutolo	RIF	rifampicina
INH	isoniazide	SM	streptomina
PZA	pirazinamide		

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Al momento in cui è stato pianificato lo studio, non esistevano in Italia dati sulla qualità dell'assistenza ai pazienti con tubercolosi, con particolare riguardo al gruppo delle persone immigrate da paesi al di fuori della Comunità europea. Mancavano informazioni, in particolare, sulla qualità e la tempestività della diagnosi e sul *case-holding* (mezzi per assicurare una assunzione regolare dei farmaci per un periodo di tempo sufficiente a ottenere la guarigione). Non esistevano altresì informazioni sui fattori associati a eventuali differenze nell'assistenza agli immigrati, quali ad esempio caratteristiche del soggetto immigrato (iscrizione o meno al SSN, gruppo etnico di appartenenza, durata del soggiorno in Italia, ecc.) o caratteristiche del servizio (servizio pubblico ambulatoriale/ospedaliero, servizi offerte da associazioni di volontariato, ecc.).

La localizzazione tubercolare di maggiore potenziale impatto epidemiologico è quella polmonare ed è quindi importante migliorare in particolare la qualità dell'assistenza ai pazienti con questa localizzazione. Un caso di tubercolosi polmonare con espettorato positivo all'esame microscopico, se non riceve un trattamento adeguato, può infatti infettare dalle 10 alle 14 persone in un anno (Styblo, 1984).

La qualità dell'assistenza ai pazienti con tubercolosi è condizionata da molteplici fattori. Tra i principali determinanti del processo e dell'esito dell'assistenza vi sono caratteristiche proprie del soggetto (stili di vita, caratteristiche demografiche, grado di disabilità, ecc.) e caratteristiche del servizio sanitario (tipo di servizio, accessibilità, competenza professionale degli operatori).

Per evidenziare i bisogni sanitari dei pazienti con tubercolosi, soprattutto se immigrati, per individuare la proporzione di domanda inespressa/insoddisfatta ed eventuali difficoltà/incapacità dei servizi nella diagnosi e trattamento della TBC e i principali fattori alla base di tali problemi, è stato pianificato uno studio mirato a confrontare il profilo dell'assistenza ricevuta da soggetti immigrati con quella offerta a cittadini italiani nell'ambito dei medesimi servizi.

È stato quindi condotto uno studio caso-controllo in cui i casi erano rappresentati da soggetti immigrati da paesi in via di sviluppo affetti da tubercolosi polmonare. I controlli erano soggetti con tubercolosi polmonare nati in Italia.

Lo studio si poneva i seguenti obiettivi:

- determinare, per i pazienti con tubercolosi polmonare, se le pratiche assistenziali fossero diverse da quelle raccomandate, con particolare riguardo alla tempestività della diagnosi, alla appropriatezza del trattamento (farmaci somministrati, modalità di somministrazione), ai metodi utilizzati per assicurare l'adesione al trattamento e il *follow-up* del paziente e all'esito del trattamento;
- verificare, per ciascuno degli indicatori di interesse, il profilo di cura dei soggetti immigrati rispetto a quello osservato nei soggetti residenti, tenendo conto dell'influenza di altri fattori individuali o di caratteristiche proprie dei servizi sanitari considerati;
- individuare le caratteristiche degli immigrati che si associavano più frequentemente a eventuali problemi nella diagnosi e nel trattamento della tubercolosi.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Studio caso-controllo sui casi di tubercolosi polmonare in pazienti immigrati da paesi in via di sviluppo e in controlli rappresentati da cittadini italiani, assistiti dalle stesse strutture che avevano assistito i casi in Emilia-Romagna durante il 1996.

Definizione di caso

Per essere incluso nello studio come "caso", un soggetto doveva soddisfare i seguenti criteri:

- essere nato in un paese in via di sviluppo ed essere immigrato in Italia dopo il 31 dicembre 1986 (se l'anno era sconosciuto si doveva procedere come se fosse inferiore ai 10 anni);
- avere una diagnosi nel 1996 di tubercolosi polmonare, da sola o in associazione con altre localizzazioni extra-polmonari. I soggetti con diagnosi di TB disseminata dovevano venire inclusi solo nel caso di un interessamento anche polmonare: per verificare tale condizione, sono state riviste le cartelle cliniche di tutti i casi extra-comunitari con una diagnosi di TB disseminata nell'anno 1996; sono state anche riviste le cartelle cliniche dei casi di TB immigrati da PVS con una diagnosi di esiti di TB, per verificare se non si trattasse invece di una forma di TB attiva polmonare;
- avere iniziato il trattamento antitubercolare fra l'1/1/1996 e il 31/12/1996;
- non essere stato trattato in passato con farmaci antitubercolari o essere stato trattato ed essere stato dichiarato guarito (ciò significa che sono stati inclusi solo i nuovi casi e le recidive).

Definizione di controllo

Sono stati selezionati, ove possibile, due controlli per ciascun caso, sulla base dei seguenti criteri:

- essere nato in Italia;
- avere una diagnosi di tubercolosi polmonare, da sola o in associazione con altre localizzazioni extra-polmonari;
- avere iniziato il trattamento antitubercolare fra l'1/1/1996 e il 31/12/1996;
- essere stati assistiti dalla stessa struttura che aveva iniziato la terapia antitubercolare per il caso.

Modalità di arruolamento dei casi

I casi sono stati identificati attraverso la revisione e il *record linkage* di diverse fonti informative e in particolare:

- modello 15 di notifica della classe III delle malattie infettive;
- sistema speciale di sorveglianza della TBC della regione Emilia-Romagna;
- sistema di sorveglianza attivo dai laboratori;
- schede di dimissione ospedaliera.

Il confronto è stato effettuato, per le prime tre fonti informative, sulla base del nome/cognome, età, sesso, paese di nascita. Poiché al momento dello studio non era disponibile un archivio regionale nominativo delle schede di dimissione ospedaliera, il confronto tra i casi identificati attraverso le prime tre fonti e le SDO è stato effettuato sulla base della data di nascita, sesso e paese di provenienza. Per tutti i ricoveri che presentavano caratteristiche diverse dai pazienti già identificati, è stata contattata la USL di provenienza.

Modalità di arruolamento dei controlli

Per i casi ricoverati in ospedale, i controlli sono stati identificati attraverso la revisione delle schede di dimissione delle strutture ove è stato iniziato il trattamento dei casi. A partire dalla lista di tutti i dimessi è stata preparata una lista di soggetti dimessi nel 1996 con diagnosi di TB polmonare, di TB polmonare ed extra-polmonare, di TB disseminata.

Il protocollo dello studio prevedeva che, a partire dalla data di ricovero di ciascun caso, venissero identificati due soggetti ricoverati immediatamente prima o dopo il caso di interesse, che appartenessero alla stessa categoria clinica (nuovi casi o recidive; escreato positivo o negativo). L'appaiamento per categoria clinica non è stato però sempre possibile dato lo scarso numero di controlli disponibili per ciascun presidio ospedaliero. Di seguito viene indicato come ci si è comportati in questa evenienza.

Il protocollo prevedeva inoltre che se uno dei casi fosse una donna in gravidanza, si sarebbero dovuti selezionare come controlli due donne anch'esse nella stessa condizione: questa evenienza non si è mai verificata.

Il protocollo prevedeva anche di includere casi non ricoverati in ospedale e selezionare i controlli a partire dalla documentazione della struttura di trattamento (ambulatorio/ servizio territoriale): i casi che avevano avuto un trattamento esclusivamente

ambulatoriale sono stati però solamente due e non è stato possibile appaiarli con altri controlli ambulatoriali, per cui sono stati appaiati a due controlli trattati inizialmente in ospedale.

Dimensioni della popolazione e stima della potenza dello studio

In tutta la regione Emilia-Romagna nel 1995 erano stati notificati 42 casi di tubercolosi polmonare in cittadini stranieri; ammettendo una quota di sottotifica, il numero atteso di casi di TB in immigrati nel 1996 è stato stimato in 50 soggetti. Con un numero "vero" di casi di TB in immigrati pari a 50 e due controlli per caso, assumendo un livello di significatività dello 0,05% e una potenza dell'80%, sarebbe stato possibile apprezzare un *Odds Ratio* (OR) pari a 2,8 per una prevalenza di "errori" assistenziali dal 30% al 50%; un OR pari a 3,0 con una prevalenza di "errori" assistenziali pari al 20% e un OR pari a 3,9 per una prevalenza di "errori" assistenziali pari al 10%.

Appaiamento di casi e controlli

Il protocollo di studio prevedeva di selezionare, per ogni caso, due controlli trattati dalla stessa struttura e appartenenti alla stessa categoria diagnostica (casi di nuovo accertamento e casi già trattati per tubercolosi in passato e dichiarati guariti). Poiché, come sottolineato in precedenza, non è stato possibile reperire presso tutte le strutture di trattamento il numero di controlli previsti, nell'appaiare casi e controlli ci si è comportati come segue:

- i nuovi casi sono stati appaiati sempre per luogo di trattamento e, ove possibile, anche per categoria clinica (espettorato / espettorato negativi);
- le recidive sono state appaiate con altri casi di recidiva e, ove possibile, anche per luogo di trattamento (ma ciò non si è sempre verificato).

Il rapporto casi : controlli è stato il seguente:

- in 22 casi (2 dei quali recidive), 1 controllo per caso;
- in 28 casi (3 dei quali recidive), 2 controlli per caso;
- in 8 casi, 3 controlli per caso.

Modalità di rilevazione dei dati

I dati sono stati raccolti da tre medici appositamente formati. Per la rilevazione delle informazioni di interesse, ci si è basati sulla documentazione sanitaria disponibile presso la struttura (cartelle cliniche, cartelle ambulatoriali, referti di esami di laboratorio, strumentali e di visite specialistiche). Qualora il caso o i controlli fossero stati inviati ad altra/e struttura/e - dopo la prescrizione della terapia - per il successivo *follow-up*, sono stati esaminati i documenti sanitari relativi nella struttura di accoglienza.

Per la rilevazione dei dati è stato messo a punto un questionario *ad hoc*, che è stato testato nel corso di uno studio pilota.

Informazioni di interesse

Il questionario conteneva informazioni relative ai seguenti aspetti:

- caratteristiche demografiche e condizioni di vita/lavoro (data e luogo di nascita; sesso; stato civile; grado di scolarità; occupazione; condizione abitativa, iscrizione al SSN, iscrizione all'INPS. Per i soli casi: lingua/e parlate, anno di ingresso in Italia, permesso di soggiorno, iscrizione all'anagrafe, struttura di invio al servizio);
- storia individuale di precedente malattia/infezione tubercolare (pregressa tubercolosi e trattamenti antitubercolari, eventuale chemioterapia preventiva, eventuali effetti avversi di farmaci antitubercolari, contatto con casi di tubercolosi contagiosa);
- condizioni che devono essere considerate per prescrivere un corretto trattamento (peso, altezza, stato HIV, gravidanza, allattamento, tumori del sangue o reticolendoteliali, insufficienza renale cronica, diabete, problemi neuropsichiatrici, dipendenza dall'alcool, tossicodipendenza);
- tempestività diagnostica (data di insorgenza dei primi sintomi, caratteristiche dei sintomi, data di ricorso a un medico, iter diagnostico successivo);
- appropriatezza degli esami diagnostici (esami di laboratorio, *test* cutipositività, esami radiologici, tecniche batteriologiche non classiche, esami di base per la valutazione degli effetti collaterali);

- qualità del trattamento (data di inizio del trattamento; categoria OMS, farmaci prescritti, loro dosi e durata, modalità del *follow-up* della malattia: numero e date delle visite; numero e date degli esami dell'espettorato, esami effettuati; *follow-up* dei sintomi; eventuali esami radiografici; dell'aderenza al trattamento: eventuali esami di *screening* delle urine, visite domiciliari, ecc.);
- esito del trattamento (data dell'ultimo contatto con il paziente; eventuali servizi ai quali il paziente è stato indirizzato successivamente; per i pazienti seguiti fino alla fine del trattamento, esito di questo).

