



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche  
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**Tesi di Laurea**

Dipartimento di Medicina Interna (Di.M.I)

***“Tubercolosi nell’anziano: revisione sistematica  
della letteratura e studio osservazionale multicentrico  
su diagnosi, eventi avversi correlati al trattamento ed  
outcome clinici ”***

**Relatore:**

Chiar.mo prof. Matteo Bassetti

**Candidato:**

Andrea Garibbo

**Correlatrice:**

Dott.ssa Chiara Sepulcri

*anno accademico 2025/2026*

# SOMMARIO

1. INTRODUZIONE .....	5
1.1 EPIDEMIOLOGIA DELLA TUBERCOLOSI .....	5
1.2 ASPETTI MICROBIOLOGICI .....	9
1.3 FISIOPATOLOGIA.....	10
1.4 CARATTERISTICHE CLINICHE .....	11
2. LA TUBERCOLOSI NELL'ANZIANO .....	13
2.1 FISIOPATOLOGIA DELLA TB NELL'ANZIANO.....	14
2.2 LE DIFFICOLTA' DIAGNOSTICHE NELL'ANZIANO .....	16
2.2.1 PRESENTAZIONE CLINICA .....	17
2.2.2 DIAGNOSI RADIOLOGICA .....	17
2.2.3 DIAGNOSI MICROBIOLOGICA .....	19
2.3 TRATTAMENTO .....	21
3. GERIA TB .....	25
3.1 MATERIALI E METODI .....	25
3.1.1 POPOLAZIONE.....	25
3.1.2 OBIETTIVI DELLO STUDIO .....	26
3.1.3 RACCOLTA DEI DATI.....	26
3.1.4 ANALISI STATISTICA.....	27
3.2 RISULTATI.....	28
3.2.1 CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE .....	28
3.2.2 PARAMETRI CLINICI E DIAGNOSTICI DELLA TB .....	31
3.2.3 EVENTI AVVERSI CORRELATI AL TRATTAMENTO .....	34
3.2.4 MORTALITA' .....	37
3.3 DISCUSSIONE .....	43
3.3.1 CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE .....	43
3.3.2 PARAMETRI CLINICI E DIAGNOSTICI DELLA TB .....	43

3.3.3.EVENTI AVVERSI CORRELATI AL TRATTAMENTO .....	45
3.3.4 MORTALITA' .....	49
3.4 LIMITI DELLO STUDIO .....	52
4. REVIEW DELLA LETTERATURA .....	53
4.1 MATERIALI E METODI .....	53
4.1.1 OBIETTIVI DELLO STUDIO E DEFINIZIONI.....	53
4.1.2 CRITERI DI SELEZIONE DELLA LETTERATURA .....	54
4.1.3 STRATEGIA DI RICERCA DEGLI STUDI.....	55
4.1.4 RACCOLTA DEI DATI.....	55
4.1.5 ESTRAZIONE DEI DATI.....	55
4.1.6 ANALISI STATISTICA.....	56
4.2 RISULTATI.....	57
4.2.1 CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI .....	58
4.2.2 EFFETTI AVVERSI CORRELATI AL TRATTAMENTO.....	62
4.2.3 MORTALITA' .....	66
4.3 LIMITI DELLO STUDIO .....	70
5. DISCUSSIONE INTEGRATA DEI RISULTATI .....	71
5.1 EVENTI AVVERSI AL TRATTAMENTO .....	71
5.2 MORTALITA' .....	74
6. CONCLUSIONI GENERALI .....	76
7. BIBLIOGRAFIA .....	78

*Dedicato alla Zia Daniela, alla nonna Alberta e ai nonni Franco e Domenico,*

*La scienza va avanti, Κάμπα καβάλλω χε λ'έρβα κρέσζε*

# 1. INTRODUZIONE

La tubercolosi è una delle principali malattie infettive al mondo, con numeri di contagi annui che superano i 10 milioni e, escludendo il triennio 2020-2022 in cui è stata surclassata dal COVID-19, detiene ancora il titolo di principale causa di morte a causa di un singolo agente patogeno, con dei tassi di mortalità due volte superiori rispetto all'AIDS (1.23 milioni vs 630000 decessi nel 2024).

Nel 2021 la tubercolosi rappresentava la decima causa di morte a livello mondiale. La malattia è causata dal bacillo *Mycobacterium tuberculosis* (detto anche bacillo di Koch), la cui trasmissione avviene tipicamente per via aerea attraverso l'emissione di batteri da parte dei soggetti infetti. A seguito dell'infezione il rischio di sviluppare la patologia attiva è maggiore entro i primi due anni dall'esposizione con il patogeno; tale eventualità tende poi a decrementare vistosamente negli anni successivi.

Da un punto di vista clinico la malattia interessa principalmente i polmoni, sebbene comunque la tubercolosi possa anche affliggere altre sedi del nostro corpo. La patologia se non trattata ha un tasso di mortalità elevato (intorno al 50%), ma, con i regimi terapeutici attualmente disponibili e raccomandati, circa l'85% dei pazienti possono essere curati.<sup>1</sup>

## 1.1 EPIDEMIOLOGIA DELLA TUBERCOLOSI

Nel 2024 a livello mondiale si stima che approssimativamente 10.7 milioni di persone si siano ammalate di tubercolosi; tale dato rappresenta un decremento dell'incidenza della malattia dell'1% rispetto all'anno precedente (**figura 1**), che ha rappresentato l'apice di una curva in crescita in termini di nuovi casi di TB registrati quando si osservano anche i numeri degli anni precedenti (10.1 milioni nel 2020, 10.4 milioni nel 2021, 10.7 milioni nel 2022, 10.8 milioni nel 2023). Questa impennata trova una spiegazione nel declino della qualità dei servizi correlati alla tubercolosi durante la pandemia COVID 19.

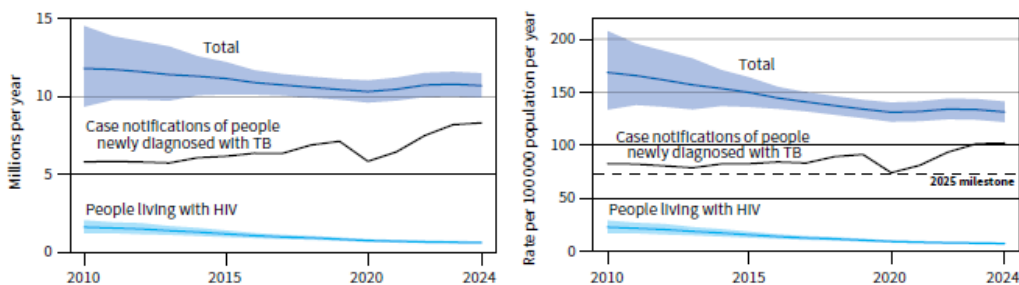
Concentrandosi maggiormente sulle singole regioni in cui l'OMS divide il globo, si evince come nel 2024 la maggior parte delle persone che hanno contratto la

tubercolosi provenissero dal Sud-est asiatico (34%), seguono poi la regione Pacifica Occidentale (27%), l’Africa (25%), il Medio-Oriente (8.6%), le Americhe (3.3%) ed infine l’Europa (1.9%).

Sebbene la tubercolosi affligga indiscriminatamente entrambi i sessi e tutte le età, a livello demografico nel 2024 la TB ha prodotto 5.8 milioni di casi tra gli uomini adulti, 3.7 milioni di casi tra le donne adulte e 1.2 milioni di casi tra i bambini e gli adolescenti (cut-off di età posto a 15 anni di vita). Questi dati confermano le evidenze dimostrate dai programmi di sorveglianza nazionali per la tubercolosi che sottolineano come questa malattia rappresenti un maggior burden per il sesso maschile.

.....  
**Global trends in the estimated number of incident TB cases (left) and the incidence rate (right), 2010–2024**

The horizontal dashed line shows the 2025 milestone of the End TB Strategy, which is a 50% reduction in the TB incidence rate between 2015 and 2025. Shaded areas represent 95% uncertainty intervals.