Standard assistenziali

L'esistenza di pratiche assistenziali "non *standard*" è stata valutata sulla base della deviazione da quanto raccomandato da linee guida accettate internazionalmente. In particolare, si è fatto riferimento alle linee guida per la diagnosi e il trattamento della tubercolosi emanate dalla Organizzazione mondiale della sanità (WHO, 1998), dai Centers for Disease Control (CDC, 2000) e dall'American Thoracic Society (ATS, 1994). È necessario sottolineare che la fonte informativa è stata rappresentata dalla cartella clinica, per cui tutto ciò che non è stato registrato in cartella è stato considerato non effettuato o comunque non rilevabile: la frequenza delle diverse pratiche rilevate è quindi sicuramente influenzata dalla qualità della registrazione della cartella clinica.

I parametri considerati e le fasi del processo assistenziale cui si riferiscono sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3. Parametri utilizzati al fine di valutare la qualità dell'assistenza ai soggetti affetti da tubercolosi polmonare

Tempestività diagnostica

- Intervallo sintomi-ricorso al medico >28 giorni (mediana della distribuzione)
- Intervallo ricorso al medico-diagnosi >10 giorni (mediana della distribuzione)
- Intervallo sintomi-diagnosi >55 giorni (mediana della distribuzione)
- Esito dell'esame microscopico inviato >4 giorni dopo il prelievo
- Esito dell'esame colturale inviato >8 settimane dopo il prelievo

Diagnosi

- Non è stato eseguito esame microscopico
- Esame microscopico, ma <3 campioni e tutti negativi
- Non è stata eseguita coltura
- Esame colturale, ma meno di 3 campioni e tutti negativi
- Coltura positiva, ma non eseguito antibiogramma
- Non è stata eseguita cutidermoreazione
- Non è stato eseguito esame radiologico

Definizione del programma di trattamento

- Peso e/o altezza non rilevati o non registrati in cartella
- Stato HIV non definito
- Esami *standard* non effettuati (emocromo, conta piastrinica, enzimi epatici, creatininemia/azotemia, bilirubina)
- Somministrazione di pirazinamide e uricemia non effettuata
- Somministrazione di etambutolo e acuità visiva non effettuata
- Somministrazione di streptomina e audiometria non effettuata

Schema di trattamento

- Farmaci somministrati nella fase intensiva e di proseguimento
- Dosaggi superiori o inferiori a quelli raccomandati

Esito del trattamento

- Pazienti per i quali era noto/registato l'esito del trattamento o l'eventuale trasferimento ad altra struttura

Le Tabelle 4 e 5 riportano rispettivamente i regimi terapeutici e i dosaggi dei singoli farmaci raccomandati.

Tabella 4. Regimi di trattamento raccomandati per la terapia della tubercolosi polmonare (da Bass J.B. et al., 1994, modificato)

Indicazioni	Regimi
TB polmonare	INH + RIF + PZA
TB polmonare	INH + RIF + PZA + EMB/SM
TB polmonare (recidiva)	INH + RIF + PZA + EMB + SM
TB polmonare (PZA controindicata)	INH + RIF + EMB/SM

Legenda

EMB	etambutolo	RIF	rifampicina
INH	isoniazide	SM	streptomicina
PZA	pirazinamide		

Tabella 5. Dosaggi raccomandati per la terapia giornaliera (da Bass J.B. et al., 1994, modificato)

Farmaci	Dosaggi giornalieri raccomandati		
	mg/kg		Dose max (mg)
	min	max	
Isoniazide	4	6	300
Rifampicina	8	12	600
Pirazinamide	15	30	2.000
Streptomicina	12	18	1.000
Etambutolo	15	25	

Analisi dei dati

Per ciascuna delle aree di interesse (ritardo diagnostico, prescrizioni di farmaci non appropriati, carenze nel *follow-up* del paziente) sono stati costruiti specifici indicatori. I casi e i controlli sono stati quindi confrontati sulla base di tali indicatori e sono state rilevate eventuali associazioni tra i casi e un rischio più elevato di “errori assistenziali”, utilizzando misure grezze di associazione (*Odds Ratio* per dati appaiati e relativi intervalli di confidenza al 95%). Il confronto tra casi e controlli è stato effettuato sia utilizzando il *test* del chi-quadro sia il *test* di Mc Nemar per dati appaiati.

Per tutti gli indicatori per i quali sono state rilevate differenze significative rispetto agli *standard* raccomandati, ma per i quali non sono state evidenziate differenze significative tra casi e controlli, è stata effettuata un'analisi dei fattori potenzialmente associati a tali differenze rimettendo in *pool* casi e controlli. Le pratiche assistenziali risultate essere non corrispondenti agli *standard* sia nei casi sia nei controlli sono state ri-analizzate mettendo insieme tutta la popolazione in studio: con analisi sia univariata che multivariata sono stati indagati i fattori associati a un aumento della probabilità di pratiche non corrispondenti agli *standard*. In particolare, sono stati analizzate le caratteristiche socio-demografiche (paese di nascita, età e sesso, occupazione, iscrizione al SSN), le caratteristiche cliniche (localizzazione della tubercolosi, presenza di tosse e durata, numero di sintomi, positività microbiologica), caratteristiche assistenziali (luogo del trattamento).

L'analisi è stata eseguita utilizzando SPSS per Windows versione 9.0.

RISULTATI

Selezione dei casi e controlli

Sono stati identificati in totale 58 soggetti che rispondevano ai criteri di “caso”. La Figura 1 descrive le modalità di selezione dei casi e i motivi di esclusione dei 128 soggetti che potevano essere potenziali casi.

La maggior parte dei soggetti inizialmente identificati (74 soggetti, 57,8%) sono stati esclusi perché non affetti da tubercolosi polmonare in fase attiva, in quanto avevano esiti di tubercolosi, una forma di TBC esclusivamente extra-polmonare o una patologia non tubercolare; 38 soggetti (29,7%) sono stati esclusi perché entrati in Italia prima del 1986 o perché cittadini italiani residenti all'estero (n = 5), perché trattati per TB polmonare prima del 1996 (n = 25) o perché casi pediatrici di TB (n = 8). In 16 casi non è stato possibile accertare se si trattasse o meno di TB polmonare perché la documentazione sanitaria non era disponibile (non è stata trovata la cartella clinica o si trattava di soggetti trattati in altra regione).

I controlli inclusi nello studio sono stati 102: essi rappresentano tutti i pazienti che hanno iniziato un trattamento antitubercolare durante il 1996 presso le strutture ove sono stati trattati i casi e che rispondevano ai criteri di inclusione. Dei 413 possibili controlli rilevati dall'archivio delle schede di dimissione ospedaliera, 311 soggetti sono stati esclusi dallo studio. La Figura 2 descrive le modalità di selezione e i motivi di esclusione dei controlli.

Dei 311 potenziali controlli esclusi, 93 soggetti avevano forme polmonari di tubercolosi in fase non attiva; 66 soggetti erano casi di tubercolosi senza interessamento polmonare; 22 erano casi senza una diagnosi di tubercolosi; 60 soggetti, pur avendo una forma polmonare attiva, non rispondevano ai criteri di inclusione nello studio (trattati prima del 1996 o trattati altrove). Per 70 soggetti globalmente (22,5%) non è invece stato possibile stabilire se si trattasse o meno di TBC polmonare: in 64 soggetti, per i quali è stata comunque verificata dalla revisione delle cartelle cliniche la non rispondenza ai criteri di inclusione nello studio, non sono stati registrati i motivi specifici di esclusione; per 6 soggetti non è stato possibile reperire la documentazione clinica.

Figura 1. Modalità di identificazione dei casi

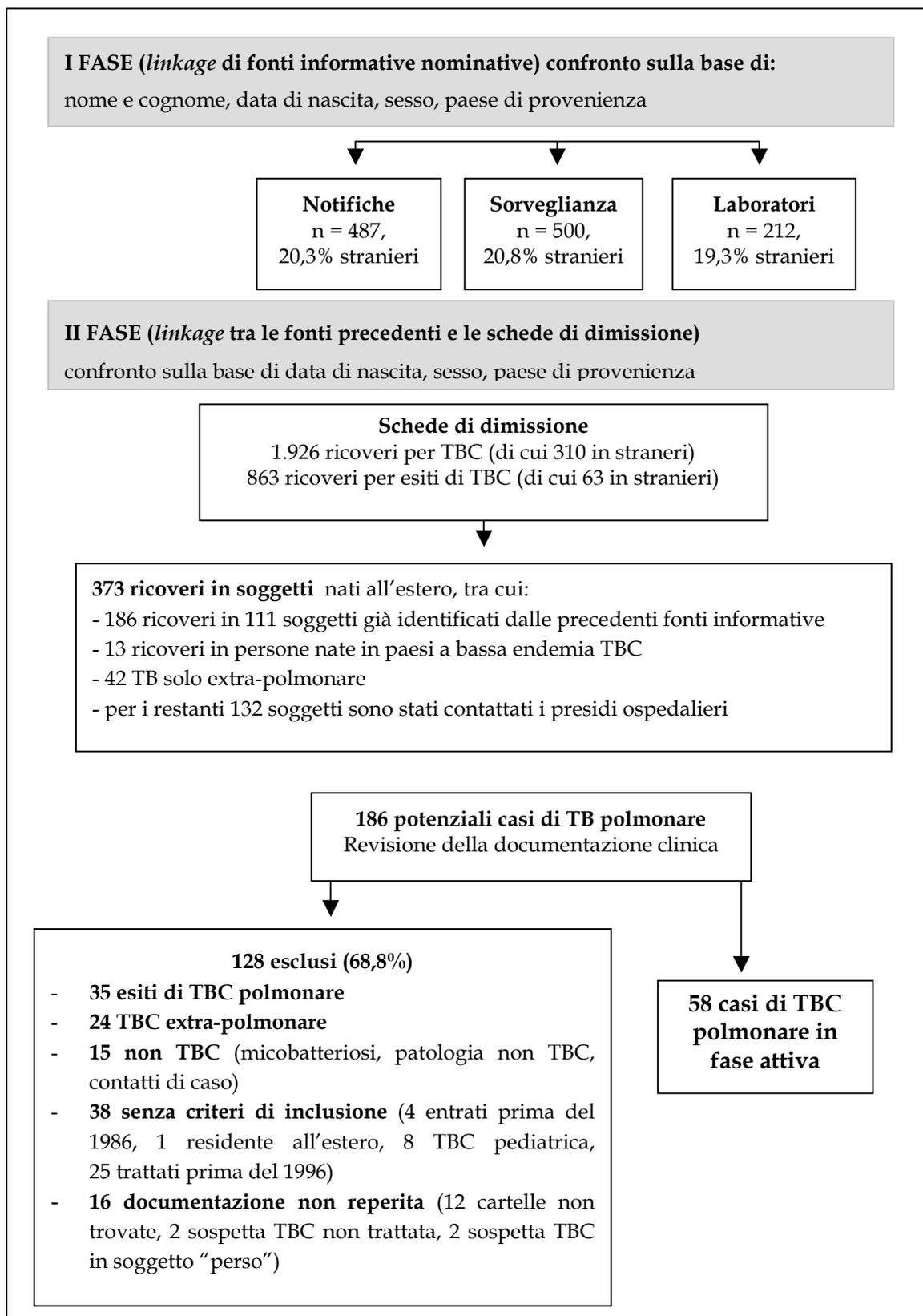
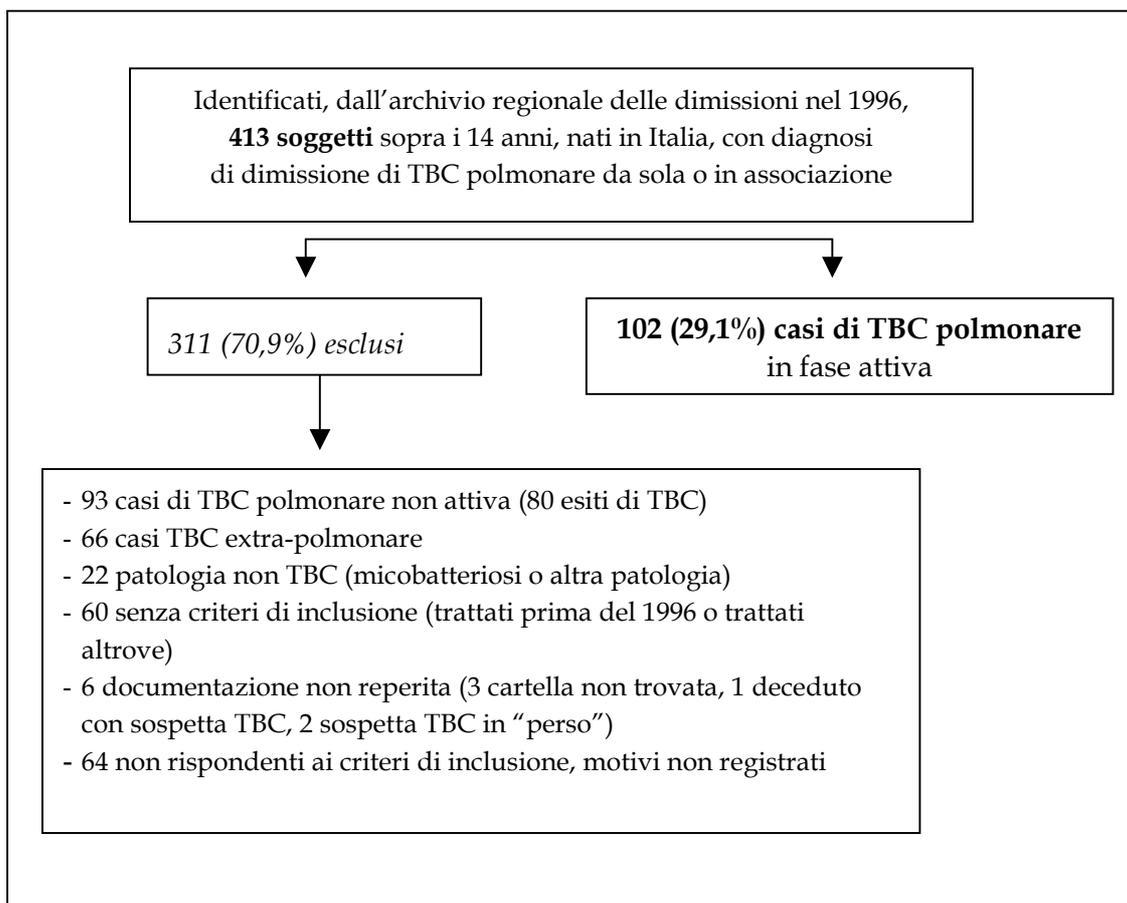