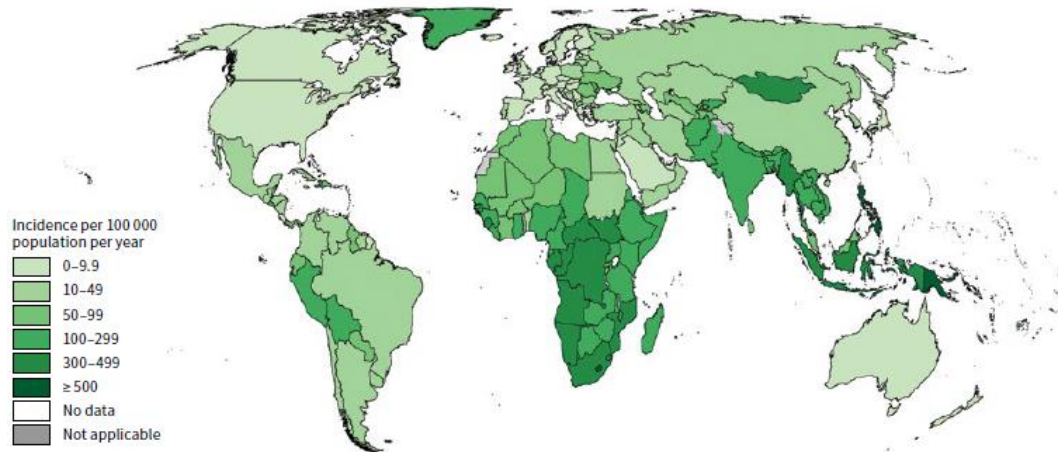


**Figura 1** - Numero globale di nuovi casi di tubercolosi e relativo tasso di incidenza – WHO Global Tuberculosis Report 2025

La **figura 2** riporta i tassi d’incidenza della tubercolosi in tutto il globo. Di tutta la casistica mondiale l’87% dei pazienti proviene dalle 30 nazioni definite “High burden”, (si definisce uno stato come “High Burden Country” qualora si riscontrino più di 10000 nuovi casi di TB all’anno). Di questi 30 paesi, i primi 5 coprono il 55% di tutti i casi osservati, con dei tassi di incidenza così distribuiti: India (25%), Indonesia (10%), Filippine (6.8%), Cina (6.5%) e Pakistan (6.3%). Il maggior tasso di incidenza della patologia è stato riscontrato in nazioni della regione africana, dove ben 12 paesi hanno registrato più di 300 nuovi casi di TB ogni 100000 abitanti all’anno.

A livello mondiale però le 3 nazioni che hanno riportato la frequenza di nuovi casi più elevata con rapporti superiore ai 500 casi sono Lesotho, Papua Nuova Guinea e le Filippine.

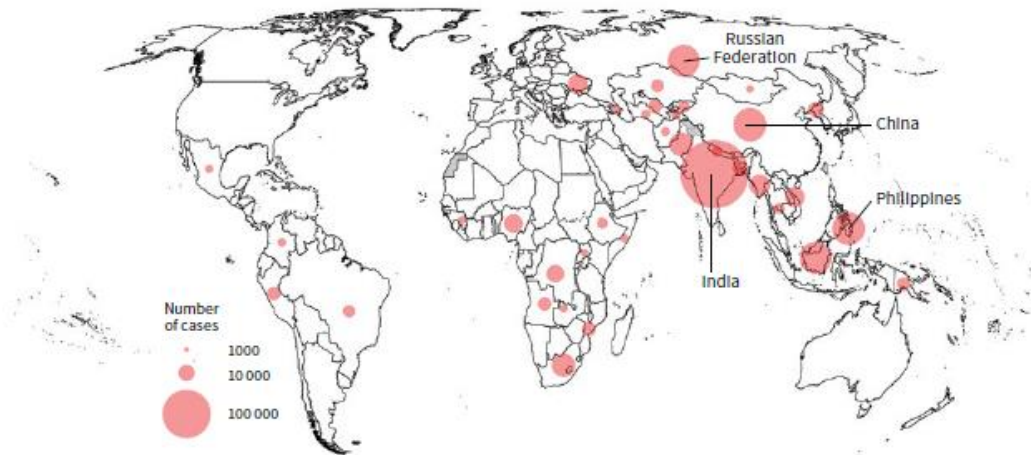
.....  
**Estimated TB incidence rates at country level, 2024**



**Figura 2** – Tassi di incidenza della tubercolosi a livello nazionale (incidenza per 100000 abitanti all’anno) – WHO Global Tuberculosis Report 2025

La farmaco-resistenza nella tubercolosi continua ad essere un grave fardello per la sanità pubblica. Soprattutto hanno particolare rilevanza quelle forme di TB che esprimono resistenza nei confronti della Rifampicina (RR-TB) o sia della Rifampicina che dell’Isoniazide (MDR-TB); il trattamento di questi ceppi di patogeni resistenti implica l’utilizzo di terapie con farmaci di seconda linea. A livello mondiale il numero di casi di tubercolosi farmaco resistente è in calo dal 2015, con circa 390000 casi di RR-TB / MDR-TB nel 2024. La percentuale di tubercolosi resistente fra i nuovi casi registrati nel 2024 è pari al 3.2% (vs 4.7% del 2015), mentre tra i pazienti con storia di TB precedentemente trattata è del 16% (vs 19% del 2015). Come osservabile nella **figura 3**, la maggior parte delle notifiche di RR-TB / MDR-TB risulta provenire dall’Est Europa e dall’Asia centrale; a livello nazionale invece sono quattro i paesi che coprono più della metà della casistica mondiale per la tubercolosi farmaco-resistente e sono: India (32%), Cina (7.1%), Filippine (7.1%) e Russia (6.7%).