Figura 2. Modalità di selezione dei controlli



Caratteristiche della popolazione in studio

Sono stati inclusi nello studio 58 casi (53 nuovi casi e 5 recidive) e 102 controlli (98 nuovi casi e 8 recidive).

In Tabella 6 sono riportati i continenti e i paesi di nascita dei casi. La maggior parte dei casi di tubercolosi polmonare proviene dal continente africano, e in particolare dal Senegal e dal Marocco; segue l'Asia con il 22% dei casi, soprattutto cinesi.

La permanenza in Italia dei casi era uguale o inferiore a 2 anni nel 29% dei casi (n = 17), tra 3 e 5 anni nel 57% dei casi (n = 33) e superiore a 5 anni nel 14% dei casi (n = 8).

Tabella 6. Paesi e continenti di provenienza dei casi (n = 58)

Continente	N°	%
<i>Africa</i>	25	43,1
Senegal	10	
Marocco	9	
Ghana	3	
Nigeria, Somalia, Tunisia (1 ciascuno)	3	
<i>Asia</i>	13	22,4
Cina Popolare	7	
Pakistan	4	
Corea del Sud, Sri Lanka (1 ciascuno)	2	
<i>America del Sud</i>	10	17,2
Brasile	4	
Perù	3	
Argentina, Repubblica Dominicana, Giamaica (1 ciascuno)	3	
<i>Europa</i>	10	17,2
Yugoslavia (ex)	6	
Romania	3	
Albania	1	

La Tabella 7 riporta le caratteristiche socio-demografiche dei casi e dei controlli. I due gruppi differiscono significativamente per età, grado di istruzione, tipo di occupazione e tipo di abitazione. I soggetti stranieri sono mediamente più giovani dei pazienti italiani (età media di 29,6 anni rispetto a 61,1); hanno frequentato la scuola per un numero di anni maggiore, sono più frequentemente disoccupati e vivono più frequentemente in alloggi con amici e, comunque, lontani dalla famiglia. Non emergono differenze sostanziali per quel che riguarda la distribuzione per sesso, con una netta prevalenza del sesso maschile in entrambi i gruppi.

Tabella 7. Descrizione delle caratteristiche demografiche, condizioni di vita e lavoro alla diagnosi della popolazione studiata

Variabile	Casi (n = 58)	Controlli (n = 102)	Test	valore p
Età			533,5 [^]	<0,0001
media (DS)	29,1 (6,1)	60,7 (18,7)		
mediana (<i>range</i>)	28,0 (20-47)	64,0 (19-90)		
Sesso maschile (%)	70,7	69,6		
Stato civile (%)				
coniugato	34,5	49,0		
non coniugato	55,2	44,1		
non noto	10,3	6,9		
Scolarità (%)				
alfabeta	44,8	46,1		
non riportato	55,2	53,9		
Anni di studio (26 casi; 47 controlli)			376,5 [^]	0,005
media (DS)	9,8 (3,4)	7,7 (4)		
mediana (<i>range</i>)	8,0 (5-17)	5,0 (3-19)		
Occupazione (%)			58,8*	<0,0001
occupazione fissa	53,4	28,4		
occupazione saltuaria	5,2	1,0		
ambulante	1,7	0		
disoccupato	20,7	2,0		
studente/casalinga	10,3	7,8		
pensionato	0	55,9		
non riportato	8,6	4,9		
Tipo di abitazione (%)			42,1*	<0,0001
comunità strutturata	3,4	5,9		
presso datore lavoro	5,2	0		
privata con parenti amici	36,2	3,9		
privata con nucleo familiare	15,5	50,0		
non riportato	39,7	40,2		
Iscrizione al SSN (%)			35,4*	<0,0001
sì	63,8	98,0		
no/non noto	36,2	2,0		
Iscrizione all'INPS (%)			41,2*	<0,0001
sì	24,1	75,5		
no/non noto	75,9	24,5		
Permesso di soggiorno (%)				
sì	37,9			
no/non noto	62,1			
Iscrizione all'anagrafe (%)				
sì	27,6			
no/non noto	72,4			

Note

[^] test di Mann-Whitney U; * chi-quadro senza correzione di continuità; § test esatto di Fisher

La proporzione dei casi per i quali era nota l'iscrizione all'INPS, l'aver ottenuto il permesso di soggiorno e l'iscrizione all'anagrafe è molto ridotta (un terzo circa dei soggetti inclusi).

La Tabella 8 descrive le caratteristiche cliniche della tubercolosi nei casi e nei controlli. Non si rilevano differenze significative tra casi e controlli per quanto concerne l'anamnesi tubercolare. Rispetto ai controlli i casi presentano più frequentemente presenza di dolore toracico (28% contro 10%) e una minore durata della tosse (62% dei casi contro 40% dei controlli con durata della tosse inferiore a 5 settimane).

I controlli presentavano più frequentemente rispetto ai casi condizioni cliniche patologiche, concomitanti alla tubercolosi, che possono modificare il programma terapeutico (ad esempio insufficienza renale, patologia epatica) o le modalità di gestione del paziente (*case-holding*) (dipendenza da alcool o droghe, problemi neuropsichiatrici): in 42 controlli su 102 è stata rilevata la presenza di una condizione patologica rilevante per il piano terapeutico (41,2%) contro 10 su 58 casi (17,2%) (chi-quadro 8,6; valore della p 0,003). Nei controlli sono state rilevate le seguenti patologie:

- tumore del sangue o reticoloendoteliale (4),
- insufficienza renale cronica (2),
- patologia epatica (9),
- diabete (8),
- problemi neuropsichiatrici (15),
- dipendenza dall'alcool (4).

I casi presentavano le seguenti condizioni patologiche:

- insufficienza renale cronica (1),
- patologia epatica (3),
- diabete (2),
- problemi neuropsichiatrici (1),
- dipendenza dall'alcool o da droghe (2),
- effetti avversi in precedenti trattamenti (1).

Nove controlli su 102 (8,8%) e 3 casi su 58 (5,2%) (differenza non significativa) presentavano un ceppo con almeno una resistenza ai farmaci antitubercolari di prima scelta. Nei controlli è stata rilevata resistenza alla streptomina in 3 casi e alla isoniazide, rifampicina e pirazinamide in 2 casi ciascuno. Nei casi il ceppo era resistente alla isoniazide in 2 casi e all'etambutolo in 1 caso. Nessun paziente incluso nello studio aveva una tubercolosi sostenuta da ceppi multiresistenti.

Tabella 8. Descrizione dei sintomi presenti al momento della diagnosi nella popolazione in studio

Variabile	Casi (n = 58)	Controlli (n = 102)	Test	Valore di p
Categoria OMS di trattamento (%)				
Classe I (casi di primo accertamento)	91,4	92,2		
Classe II (recidive)	8,6	7,8		
Anno del precedente trattamento nelle recidive (%)				
1992-1994	50,0			
1990-1992	25,0			
1987-1989	25,0	12,5		
1976-1986				
1949-1975		87,5		
Paziente sintomatico (%)	91,4	82,0[^]		
Tipo sintomi (%)				
Tosse	69,0	58,8		
Febbre	67,2	56,9		
Brividi	5,2	6,9		
Sudorazione notturna	5,2	7,8		
Astenia	27,6	34,3		
Dispnea	5,2	14,7		
Calo ponderale	34,5	33,3		
Dolore toracico	27,6	9,8	8,6*	0,006
Emottisi	12,1	11,8		
Sintomi extra-polmonari	12,1	4,9		
Caratteristiche della tosse (%)				
Caratteristiche registrate in cartella	48,3	46,1		
Tosse produttiva (n = 27 e 49)	66,7	65,3		
Durata della tosse (n = 29 e 45)				
1-4 settimane	62,1	40,0	30,6*	0,01
5-8 settimane	27,5	33,4		
9-12 settimane	3,4	8,9		
13-16 settimane	0	2,2		
17-20 settimane	0	4,4		
>20 settimane	6,9	11,0		

Note

[^] in 4 controlli non era noto

* test del χ^2

La Tabella 9 mostra la distribuzione di casi e controlli per luogo di trattamento e riporta, per ciascuna struttura, il numero di controlli appaiati nell'ambito della stessa struttura e di quelli provenienti, invece, da strutture diverse: in alcuni casi non è infatti stato possibile appaiare casi e controlli nell'ambito della stessa struttura.

Tabella 9. Numero e tipo di ricoveri nei casi e nei controlli

	Casi (n = 58)		Controlli (n = 102)		N° di controlli appaiati
	n	%	n	%	
Aziende/ospedali					
Az. USL Città di Bologna (Osp. Bellaria)	13	22,4	30 (4)*	29,4	29
Az. ospedaliera di Reggio Emilia	13	22,4	16	15,7	16
Az. ospedaliera di Parma	9	15,5	16 (3)*	15,7	13
Az. USL di Forlì	8 (1)*	13,8	18	17,6	18 + 1 Parma
Az. ospedaliera di Modena	6	10,3	14	13,7	14
Az. USL di Rimini	6 (2)*	10,3	8 (1)*	7,8	8 + 2 Parma
Az. USL Città di Bologna (Distretto)	1	1,7			1 Bologna-Bellaria
Az. USL di Modena (Osp. Modena Sud)	1	1,7			1 Forlì
Az. USL di Rimini (Distretto)	1	1,7			1 Rimini
Luoghi di trattamento					
Solo ospedale	30	51,7	59	58,4	
Solo DH	2	3,4	5	5,0	
Ospedale + DH	8	13,8	11	10,9	
Ospedale + ambulatorio	13	22,4	21	20,8	
Ospedale + DH + ambulatorio	5	8,6	5	5,0	
N° di episodi (ricoveri o visite)					
Media (SD)	2,1	(1,6)	1,9	(1,2)	
Mediana (range)	2	(1-11)	2	(1-9)	

Note

* tra () il numero di casi di recidiva TBC

Di seguito verranno confrontati casi e controlli in relazione a diverse dimensioni delle qualità dell'assistenza a pazienti con tubercolosi: tempestività diagnostica, appropriatezza del processo diagnostico, definizione del piano di trattamento, schemi di trattamento adottati, conoscenza dell'esito del trattamento.

Tempestività diagnostica

Non sono state rilevate differenze significative tra casi e controlli in relazione alla tempestività della diagnosi e del trattamento: la mediana dell'intervallo tra insorgenza dei sintomi e ricorso a un medico (ritardo del paziente) era di 24,5 giorni (*Range* Interquartile, IQR 8-61) tra i 46 casi per i quali tale informazione era disponibile e 31 giorni (IQR 13-74) tra i 71 controlli; la mediana dell'intervallo di tempo tra primo contatto con la struttura sanitaria e diagnosi (ritardo del sistema sanitario) era di 8 giorni (IQR 3,5-23,7) tra i 52 casi e 12,5 giorni (IQR 4-34,2) tra gli 88 controlli; la mediana dell'intervallo di tempo tra i primi sintomi e l'avvio del trattamento antitubercolare (ritardo totale) era 48 giorni (IQR 28-83,5) tra 50 casi e 60 giorni (IQR 34-98,5) tra 77 controlli (nessuna di queste differenze era statisticamente significativa, né con il *test* di Kruskal-Wallis, né con il *test* della mediana).

La Tabella 10 mostra la distribuzione del ritardo rispetto alle caratteristiche cliniche della tubercolosi. Nessuna delle differenze è statisticamente significativa, anche se nei soggetti che non sono stati sottoposti a esami batteriologici dell'escreato o in cui questi sono risultati negativi, il ritardo totale è tendenzialmente più elevato.

Tabella 10. Ritardo nell'inizio del trattamento in relazione all'esito dell'esame diretto dell'espettorato

	Mediana ritardo (giorni)	IQR
<i>Ritardo totale</i>	55	31-95
EMD escreato positivo	48,5	26,7-117
EMD escreato negativo	58,5	31,7-92
EMD escreato non eseguito	63	42,5-85,4
<i>Ritardo paziente</i>	28	11-71
EMD escreato positivo	31	13-73,2
EMD escreato negativo	24,5	10,5-74
EMD escreato non eseguito	17	5-59
<i>Ritardo sistema sanitario</i>	10	4-31
EMD escreato positivo	10	2-24
EMD escreato negativo	11	5-31
EMD escreato non eseguito	34	5-63,5

Legenda

EMD esame microscopico diretto

IQR *range* interquartile (I-III quartile)

La maggior parte dei pazienti sono stati visitati per la prima volta da un medico specialista ospedaliero (52 pazienti, 32,5%) o da un medico del Pronto Soccorso (50 pazienti, 31,3%); seguono il medico di medicina generale (35 pazienti, 21,9%), un medico specialista non ospedaliero (6 pazienti, 3,8%), un altro medico (6 pazienti, 3,8%), o tale informazione non era riportata sulla cartella clinica (11 pazienti, 6,9%). La Tabella 11 riporta il ritardo del paziente, del sistema sanitario e totale in rapporto al medico che per primo ha visitato il paziente. Il ritardo del sistema sanitario è significativamente più elevato quando il paziente si è rivolto per primo al medico di medicina generale: 30 giorni di intervallo contro 9 giorni quando il paziente si è rivolto a un altro tipo di medico (*test* di Mann-Whitney 3,705; *p* 0,0001).

Tabella 11. Ritardo nell'inizio del trattamento in relazione al medico che per primo ha visitato il paziente

Primo medico	Ritardo paziente		Ritardo sistema sanitario		Ritardo totale	
	Mediana ritardo (giorni)	IQR	Mediana ritardo (giorni)	IQR	Mediana ritardo (giorni)	IQR
Specialista ospedaliero	40	10-85	10	4-30,7	57	30,5-114
Specialista non ospedaliero	65	19,7-173,5	15	10-25	74	41-202
Medico del Pronto Soccorso	29,5	13,5-61,5	6	2-20	53,5	25,2-91,5
Medico di medicina generale	17	6,5-64	30	8,5-61	61	34-144

L'analisi dei fattori associati al ritardo diagnostico ha evidenziato come due caratteristiche del quadro sintomatologico di presentazione della tubercolosi si associno a una più elevata probabilità di ritardo nel ricorso alle strutture sanitarie: la presenza di molti sintomi (3 o più sintomi contro 1-2) (*Odds Ratio* 5,1; LC 95% 1,9-13,7) e l'assenza di tosse o tosse insorta da più di quattro settimane (*Odds Ratio* 3,9; LC 95% 1,7-8,9) (vedere la Tabella 12 per l'analisi univariata; gli *Odds Ratio* sono stati stimati con modello di regressione logistica). È probabile che l'associazione, apparentemente incongruente, tra presenza di un quadro sintomatologico ricco e ritardo nel ricorso al medico rappresenti più l'effetto del ritardo che non una sua causa; il ritardo è verosimilmente da attribuire a fattori (condizioni socio-economiche, culturali, ecc.) non rilevabili dal solo esame della cartella clinica.

Per quanto concerne il ritardo della struttura sanitaria, i fattori associati in modo indipendente a una maggiore probabilità di ritardo sono l'età del paziente (sopra i 64 anni OR 7,6; LC 95% 1,9-29,3), la presenza di un quadro sintomatologico paucisintomatico (1-2 sintomi OR 2,72; LC 95% 1,3-5,7) e l'essersi rivolti a un medico

di medicina generale piuttosto che a altri medici (OR 3,3; LC 95% 1,3-8,5) (vedere la Tabella 12 per l'analisi univariata; gli *Odds Ratio* sono stati stimati con modello di regressione logistica). In questi casi, probabilmente la tubercolosi non viene considerata tra le possibili diagnosi differenziali, se non tardivamente.

Tabella 12. Fattori associati al ritardo diagnostico

	Ritardo del paziente > 28 giorni			Ritardo del medico > 10 giorni		
	N°/tot	%	p	N°/tot	%	p
Età, anni			<i>n.s.</i>			<0,001
< 25	9/15	60,0		4/19	21,1	
26-45	34/73	46,6		24/54	44,4	
46-65				12/27	44,4	
> 65	6/29	20,7		29/40	72,5	
Sito			<i>n.s.</i>			<i>n.s.</i>
Solo polmonare	52/101	51,5		58/122	47,5	
Polmonare e altro	6/16	37,5		11/18	61,1	
Tosse			0,002			0,02
≤ 4 settimane	8/31	25,8		10/32	31,3	
> 4 settimane, durata ndd o non tosse	50/86	58,1		59/108	54,6	
Sintomi			0,003			0,004
≥ 3	42/69	60,9		26/70	37,1	
< 3	16/48	33,3		43/70	61,4	
Medico contattato per primo			<i>n.s.</i>			0,004
Specialista (ospedaliero o no)	22/41	53,7				
Non specialista	36/76	47,4				
Medico di MG				23/32	71,9	
Altro medico				46/108	42,6	

La seconda possibile componente del ritardo diagnostico è rappresentata dal ritardo da parte del laboratorio nel restituire i risultati dell'esame diretto o colturale. Anche in questo caso non si sono riscontrate differenze tra casi e controlli. La Tabella 13 mostra la proporzione di casi e controlli nei quali i risultati della coltura e dell'esame diretto sono stati restituiti, rispettivamente, dopo più di 8 settimane o di 4 giorni. Mediamente, un ritardo nella restituzione dei risultati della coltura (più di 8 settimane)

si è verificato nel 10% dei pazienti studiati; i risultati della coltura sono stati invece inviati tra 4 e 8 settimane in 74 pazienti (46,3%) (29 casi, 55,8% e 45 controlli, 58,4%). I risultati del microscopico sono stati restituiti dopo più di 4 giorni in 13 pazienti (8,1%), tra 2 e 4 giorni in 40 pazienti (25,0%) (15 casi, 29,4% e 25 controlli, 29,1%).

Tabella 13. Ritardo nella restituzione dei risultati dell'esame colturale e del microscopico

Ritardo nella restituzione degli esami di laboratorio	Casi		Controlli	
	N°	%	N°	%
Intervallo invio-referto coltura > 8 settimane	5	9,6	11	14,3
Intervallo invio-referto esame diretto > 4 giorni	6	11,8	7	8,1

Appropriatezza del processo diagnostico

Per valutare l'appropriatezza del processo diagnostico sono stati considerati i seguenti aspetti: registrazione sulla cartella clinica di anamnesi tubercolare e delle caratteristiche della tosse, esami microbiologici di laboratorio effettuati, esecuzione del *test* della intradermoreazione alla Mantoux, esami radiologici.

Per quanto riguarda l'anamnesi tubercolare, non sono state osservate differenze significative tra casi e controlli riguardo all'aver indagato se il paziente era stato esposto o meno a malati di tubercolosi. Complessivamente, la proporzione di pazienti con tubercolosi polmonare per i quali non è stata indagata/registrata in cartella la precedente esposizione a casi di TBC è elevatissima (149 pazienti, 93,1%). È stata invece rilevata una significativa differenza tra casi e controlli nella registrazione della precedente assunzione di chemioterapia preventiva. Nei casi questa informazione viene riportata in cartella 3 volte più frequentemente che nei controlli (Tabella 14).

Altre differenze tra casi e controlli riguardano il numero di esami batteriologici eseguiti: nei casi, la proporzione di soggetti che non hanno eseguito almeno tre esami diretti o tre esami colturali (essendo risultati negativi quelli eseguiti) è significativamente più bassa rispetto ai controlli. Nei casi quindi, il ricorso al laboratorio è maggiormente rispondente agli *standard* assistenziali rispetto ai controlli. Per quanto concerne l'esecuzione del *test* dell'intradermoreazione alla Mantoux, non si sono invece rilevate differenze tra casi e controlli, ma la proporzione di pazienti globalmente considerati che non ha eseguito tale *test* è pari al 24% (38 pazienti).

Tabella 14. Caratteristiche del processo di inquadramento diagnostico

	Casi		Controlli		Odds Ratio [^]	LC 95%
	N°	%	N°	%		
Qualità dell'anamnesi sulla documentazione sanitaria						
Precedente esposizione a casi di TB non indagata/riportata %	52	89,7	97	95,1	n.s.	
Precedente chemioprolifassi non indagata/non riportata %	42	72,4	44	43,1	3,71	1,72-11,85
Rilevazione/registrazione della tosse	12	20,7	13	12,7	n.s.	
Esami batteriologici di laboratorio						
Nessun esame batteriologico (né diretto né colturale)	3	5,2	6	5,9	n.s.	
Esame diretto non eseguito	4	6,9	8	7,8	n.s.	
Esame diretto eseguito, ma < 3 campioni tutti negativi	15	27,8	48	51,1	0,41	0,16-0,99
Esame colturale non eseguito	4	6,9	13	12,7	n.s.	
Esame colturale eseguito, ma < 3 campioni tutti negativi	8	13,8	32	31,4	0,33	0,11-0,91
Esame colturale eseguito, ma non antibiogramma	7	13,0	12	13,5	n.s.	
Altri esami diagnostici						
Test di cutidermoreazione non eseguito	13	22,4	25	24,5	n.s.	
Esame radiologico del torace non eseguito	1	1,7	7	6,9	n.s.	

Note

[^] Mantel-Haenszel *matched Odds Ratio*

L'analisi dei determinanti della non esecuzione di un numero appropriato di esami microscopici e colturali ha evidenziato, oltre alla differenza già sottolineata tra casi e controlli, un solo altro fattore: 3 esami microscopici vengono eseguiti meno frequentemente (anche quando i primi sono risultati negativi) nei pazienti con una forma clinica di tubercolosi mista (polmonare e miliare o polmonare ed extra-polmonare) (Tabella 15) (OR 3,9, LC 95% 1,3-11,4, stimato in un modello di regressione logistica, nel quale anche la variabile "controllo" era associata significativamente a una maggiore probabilità di aver eseguito < 3 diretti OR 3,3; LC 95% 1,3-8,4).