.....  
**Estimated number of people who developed MDR/RR-TB (incident cases) for countries with at least 1000 incident cases, 2024<sup>a</sup>**

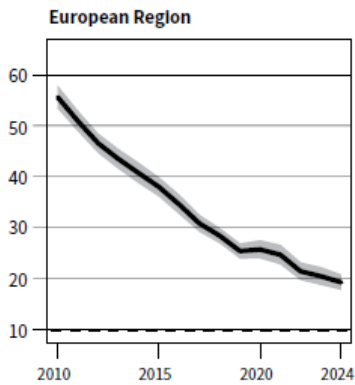


**Figura 3** – Tassi d’incidenza nazionali per RR-TB / MDR-TB – WHO Global Tuberculosis Report 2025

Nel 2024 il numero di decessi causati dalla tubercolosi è diminuito per il terzo anno consecutivo, rappresentando una tendenza inversa rispetto all’aumento dei casi registrati di TB a causa della pandemia di COVID-19 avvenuta durante il biennio 2020-2021.

A livello globale la tubercolosi si stima che abbia causato 1,23 milioni di morti nel 2024 con un tasso di letalità (rapporto fra numero di morti nel 2024 e numero di casi registrati nel 2024) dell’11.5%. Fra questi decessi, 1.08 milioni sono avvenuti in pazienti HIV-negativi mentre 150000 tra la popolazione affetta da HIV. Se ci concentriamo sulla regione europea, si può apprezzare nella **figura 4** come vi sia un pattern di riduzione delle morti fino al 2019, seguito da un piccolo innalzamento durante il periodo pandemico, con poi una successiva ripresa del calo dei decessi a partire dal 2022-2023. <sup>2</sup>

Concentrandoci sull’Italia, quest’ultima rientra fra gli stati a bassa incidenza di tubercolosi (definita dall’OMS come un paese con <20 casi per 100000 abitanti).<sup>1</sup> Nel 2022 in Italia il 57.4% di tutti i casi registrati di TB sono stati osservati in soggetti provenienti da un’altra nazione; inoltre, in armonia con le evidenze emerse a livello mondiale, i 2/3 dei pazienti erano di sesso maschile (67.5%). <sup>3</sup>

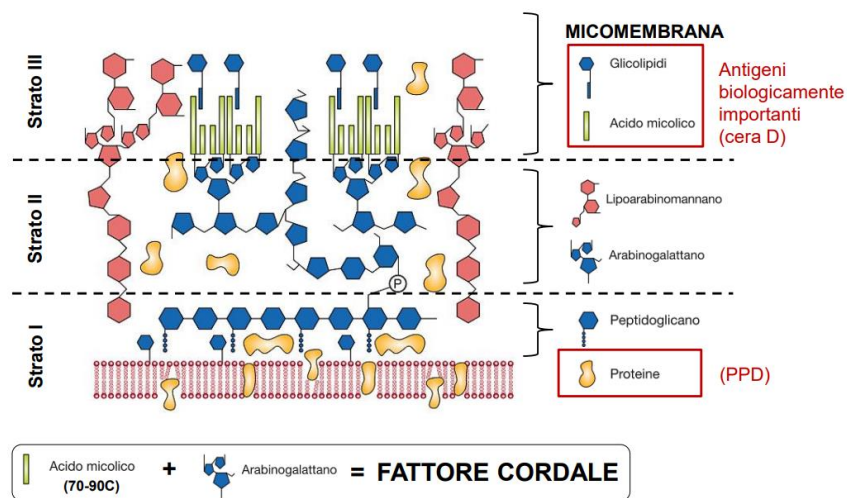


**Figura 4** – Andamento del numero assoluto di decessi causati dalla TB con focus sulla regione europea – WHO Global Tuberculosis Report 2025

## 1.2 ASPETTI MICROBIOLOGICI

Il *Mycobacterium tuberculosis* si classifica a livello microbiologico come un bacillo aerobio obbligato, caratterizzato da una parete cellulare composta da acidi micolici, lunghe catene di lipidi ad alto peso molecolare (**figura 5**); tale peculiarità conferisce al patogeno una proprietà fondamentale: l'alcool-acido resistenza. <sup>4</sup>