Tabella 15. Fattori associati a esami batteriologici di laboratorio non standard

	< 3colture, negative			< 3 microscopici, negativi		
	N°/totale	%	prob.	N°/totale	%	prob.
Caso	8/58	13,8	0,014	8/58	13,8	0,026
Controllo	32/102	31,4		30/102	29,4	
Sito						0,04
Solo polmonare	35/141	24,8	n.s.	30/141	21,3	
Altro	5/19	26,3		8/19	42,1	

Definizione del piano di trattamento

Per programmare correttamente il trattamento antitubercolare è necessario rilevare il peso e l'altezza del paziente (in modo da aggiustare il dosaggio dei farmaci), accertare l'eventuale presenza di coinfezione con HIV ed eseguire alcuni esami *standard* per valutare l'eventuale rischio di effetti collaterali alla terapia.

La Tabella 16 riporta la proporzione di casi e controlli nei quali sono state registrate queste variabili utili alla definizione del piano terapeutico. L'eventuale infezione da HIV dovrebbe essere sempre valutata per tutti i pazienti con TBC tra i 18 e i 65 anni, mentre per soggetti con più di 65 anni ciò dovrebbe avvenire solo in presenza di specifici fattori di rischio (Fujiwara, 1999). L'accertamento dello stato HIV è complessivamente molto più frequente tra i casi che tra i controlli, ma ciò è in parte influenzato dalla diversa distribuzione per età dei pazienti. Tra gli 81 controlli per i quali lo stato HIV era ignoto e il *test* non era stato eseguito, 46 avevano più di 65 anni. Se si escludono dal confronto i pazienti con più di 65 anni, si riduce la differenza tra casi e controlli, anche se rimane statisticamente significativa.

Tabella 16. Definizione del programma di trattamento

	Casi		Controlli		Odds Ratio [^]	LC 95%
	N°	%	N°	%		
Peso non rilevato o non registrato in cartella	3	5,2	15	14,7		
Altezza non rilevata o non registrata in cartella	29	50,5	60	58,8		
Stato HIV ignoto e <i>test</i> non eseguito	23	39,7	81	79,4	0,08	0,07-0,40
Stato HIV ignoto e <i>test</i> non eseguito (≤ 65 anni)	23	39,7	35	64,8	0,35	0,17-0,77
Esami <i>standard</i> non effettuati*	14	24,1	23	22,5		

Note

* emocromo, conta piastrinica, enzimi epatici, creatininemia/azotemia, bilirubina

[^] Mantel-Haenszel *matched Odds Ratio*

Per quanto concerne l'esecuzione degli esami di base raccomandati al momento della definizione del piano di trattamento (emocromo, conta piastrinica, enzimi epatici, creatininemia o azotemia, bilirubina), questi non vengono eseguiti nel 23% dei pazienti globalmente considerati, mentre non si sono rilevate differenze tra casi e controlli.

Trattamento antitubercolare

La Tabella 17 riporta i risultati dello studio relativi alla valutazione dei possibili effetti collaterali e ai regimi terapeutici. La proporzione di pazienti che non ha eseguito alcun esame, raccomandato quando si somministrano specifici farmaci, è complessivamente elevata, ma non si rilevano differenze tra casi e controlli. Il 22% dei pazienti globalmente considerati non ha effettuato l'uricemia essendo in trattamento con pirazinamide, il 38% non ha effettuato audiometria pur essendo in terapia con streptomina, l'81% non ha effettuato l'esame dell'acuità visiva pur essendo in trattamento con etambutolo.

Per quanto concerne i regimi di trattamento adottati in fase iniziale (primi due mesi di terapia), la proporzione di pazienti trattati con regimi raccomandati a livello internazionale (isoniazide più rifampicina più pirazinamide più, eventualmente, streptomina o etambutolo) è globalmente bassa (27,8%) e, comunque, leggermente ma in modo statisticamente significativo più elevata nei casi che nei controlli (34,5% *versus* 25,5%). Nei controlli sono inoltre molto più frequenti (19 pazienti/102 contro 0/58) i regimi che non prevedono 3 farmaci o che non includono i due farmaci essenziali (isoniazide e rifampicina). Ciò è in parte spiegabile con la frequenza più elevata tra i controlli di pazienti con altre patologie di base oltre alla tubercolosi.

Se si escludono dal confronto 5 controlli con patologia epatica (l'unica comorbilità che, qualora grave, potrebbe rendere necessaria la selezione di farmaci diversi da quelli di prima scelta), la differenza tra casi e controlli resta comunque significativa (χ^2 7,19; $p = 0,007$).

Oltre un terzo dei pazienti è stato trattato con dosaggi non conformi a quelli raccomandati, soprattutto per eccesso di dosaggio; non vi sono, però, differenze significative tra casi e controlli.

Tabella 17. *Trattamento antitubercolare*

	Casi		Controlli		Odds Ratio [¶]	LC 95%
	N°	%	N°	%		
Valutazione dei possibili effetti collaterali						
Pirazinamide e non uricemia	15	25,9	21	20,6	n.s.	
Etambutolo e non acuità visiva	46	79,3	83	81,4	n.s.	
Streptomicina e non audiometria	24	41,4	37	36,3	n.s.	
Regimi terapeutici (trattamento iniziale)						
INH + RIF + PZA + EMB/SM [°]	16	27,6	26	25,5		
INH + RIF + PZA	4	6,9	0	-		
INH + RIF + EMB/SM	38	65,5	57	55,9		
Altri regimi	0	-	19*	18,6	non calcolabile	$p < 0,001$
Regimi terapeutici (trattamento di prosecuzione)						
INH + RIF	20	71,4	39	66,1		
INH + RIF + PZA + EMB/SM	5	17,9	5	8,5		
Altri regimi	3 [^]	10,7	15§	25,4	n.s.	
Dosaggi						
almeno un farmaco a dosaggio inferiore a quello raccomandato	4	6,9	16	15,7	n.s.	
almeno un farmaco a dosaggio superiore a quello raccomandato	13	22,4	20	19,6	n.s.	
almeno un farmaco a dosaggio diverso da quello raccomandato	17	29,3	36	35,3	n.s.	

Note

¶ Mantel-Haenszel *matched Odds Ratio*

° INH: isoniazide; RIF: rifampicina; PZA: pirazinamide; EMB: etambutolo; SM: streptomicina

* solo 2 farmaci (3), 2 farmaci più uno non di prima scelta (3), non rifampicina senza motivi evidenti (5), non isoniazide senza motivi evidenti (7)

[^] 1 solo farmaco (1), EMB + RIF o INH (1), altro (1)

§ 1 solo farmaco (2), EMB + RIF o INH (9), altro (4)

L'analisi dei determinanti della somministrazione di schemi terapeutici, in fase iniziale, non corrispondenti agli *standard*, ha evidenziato come significativi nell'analisi univariata (Tabella 18), oltre all'essere caso o controllo, l'età superiore a 65 anni, la presenza di una patologia di base diversa dalla tubercolosi. Le variabili associate indipendentemente in un modello di regressione logistica sono l'età e la presenza di una qualsiasi patologia associata, anche se diversa da quella epatica.

Tabella 18. Fattori associati a schemi terapeutici non standard

	Trattamento non standard in fase iniziale				
	N°/totale	%	Valore prob.	Odds Ratio [^]	LC95% [^]
Età, anni			0,001	4,9	1,6-14,7
> 65	13/49	26,5			
≤ 65	6/111	5,4			
Presenza di patologie concomitanti			0,0001	7,0	2,4-20,7
sì	12/35	34,3			
no	7/125	5,6			
Presenza di patologia epatica			0,001		
sì	5/12	41,7			
no	14/148	9,5			

Note

[^] stimato con modello di regressione logistica

Un'altra componente importante di un programma di trattamento antitubercolare è la verifica dell'avvenuta negativizzazione della coltura all'inizio del trattamento e alla fine di questo. La Tabella 19 riporta la distribuzione dei casi e dei controlli per intervalli di tempo trascorsi dalla diagnosi alla ripetizione degli esami batteriologici, in pazienti coltura positivi alla diagnosi (n = 69). Non si riscontrano differenze tra casi e controlli, ma solo il 14% circa dei pazienti esegue una coltura di *follow-up* al termine del trattamento (6 mesi dopo l'esame iniziale).

Tabella 19. Follow-up batteriologico

Intervallo dal primo esame batteriologico diagnostico	Casi		Controlli	
	N°	%	N°	%
< 30 giorni	9	31,0	10	25,0
30-59 giorni	10	34,5	9	22,5
60-179 giorni	7	24,1	14	35,0
≥ 180 giorni	3	10,3	7	17,5

Esito del trattamento

La Tabella 20 riporta la distribuzione di casi e controlli in ragione dell'esito del trattamento: tra gli esiti sfavorevoli sono stati inclusi i pazienti con fallimento terapeutico segnalato in cartella, deceduti per tubercolosi, non aderenti alla terapia o per i quali non è stato possibile ricostruire dalla cartella clinica la storia clinica successiva al ricovero (eventuale invio ad altra struttura, ecc.).

Tabella 20. Esito del trattamento

	Casi		Controlli	
	N°	%	N°	%
Esito favorevole o indipendente dal trattamento	35	60,3	54	52,9
guarigione	11	19,0	23	22,5
trattamento completato %	8	13,8	8	7,8
deceduto per altre cause %	0	0	1	1,0
trasferito ad altra struttura %	16	27,6	22	21,6
Esito sfavorevole	23	39,77	48	47,1
fallimento %	1	1,7	2	2,0
deceduto per TBC %	0	0	3	2,9
non compliance %	9	15,5	2	2,0
non noto %	13	22,4	41	40,2

Non vi sono differenze significative tra casi e controlli per quanto concerne la proporzione di esiti "sfavorevoli", ma globalmente per il 44,5% dei pazienti l'esito era chiaramente sfavorevole o non accertabile. È da notare come in 96 pazienti su 160 (60%) il periodo di tempo che è stato possibile monitorare a partire dal luogo iniziale di trattamento è stato inferiore a 6 mesi.

Indicatori di performance e variabilità tra Aziende

La Tabella 21 analizza i risultati dello studio in relazione agli indicatori di performance dei programmi di controllo proposti dall'Infectious Disease Society of America (Horsburgh, 2000). Se non si considera solo l'aver eseguito o meno 3 colture nella fase iniziale della tubercolosi, ma anche che le 3 colture siano state eseguite prima dell'inizio del trattamento antitubercolare, nessuno dei soggetti in studio rispetta questo indicatore.

La notifica è stata inviata dal medico curante entro il 7° giorno dalla diagnosi solo nel 3% dei casi di tubercolosi; la sierologia HIV non è stata determinata nel 46% dei soggetti; schemi *standard* di trattamento sono stati adottati in un terzo dei casi.

Tabella 21. Indicatori di performance del trattamento della tubercolosi

Indicatore	N°	%
90% degli adulti con o con sospetto di tubercolosi hanno 3 colture per micobatteri eseguite prima dell'inizio della terapia	0	0
90% delle persone con tubercolosi iniziano la terapia con INH + RIF + PZA + EMB o SM in aree geografiche dove la resistenza a INH è >4%	46	29
100% delle persone con tubercolosi sono notificate entro una settimana dalla diagnosi	5	3
80% delle persone con tubercolosi devono avere un test per HIV entro 2 mesi dalla diagnosi	74	46

Per valutare se i problemi osservati erano da attribuire all'intero contesto regionale oppure ad Aziende isolate, la proporzione dei pazienti con tubercolosi per i quali sono stati rilevati errori nelle pratiche, a diversi livelli (tempestività, diagnosi, monitoraggio degli effetti collaterali, trattamento), è stata valutata per ciascuna singola Azienda (Tabella 22). Per alcune pratiche emerge un quadro problematico comune a tutte le Aziende (la proporzione di pazienti assistiti in modo non corrispondente agli *standard* è omogeneamente elevata e non vi sono differenze significative), in particolare:

- il ritardo del paziente,
- il ritardo della struttura,
- l'esecuzione di meno di 3 esami diretti,
- la somministrazione di etambutolo senza aver eseguito preliminarmente un esame dell'acuità visiva,
- la somministrazione di un regime di trattamento in fase iniziale non corrispondente a quello raccomandato.

Per altre pratiche, invece, vi sono differenze statisticamente significative tra Aziende, in particolare:

- la proporzione di pazienti nei quali l'esito dell'esame diretto è stato inviato più di 4 giorni dopo il prelievo varia da 0 a 83,3% nelle diverse Aziende ($p = 0,0001$);
- la proporzione di pazienti nei quali l'esito della coltura è stato inviato più di 8 settimane dopo il prelievo varia da 0 a 39,4% nelle diverse Aziende ($p = 0,0001$);
- la proporzione di pazienti non sottoposti all'insieme di esami di controllo *standard* raccomandati all'inizio del trattamento varia da 0 a 57,1% nelle diverse Aziende ($p = 0,003$);
- la proporzione di pazienti trattati con pirazinamide che non hanno eseguito una determinazione dell'uricemia varia da 0% a 92% nelle diverse Aziende ($p = 0,0001$);
- la proporzione di pazienti trattati con streptomina e non sottoposti ad audiometria varia da 0 a 76,9% nelle diverse Aziende ($p = 0,0001$).

La distribuzione per Azienda dei pazienti inclusi in relazione ai fattori identificati come associati a una maggiore probabilità di specifiche pratiche non *standard* (età avanzata, localizzazione della tubercolosi, quadro sintomatologico) è sostanzialmente sovrapponibile e non sono state identificate differenze statisticamente significative.

Tabella 22. Non adesione a pratiche assistenziali raccomandate, per Azienda
(fra parentesi è indicato il numero di pazienti studiato per ciascuna Azienda)

	Aziende						Test	p
	A (n = 25)	B (n = 29)	C (n = 43)	D (n = 26)	E (n = 20)	F (n = 14)		
Ritardo del paziente >28 giorni ^	40,0%	30,0%	62,9%	37,5%	66,7%	63,6%	109,5	n.s.
Ritardo della struttura >10 giorni §	30,8%	42,9%	56,4%	46,2%	64,7%	50,0%	42,9	n.s.
Referto microscopico >4 giorni *	0%	8,7%	0%	4,0%	0%	83,3%		0,0001
Referto coltura > 8 settimane	0%	0%	39,4%	0%	12,5%	9,1%		0,0001
Meno di 3 esami diretti e tutti negativi	20,0%	10,3%	30,2%	23,1%	40,0%	21,4%		n.s.
Esami di base <i>standard</i> non effettuati	8,0%	37,9%	20,9%	7,7%	20,0%	57,1%	23,5	0,003
Pirazinamide e non uricemia	4,0%	3,4%	0%	92,3%	5,0%	57,1%	114,1	0,0001
Streptomina e non audiometria	8,0%	3,4%	55,8%	76,9%	55,0%	14,3%	55,3	0,0001
Etambutolo e non acuità visiva	92,0%	86,2%	69,8%	69,2%	90,0%	92,9%		n.s.
Trattamento non <i>standard</i> in fase iniziale	28,0%	3,4%	16,3%	3,8%	10,0%	7,1%		n.s.

Legenda

^ calcolato nelle diverse Aziende su rispettivamente 10, 20, 35, 24, 15 e 11 pazienti

§ calcolato nelle diverse Aziende su rispettivamente 13, 28, 39, 26, 17 e 14 pazienti

* lo sfondo grigio indica l'Azienda con il valore più elevato di non adesione alle pratiche raccomandate (solo per variabili con differenze significative tra Aziende)

DISCUSSIONE

Il presente studio caso-controllo, condotto su pazienti con tubercolosi polmonare trattati nella regione Emilia-Romagna nel 1996, ha messo in evidenza diversi aspetti dell'assistenza che potrebbero essere utilmente migliorati. Prima di discutere analiticamente questi aspetti, operando confronti con quanto riportato dalla letteratura internazionale, sembra utile commentare alcuni elementi dello studio che è opportuno considerare nell'interpretazione dei risultati.

Cautele nella interpretazione dei risultati dello studio

Lo studio non ha indagato tutte le possibili dimensioni della qualità dell'assistenza, ma si è limitato a studiare la qualità tecnica dell'assistenza; le conclusioni si limitano quindi a tale dimensione.

Lo studio, poiché retrospettivo, si è basato sulla documentazione sanitaria esistente ed è stato quindi possibile rilevare solo quanto annotato sulla cartella clinica: non si può escludere che, in alcuni casi, un esame diagnostico fosse stato in effetti espletato o una informazione anamnestica rilevata, ma che poi le informazioni pertinenti non siano state trascritte o siano andate smarrite o non siano state riscontrate da parte del rilevatore. Per questo motivo, le informazioni mancanti sono sempre state classificate come "non effettuate o non rilevate". Ciò non toglie che la non registrazione sulla cartella clinica di informazioni cliniche rilevanti rappresenti comunque un problema di qualità dell'assistenza, soprattutto per una patologia quale la tubercolosi, per la quale la corretta gestione del caso (*case-holding*) rappresenta uno dei requisiti basilari per ottenere risultati terapeutici favorevoli (Brenner, 1993).

Lo studio è stato condotto a livello regionale, ma la proporzione di casi e controlli inclusi in ciascuna Azienda è influenzata dal numero di pazienti con tubercolosi immigrati da paesi ad alta endemia tubercolare assistiti da ciascuna struttura nel 1996; non sono rappresentate affatto, ad esempio, alcune Aziende (Azienda ospedaliera e Azienda USL di Ferrara, Aziende USL di Cesena, Imola, Parma, Piacenza) che, pur avendo ricoverato e trattato nel 1996 casi di TBC polmonare in italiani, non hanno trattato alcun caso di tubercolosi in immigrati da paesi ad alta endemia che rispondesse ai criteri di inclusione nello studio.

Lo studio si riferisce a pazienti trattati nel 1996, prima che il programma regionale di sorveglianza e controllo della tubercolosi definisse in modo più puntuale compiti e responsabilità: è quindi possibile che attualmente la situazione sia meno problematica rispetto a quanto evidenziato dallo studio: sarà opportuno approfondire gli aspetti emersi come più preoccupanti per valutare se è effettivamente così.

Assistenza ai pazienti con tubercolosi immigrati da paesi ad alta endemia

I pazienti stranieri con TB polmonare diagnosticati e trattati nella regione Emilia-Romagna nel 1996 non sembrano presentare problemi di accesso ai servizi o di qualità dell'assistenza diversi dai pazienti italiani; anzi, in alcuni casi gli *standard* assistenziali sembrano essere meglio rispettati.

In particolare, è più elevata la proporzione di pazienti per i quali viene condotto un inquadramento diagnostico rispondente agli *standard* (almeno tre diretti e tre culturali), viene accertato lo stato di infezione HIV, viene scelto un trattamento antitubercolare in fase iniziale rispondente agli *standard*. Ciò può essere in parte attribuito alla differente distribuzione per età, in quanto è negli anziani che si riscontra una minore aderenza agli *standard* diagnostici e terapeutici.

La non esistenza di differenze tra casi e controlli relativamente all'intervallo di tempo che intercorre tra insorgenza dei sintomi e ricorso a un medico prefigura l'assenza, tra gli immigrati con tubercolosi, di problemi specifici di accesso ai servizi, anche se è opportuno considerare quanto segue:

- il ricorso a un medico non è tempestivo per nessuno dei due gruppi a confronto;
- il confronto è tra due gruppi (immigrati da una parte, e pazienti in gran parte anziani dall'altra) che sono stati entrambi identificati da altri autori come a rischio di accesso tardivo ai servizi (Sherman, 1999);
- il disegno dello studio può non aver consentito di identificare pazienti che sono arrivati all'attenzione del servizio sanitario regionale solo molto tardivamente. Lo studio ha infatti incluso pazienti nei quali la tubercolosi era stata, comunque, diagnosticata e trattata. Secondo alcuni autori, la proporzione di pazienti la cui tubercolosi viene diagnosticata solo al momento del decesso attraverso il riscontro autoptico può non essere irrilevante (5%), e questo dato può quindi rappresentare un indicatore aggiuntivo della tempestività diagnostica e dell'accesso ai servizi (Rieder, 1989).

Tempestività diagnostica

Diversi autori hanno esplorato negli ultimi anni la dimensione della tempestività diagnostica per la tubercolosi. Per questa patologia, infatti, un ritardo di diagnosi e trattamento si traduce immediatamente in casi secondari di infezione e malattia tubercolare. Un paziente con tubercolosi in fase contagiosa, non diagnosticato e non trattato, rappresenta una sorgente di infezione per tutti coloro che condividono con lui un ambiente confinato per diverse ore al giorno (Rieder, 1993). La terapia appropriata a dosi piene rende il malato non contagioso nell'arco di due settimane.

La Tabella 23 sintetizza i risultati di alcuni studi sulla tempestività diagnostica. Il presente studio riporta intervalli tra sintomi e ricorso al medico e tra ricorso al medico e diagnosi, che sono sovrapponibili a quanto descritto da Sherman in un lavoro pubblicato nel 1999 che riportava dati del 1994 a New York (Sherman, 1999). In quel periodo New York era all'inizio di una inversione del *trend* in diminuzione della incidenza di tubercolosi dopo un decennio di aumento drammatico e di massiccia diffusione di ceppi multiresistenti, ma l'incidenza di malattia era ancora elevata (Frieden, 1995). Anche i dati riportati in Olanda nel 1998 sembrano analoghi a quelli rilevati in questo studio (KNCV, 1998) se si confrontano le mediane, ma la distribuzione olandese è meno dispersa: al massimo, il ritardo arriva a 26 settimane (paziente) e 28 settimane (struttura). Il confronto con studi effettuati in paesi ad alta endemia tubercolare fa emergere come in questi paesi, rispetto a quelli industrializzati, il ritardo del paziente nel ricorrere al servizio sanitario sia minore, mentre è maggiore il ritardo da parte delle strutture sanitarie.

Un programma di controllo efficace della tubercolosi deve porsi tra i principali obiettivi la diagnosi e il trattamento tempestivo della tubercolosi; ciò non solo perché casi contagiosi non trattati alimentano la trasmissione di questa malattia nella popolazione, ma anche e soprattutto perché i pazienti che iniziano il trattamento tardivamente hanno un aumentato rischio di morte (Pablos-Mendez, 1996).

Il presente studio non consente di individuare con accuratezza i determinanti prevenibili del ritardo, in quanto le informazioni in merito desumibili retrospettivamente dalla cartella clinica sono limitate, soprattutto per quanto concerne il ritardo del paziente. I fattori che sono risultati associati a un maggiore ritardo diagnostico da parte dei servizi sanitari sono però in linea con quanto descritto da altri autori: il ritardo è maggiore in coloro che si rivolgono a non specialisti (in particolare al medico di medicina generale), nei pazienti con un quadro sintomatologico poco eclatante, che non presentano tosse o hanno tosse da molto tempo. Da questi risultati, anche se limitati, emerge la necessità di una più puntuale e ampia informazione ai medici sulla diffusione della tubercolosi e sulle sue caratteristiche cliniche.

Per ridurre il ritardo è anche importante ridurre i tempi di risposta degli esami di laboratorio: globalmente nel 10% circa dei pazienti il referto dell'esame microscopico arriva 4 giorni dopo l'invio del campione e quello dell'esame colturale 8 settimane dopo l'invio, ma tale proporzione è elevatissima in alcune Aziende (fino all'80% per gli esami diretti), ove sarebbero necessari interventi specifici.

Inquadramento diagnostico di laboratorio

In generale, la qualità della documentazione sanitaria per quanto concerne l'anamnesi tubercolare appare scarsa. Nel 90% dei casi non era riportata o non era stata proprio indagata l'eventuale precedente esposizione a casi di tubercolosi, né un eventuale ciclo di chemioprolifassi. Queste informazioni sono utili non solo a supportare il quadro diagnostico, ma soprattutto a pianificare il trattamento.

Un altro aspetto che è apparso essere scarsamente indagato è lo stato del paziente relativamente alla infezione da HIV. Coloro che presentano una coinfezione HIV/tubercolosi possono essere generalmente trattati con i regimi *standard*, ottenendo buoni risultati, anche se in alcuni casi è preferibile una terapia prolungata; il trattamento contemporaneo della tubercolosi e della infezione da HIV consente di ottenere risultati migliori. Per questi motivi, è importante indagare lo stato del paziente riguardo alla infezione HIV nel momento in cui viene pianificato il programma terapeutico (CDC, 1998). Nel presente studio, la proporzione di pazienti per i quali non era noto lo stato HIV e che non hanno eseguito il *test* è elevata, globalmente ma soprattutto nei pazienti italiani. È importante, di conseguenza, rivedere tali comportamenti e includere l'esecuzione del *test* HIV tra gli esami *standard* da eseguire al momento della diagnosi di tubercolosi, prevedendo naturalmente il necessario servizio di *counseling*.

Un altro elemento che necessita di essere riconsiderato da parte dei clinici è l'inadeguato ricorso alla diagnosi di laboratorio; per aumentare la sensibilità della diagnosi è universalmente raccomandato il prelievo di almeno tre campioni di espettorato in tre giorni diversi, sia per l'esecuzione dell'esame microscopico sia per l'esame colturale. L'isolamento del micobatterio in coltura è essenziale per confermare la diagnosi, e la ricerca colturale dovrebbe essere eseguita sempre, anche nei pazienti con espettorato negativo per bacilli alcol-acido resistenti (CDC, Core Curriculum on Tuberculosis, <http://www.cdc.gov/nchstp/tb/>). In tutti i pazienti, inoltre, il ceppo di *Mycobacterium tuberculosis* isolato inizialmente dovrebbe essere saggiato per il profilo di sensibilità ai farmaci antitubercolari di prima scelta. Dato il recente e drammatico aumento delle resistenze antitubercolari a livello mondiale, è necessario comprovare

in ciascun paziente l'effettiva sensibilità del ceppo e sorvegliare nel tempo la popolazione per monitorare i *trend* di resistenza (Espinal, 2001). Le raccomandazioni internazionali sulla esecuzione del *test* HIV e sugli esami di laboratorio sono riprese dalla Circolare ministeriale di "Linee guida per il controllo della tubercolosi" pubblicate sulla *Gazzetta Ufficiale* nel febbraio 1999 (Supplemento ordinario n. 35 alla *GU* n. 40 del 18 febbraio 1999 - Serie generale).

Dallo studio emerge come tra i pazienti italiani con tubercolosi, soprattutto se anziani, sia meno diffuso il ricorso a una corretta diagnosi di laboratorio: tale atteggiamento non appare giustificabile, in quanto le raccomandazioni sulle pratiche diagnostiche non sono in alcun modo diverse negli anziani (Rajagopalan, 2001).

Dallo studio emerge come problematico anche il monitoraggio degli effetti collaterali. Una proporzione elevata di pazienti non esegue, infatti, né la batteria generale di esami di base raccomandati all'inizio del trattamento (emocromo completo, conta piastrinica, enzimi epatici, bilirubina totale, azotemia o creatininemia), né esami specifici raccomandati quando un paziente viene trattato con alcuni farmaci antitubercolari (pirazinamide e uricemia, streptomina e audiometria, etambutolo e acuità visiva). Esistono, inoltre, significative differenze tra Aziende: in alcune la non adesione alle raccomandazioni è estremamente frequente. Secondo i CDC, è importante eseguire i *test* specifici (audiometria, acuità visiva, uricemia) prima di iniziare il trattamento e non solo all'eventuale insorgenza di effetti collaterali, in modo da poter individuare qualsiasi anomalia che possa complicare successivamente la terapia o rendere necessaria una modifica del trattamento.

Tabella 23. Confronto tra i dati rilevati in questo studio e quanto riportato da altri autori riguardo al ritardo diagnostico

Autore	Anno	Paese	N° di pazienti	Ritardo del paziente	Ritardo del servizio	Ritardo totale	Fattori associati
Asch S.	1998	USA Los Angeles	313	30% ritardo > a 30 giorni			disoccupazione, insicurezza su dove rivolgersi, fiducia nella automedicazione
Steen T.	1998	Botswana	212	mediana 3 settimane (IQR 1-6)	mediana 5 settimane (IQR 1-5)	mediana 12 settimane (IQR 6-20)	<u>ritardo paziente</u> : grado di salute discreto o buono <u>ritardo servizio</u> : grado di salute compromesso, villaggio senza ospedale, prima visita presso un punto salute o da un medico "tradizionale", persone sposate
Lonroth K.	1999	Vietnam	434	mediana 1 settimana	mediana 4.3 settimane	mediana 6.3 settimane	
Sherman L.F.	1999	USA New York	378	mediana 25 giorni, range 0-731	mediana 15 giorni, range 0-430	mediana 57 giorni, range 4-764	<u>ritardo paziente</u> : età, lingua diversa dall'inglese <u>ritardo servizio</u> : assenza di tosse, diretto negativo, senza tetto
KNCV	1998	Olanda	496	<i>Olandesi</i> : mediana 5 settimane (0-21) <i>Non olandesi</i> : mediana 4 settimane (1-26)	<i>Olandesi</i> : mediana 3 settimane (0-15) <i>Non olandesi</i> : mediana 2 settimane (0-12)	<i>Olandesi</i> : mediana 10 settimane (2-28) <i>Non olandesi</i> : mediana 8 settimane (2-26)	<u>ritardo servizio</u> : ricorso a un farmacista privato, sesso femminile, studenti, assenza di emottisi e breve ritardo del paziente
Il presente studio	2002	Italia Emilia-Romagna	160	mediana 28 giorni, range 0-392	mediana 10 giorni range 0-204	mediana 55 giorni range 6-392	<u>ritardo paziente</u> : assenza di tosse o tosse cronica, molti sintomi <u>ritardo servizio</u> : prima visita dal medico di famiglia, tosse assente o cronica, pochi sintomi

Schemi terapeutici adottati

L'analisi degli schemi terapeutici adottati ha evidenziato una sostanziale aderenza agli schemi raccomandati soprattutto nei pazienti giovani immigrati da paesi ad alta endemia, anche se è ancora molto poco diffuso lo schema terapeutico a 4 farmaci in fase iniziale. Tale schema avrebbe dovuto essere preferito nei pazienti che presentavano una elevata probabilità di essere stati esposti a un ceppo di micobatterio non pienamente sensibile (residenza in un'area geografica con resistenza primitiva alla isoniazide superiore a 4%, provenienza da paesi con una elevata prevalenza di resistenza, paziente già trattato in precedenza o esposto a pazienti con tubercolosi non sensibile) (ATS, 1992). L'Emilia-Romagna non rappresentava nel 1996 un'area a elevata prevalenza di resistenza, ma nei pazienti provenienti da aree del mondo ove la resistenza è diffusa, forse sarebbe stato opportuno prendere in considerazione lo schema a quattro farmaci. Uno studio condotto nella provincia di Varese nel 1992 (Migliori, 1999) conferma questa tendenza a ricorrere a un numero minore di farmaci antitubercolari rispetto a quanto raccomandato dalla letteratura: in questo studio, solo nel 20% dei casi era stato somministrato un regime a quattro farmaci in fase iniziale. Nel 63% dei casi erano stati prescritti tre farmaci e nel 16% dei casi solo due.

In un italiano su cinque, soprattutto se di età superiore a 65 anni, gli schemi terapeutici adottati si discostavano da quelli raccomandati, soprattutto perché venivano somministrati due soli farmaci o non veniva somministrata rifampicina, o isoniazide in assenza di effetti collaterali documentati o di controindicazioni specifiche. Una delle possibili spiegazioni di una minore adesione agli schemi terapeutici raccomandati negli anziani può essere il timore di effetti collaterali: anche se gli anziani sono effettivamente a rischio più elevato di epatopatia da isoniazide, queste complicanze sono rare e di moderata gravità clinica. La letteratura raccomanda, quindi, di adottare negli anziani gli stessi schemi terapeutici rispetto agli altri pazienti adulti, con un attento monitoraggio dei possibili effetti collaterali (Rajagopalan, 2001).

Una menzione a parte merita il problema del corretto dosaggio: un terzo dei pazienti in questo studio è stato trattato con dosaggi non corretti, soprattutto per eccesso di dosaggio, anche se in un paziente su 10 il dosaggio era inferiore a quello raccomandato. Ciò può essere, però, in parte spiegato dalla esistenza di comorbidità nei pazienti anziani con tubercolosi (insufficienza renale cronica in 2 casi e epatopatia in 9).

Documentazione dell'avvenuto *follow-up* e dell'esito finale

Dall'esame delle cartelle cliniche non è stato possibile, in numerosissimi casi, rilevare l'esito del paziente, perché non registrato sulla documentazione sanitaria. Non si può escludere sulla base dei dati di questo studio che l'esito finale per questi pazienti sia stato effettivamente favorevole, ma vale la pena di sottolineare come, in una patologia quale la tubercolosi, sarebbe importante che tali informazioni venissero riportate puntualmente sulla documentazione sanitaria. Nella tubercolosi, infatti, il determinante principale di un esito favorevole è rappresentato dalla capacità del servizio di "gestire" la storia assistenziale del paziente anche quando questo lascia l'ospedale: ciò significa controllare l'assunzione della terapia, monitorare la negativizzazione degli esami batteriologici, monitorare gli effetti collaterali, o comunque essere sicuri che il paziente è stato preso solidamente in carico da un altro medico che si assuma la responsabilità del *case-holding*. Questo aspetto viene sottolineato da tutte le linee guida internazionali e ripreso da quelle nazionali.

Dall'esame delle cartelle cliniche non è stato invece assolutamente possibile in molti casi desumere informazioni utili sull'esito del trattamento dopo il periodo di ricovero ospedaliero.

Anche in questo caso appare quindi utile e opportuna una riflessione per identificare i motivi di queste carenze e avviare interventi migliorativi specifici.

CONCLUSIONI

Lo studio ha consentito di valutare la qualità dell'assistenza a pazienti con tubercolosi polmonare trattati nella regione Emilia-Romagna.

I pazienti immigrati da paesi ad alta endemia tubercolare sembrano ricevere un trattamento analogo a quello offerto ai pazienti nati in Italia, non sembrano presentare particolari problemi di accesso ai servizi, e anzi, poiché si tratta di pazienti giovani, vengono generalmente meglio rispettati gli *standard* assistenziali. Questo rappresenta sicuramente un risultato positivo dello studio.

Nel caso di pazienti italiani con più di 65 anni sono state invece rilevate differenze tra le pratiche assistenziali adottate e quanto raccomandato: questo aspetto merita un approfondimento ulteriore e una riflessione, per individuare i motivi che portano i clinici a valutare opportuno discostarsi dalle raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche quando si trovano di fronte a pazienti anziani.

È infine opportuno migliorare per tutti i pazienti con tubercolosi, stranieri o no, anziani o meno, la qualità di alcune pratiche assistenziali: in particolare, l'indagine anamnestica, il monitoraggio degli effetti collaterali, la registrazione sulla cartella clinica delle informazioni utili a monitorare l'esito del trattamento antitubercolare (invio ad altra struttura e quale, proseguimento dell'assistenza in regime ambulatoriale, ecc.).

BIBLIOGRAFIA

American Thoracic Society, "Control of tuberculosis in the United States", *Am Rev Respir Dis*, 146: 1623-1633, 1992.

American Thoracic Society, "Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children", *Am J Respir Crit Care Med*, 149: 1359-1374, 1994.

Asch S., Leake B., Anderson R., Gelberg L., "Why do symptomatic patients delay obtaining care for tuberculosis?", *Am J Respir Crit Care Med*, Apr 157 (4 Pt 1): 1244-1248, 1998.

Bass J.B. Jr, Farer L.S., Hopewell P.C., O'Brien R., Jacobs R.F., Ruben F., Snider D.E. Jr, Thornton G., "Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children", *Am J Respir Crit Care Med*, May 149 (5): 1359-1374, American Thoracic Society and CDC, 1994.

Brenner E., Pozsik C., "Case holding". In Reichman L.B., Hershfield E.S. (eds.), *Tuberculosis. A comprehensive international approach (Lung Biology in Health and Disease. Vol. 66)*, New York, Marcel Dekker,, pp. 183-205, 1993.

Calvaruso C., Milanese G., Nascimbene B., Birindelli A.M., Carchedi F., *La presenza straniera in Italia. Primo rapporto*, Roma, Edizioni TER, 1990.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention, "Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance. Recommendations of the Advisory Council for the elimination of tuberculosis", *MMWR*, 42 (RR-7): 1-8, 1993.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention, "Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations", *MMWR*, 47 (RR-20): 1-51, 1998.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention, *Core Curriculum on Tuberculosis. What the Clinician should know*, CDC, 4th edition, 2000.

Curtis A.B., McCray E., McKenna M., Onorato I.M., "Completeness and timeliness of tuberculosis case reporting. A multistate study", *Am J Prev Med*, Feb 20 (2): 108-112, 2001.

Espinal M.A., Laszlo A., Simonsen L., Boulahbal F., Kim S.J., Reniero A., Hoffner S., Rieder H.L., Binkin N., Dye C., Williams R., Raviglione M.C., "Global trends in resistance to antituberculosis drugs", *N Engl J Med*, Apr 26, 344 (17): 1294-1303, World Health Organization - International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 2001.

Frieden T.R., Fujiwara P.I., Washko R.M., Hamburg M.A., "Tuberculosis in New York City-turning the tide", *N Engl J Med*, Jul 27, 333 (4): 229-233, 1995.

Fujiwara P.I., Munsiff S.S., Harris H.W., Frieden T.R., *Clinical Policies and Protocols*. Bureau of Tuberculosis Control New York City Department of Health, 3rd edition, June 1999.

Horsburgh C.R. Jr., Feldman S., Ridzon R., "Practice Guidelines for the Treatment of Tuberculosis", *Clinical Infectious Diseases*, 31: 633-639, 2000.

Jereb A., Kelly J.D., Dooley S.W. Jr, Cauthen G.M., Snider D.E. Jr, "Tuberculosis morbidity in the United States: final data, 1990", *MMWR*, 40 (SS-3): 23-27, 1991.

KNCV - Royal Netherlands Chemical Society, *Index tuberculosis*, The Netherlands. Royal Netherlands Tuberculosis Association, 1998.

Kochi A., "The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization", *Tubercle*, 72: 1-6 (leading article), 1991.

Lönnroth K., Thuong L.M., Linh P.D., Diwan V.K., "Delay and discontinuit . A survey of TB patients' search of a diagnosis in a diversified health care system", *Int J Tuberc Lung Dis*, Nov 3 (11): 992-1000, 1999.

Mahmoudi A., Iseman M.D., "Pitfalls in the care of patients with tuberculosis. Common errors and their association with the acquisition of drug resistance", *JAMA*, Jul 7, 270 (1): 65-68, 1993.

Malfait P., Salamina G., Declich S., Squarcione S., D'Amato S., Moro M.L., "La tubercolosi in Italia/Italian tuberculosis index: 1955-1995", *Strumenti di riferimento*, Supplemento 1 al n. 5 vol. 11 del *Notiziario* dell'Istituto Superiore di Sanità, 1998.

Mathur P., Sacks L., Auten G., Sall R., Levy C., Gordin F., "Delayed diagnosis of pulmonary tuberculosis in city hospitals", *Arch Intern Med*, Feb 14, 154 (3): 306-310, 1994.

Migliori G.B., Spanavello A., Ambrosetti M., Neri M. and the Varese TB Study Group, "Surveillance of tuberculosis treatment prescription in Italy", *Monaldi Arch Chest Dis*, 53: 37-42, 1998.

Pablos-Mendez A., Sterling T.R., Frieden T.R., "The relationship between delayed or incomplete treatment and all-cause mortality in patients with tuberculosis", *JAMA*, Oct 16, 276 (15): 1223-1228, 1996.

Rajagopalan S., "Tuberculosis and aging: a global health problem", *Clin Infect Dis*, 33: 1034-1039, 2001.

- Rao S.N., Mookerjee A.L., Obasanjo O.O., Chaisson R.E., "Errors in the treatment of tuberculosis in Baltimore", *Chest*, Mar, 117 (3): 734-737, 2000.
- Raviglione M.C., Sudre P., Rieder H.L., Spinaci S., Kochi A., "Secular trend of tuberculosis in Western Europe", *Bull WHO*, 71: 297-306, 1993.
- Rieder H.L., Cauthen G.M., Comstock G.W., Snider D.E. Jr, "Epidemiology of tuberculosis in the United States", *Epidemiol Rev*, 11: 79-98, 1989.
- Rieder H.L., "Case finding". In Reichman L.B., Hershfield E.S. (eds.), *Tuberculosis. A comprehensive international approach (Lung Biology in Health and Disease. Vol. 66)*, New York, Marcel Dekker, pp. 167-182, 1993.
- Sbarbaro J.A., "To seek, find and yet fail", *Am Rev Respir Dis*, 136: 1072-1073 (editorial), 1987.
- Sbarbaro J.A., "Tuberculosis: yesterday, today, and tomorrow", *Ann Intern Med*, 122 (12): 955-956, 1995.
- Sbarbaro J.A., "Tuberculosis in the 1990s. Epidemiology and therapeutic challenge", *Chest*, 108 (2 Suppl): 58S-62S, 1995.
- Sherman L.F., Fujiwara P.I., Cook S.V., Bazerman L.B., Frieden T.R., "Patient and health care system delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis", *Int J Tuberc Lung Dis*, 3 (12): 1088-1095, 1999.
- Steen T.W., Mazonde G.N., "Pulmonary tuberculosis in Kweneng District, Botswana: delays in diagnosis in 212 smear-positive patients", *Int J Tuberc Lung Dis*, Aug 2 (8): 627-634, 1998.
- Styblo K., *Epidemiology of tuberculosis*, The Hague (The Netherlands), VEB Gustav Fischer Verlag Jena, 1984.
- WHO, "Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis", *Int J Tuberc Lung Dis*, Jan 2 (1): 72-89, WHO Geneva/IUATLD Paris. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1998.
- WHO, *Resolutions of the 44th World Health Assembly*, World Health Organization, Geneva, 1991.

COLLANA "DOSSIER" a cura della Regione Emilia-Romagna

1. *Centrale a carbone "Rete 2": valutazione dei rischi*, Bologna, 1990.
2. *Igiene e medicina del lavoro: componente della assistenza sanitaria di base. Servizi di igiene e medicina del lavoro. (Traduzione di rapporti OMS)*, Bologna, 1990.
3. *Il rumore nella ceramica: prevenzione e bonifica*, Bologna, 1990.
4. *Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione. I edizione - 1990*, Bologna, 1990.
5. *Catalogo delle biblioteche SEDI - CID - CEDOC e Servizio documentazione e informazione dell'ISPESL*, Bologna, 1990.
6. *Lavoratori immigrati e attività dei servizi di medicina preventiva e igiene del lavoro*, Bologna, 1991.
7. *Radioattività naturale nelle abitazioni*, Bologna, 1991.
8. *Educazione alimentare e tutela del consumatore "Seminario regionale Bologna 1-2 marzo 1990"*, Bologna, 1991.
9. *Guida alle banche dati per la prevenzione*, Bologna, 1992.
10. *Metodologia, strumenti e protocolli operativi del piano dipartimentale di prevenzione nel comparto rivestimenti superficiali e affini della provincia di Bologna*, Bologna, 1992.
11. *I Coordinamenti dei Servizi per l'Educazione sanitaria (CSES): funzioni, risorse e problemi. Sintesi di un'indagine svolta nell'ambito dei programmi di ricerca sanitaria finalizzata (1989 - 1990)*, Bologna, 1992.
12. *Epi Info versione 5. Un programma di elaborazione testi, archiviazione dati e analisi statistica per praticare l'epidemiologia su personal computer. Programma (dischetto A). Manuale d'uso (dischetto B). Manuale introduttivo*, Bologna, 1992.
13. *Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione in Emilia Romagna. 2a ed.*, Bologna, 1992.
14. *Amianto 1986-1993. Legislazione, rassegna bibliografica, studi italiani di mortalità, proposte operative*, Bologna, 1993.
15. *Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1991*, Bologna, 1993.
16. *La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica delle USL dell'Emilia-Romagna, 1991*, Bologna, 1993.
17. *Metodi analitici per lo studio delle matrici alimentari*, Bologna, 1993.
18. *Venti anni di cultura per la prevenzione*, Bologna, 1994.

(*) volumi disponibili presso il CDS; dal n. 34 sono anche scaricabili dal sito Internet <http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/colldoss/index.htm>

19. *La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1992*, Bologna, 1994.
20. *Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1992*, Bologna, 1994.
21. *Atlante regionale degli infortuni sul lavoro. 1986-1991. 2 volumi*, Bologna, 1994.
22. *Atlante degli infortuni sul lavoro del distretto di Ravenna. 1989-1992*, Ravenna, 1994. (*)
23. *5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994*, Bologna, 1994.
24. *La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1993*, Bologna, 1995.
25. *Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1993*, Bologna, 1995. (*)
26. *La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna. Sintesi del triennio 1992-1994. Dati relativi al 1994*, Bologna, 1996.
27. *Lavoro e salute. Atti della 5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994*, Bologna, 1996. (*)
28. *Gli scavi in sotterraneo. Analisi dei rischi e normativa in materia di sicurezza*, Ravenna, 1996. (*)
29. *La radioattività ambientale nel nuovo assetto istituzionale. Convegno Nazionale AIRP*, Ravenna, 1997. (*)
30. *Metodi microbiologici per lo studio delle matrici alimentari*, Ravenna, 1997.
31. *Valutazione della qualità dello screening del carcinoma della cervice uterina*; Ravenna, 1997. (*)
32. *Valutazione della qualità dello screening mammografico del carcinoma della mammella*, Ravenna, 1997.
33. *Processi comunicativi negli screening del tumore del collo dell'utero e della mammella (parte generale). Proposta di linee guida*, Ravenna, 1997. (*)
34. *EPI INFO versione 6*. Ravenna, 1997.
35. *Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore del collo dell'utero. Vademecum per gli operatori di front-office*, Ravenna, 1998.
36. *Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore della mammella. Vademecum per gli operatori di front-office*, Ravenna, 1998.
37. *Centri di Produzione Pasti. Guida per l'applicazione del sistema HACCP*, Ravenna, 1998. (*)
38. *La comunicazione e l'educazione per la prevenzione dell'AIDS*, Ravenna, 1998. (*)

39. *Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1995-1997*, Ravenna, 1998.
40. *Progetti di educazione alla salute nelle Aziende sanitarie dell'Emilia Romagna. Catalogo 1995 - 1997*, Ravenna, 1999. (*)
41. *Manuale di gestione e codifica delle cause di morte*, Ravenna, 2000. (*)
42. *Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1998-1999*, Ravenna, 2000. (*)
43. *Comparto ceramiche: profilo dei rischi e interventi di prevenzione*, Ravenna, 2000. (*)
44. *L'Osservatorio per le dermatiti professionali della provincia di Bologna*, Ravenna, 2000. (*)
45. *SIDRIA Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente*, Ravenna, 2000. (*)
46. *Neoplasie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2000.
47. *Salute mentale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001. (*)
48. *Infortuni e sicurezza sul lavoro. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001. (*)
49. *Salute Donna. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2000. (*)
50. *Primo report semestrale sull'attività di monitoraggio sull'applicazione del D.Lgs 626/94 in Emilia-Romagna*, Ravenna, 2000. (*)
51. *Alimentazione. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001.
52. *Dipendenze patologiche. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001. (*)
53. *Anziani. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001. (*)
54. *La comunicazione con i cittadini per la salute. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001. (*)
55. *Infezioni ospedaliere. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001. (*)
56. *La promozione della salute nell'infanzia e nell'età evolutiva. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001.
57. *Esclusione sociale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001. (*)
58. *Incidenti stradali. Proposta di Patto per la sicurezza stradale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001. (*)

59. *Malattie respiratorie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute*, Ravenna, 2001. (*)
60. *AGREE. Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida cliniche*, Bologna, 2002. (*)
61. *Prevalenza delle lesioni da decubito. Uno studio della Regione Emilia-Romagna*, Bologna, 2002. (*)
62. *Assistenza ai pazienti con tubercolosi polmonare nati all'estero. Risultati di uno studio caso-controllo in Emilia-Romagna*, Bologna, 2002. (*)