Da un punto di vista tassonomico quando parliamo di agenti patogeni causanti la tubercolosi in realtà va sottolineato come sia più appropriato parlare di *Mycobacterium tuberculosis complex*, ossia un gruppo di micobatteri la cui infezione porta alla suddetta patologia. In questo insieme sono annoverate nove specie: le tre maggiormente responsabili dell'infezione nell'uomo sono *M.tuberculosis sensu stricto*, *M.africanum* e *M.bovis*, ma vanno anche citate delle specie meno comuni con anche capacità di causare malattia zoonotica quali *M.caprae*, *M.microti* e *M.pinnipedii*. <sup>5</sup>



**Figura 5** – Struttura della parete micobatterica – M. La Placa, Principi di Microbiologia Medica XIV edizione, 2014

## 1.3 FISIOPATOLOGIA

Se paragonata ad altre malattie infettive, la tubercolosi non è particolarmente contagiosa, si stima infatti che in media un soggetto trasmetta la patologia a 3-10 persone l'anno.<sup>6</sup>

Il micobatterio è tipicamente contratto per via aerogena. Una volta che quest'ultimo ha raggiunto gli spazi alveolari più distali ha inizio un processo infiammatorio portato avanti dall'arrivo in massa di cellule fagocitarie prevalentemente di tipo macrofagico. A questo punto gran parte della popolazione micobatterica viene eliminata dalle cellule dell'immunità innata che andranno così a presentare gli antigeni micobatterici ai linfociti T-helper. Alcuni patogeni però riescono a sopravvivere all'interno dei macrofagi grazie all'inibizione della creazione del fagolisosoma, ciò porta alla morte dei fagociti ed in seguito alla disseminazione nel territorio extracellulare dei bacilli determinando così il danneggiamento dei tessuti circostanti.

Si viene quindi a creare una reazione infiammatoria granulomatosa tipica della tubercolosi caratterizzata da una struttura istologicamente patognomonica chiamata granuloma tubercolare (**figura 6**). L'architettura di questo prevede: un "core" in cui avviene il processo di proliferazione micobatterica e di killing macrofagico caratterizzato dal fenomeno della necrosi caseosa, intorno ad esso un denso infiltrato di cellule mononucleate che argineranno la progressione dell'infezione e che vanno incontro a delle modifiche citologiche andando a formare le cellule giganti di Langherans e le cellule epitelioidi, ed infine perifericamente un ulteriore tentativo di circoscrivere la disseminazione tramite un'intensa reazione connettivale ad opera dei fibroblasti.



**Figura 6** – Aspetto istologico di un granuloma tubercolare - M. La Placa, Principi di Microbiologia Medica XIV edizione, 2014

Questo processo appena descritto, in aggiunta all'interessamento di alcune stazioni linfonodali mediastiniche satelliti, porterà alla formazione del complesso primario di Ghon. Nei soggetti immunocompetenti tale complesso determinerà la totale incarcerazione dei micobatteri anche grazie ad un indurimento del granuloma attraverso la copiosa deposizione di sali di calcio, causando quindi un'infezione primaria asintomatica.

È fondamentale sottolineare come il mantenimento di questa "gabbia" implichi un costante reclutamento e l'attivazione di cellule immunitarie quali macrofagi e linfociti T cd4+ e cd8+; tali popolazioni cellulari si stimolano a vicenda tramite il costante rilascio di citochine, una su tutte il TNF-alfa. Può però accadere che in presenza di condizioni che vanno ad abbassare la qualità del SI (infezione da HIV-1, uso cronico di immunosoppressori o inibitori del TNF-alfa) avvenga una riattivazione del complesso primario con la ripresa della moltiplicazione dei micobatteri e la formazione di lesioni granulomatose confluenti. Questo determina dunque un ritorno dei fenomeni colliquativi della porzione centrale che determina lo svuotamento del loro contenuto in circolo, con la diffusione metastatica dell'infezione in altre sedi (polmonari o extra polmonari).

Tale fenomeno di riattivazione della proliferazione micobatterica e la successiva disseminazione porteranno ad un'infezione secondaria questa volta sintomatica. <sup>4</sup>

## 1.4 CARATTERISTICHE CLINICHE

Spostandoci sul versante clinico è importante sottolineare come la TB abbia un'estrema eterogeneità nella sua presentazione sintomatologica, dettata dalla localizzazione del focolaio micobatterico. Si parla dunque di tubercolosi polmonare ed extra polmonare.

Quando si analizza la clinica della forma polmonare è subito d'obbligo andare a fare un distinguo fisiopatologico: infatti il polmone potrà essere colpito sia durante l'infezione primaria che in seguito alla riattivazione secondaria. Le varianti cliniche che la TB polmonare può assumere durante l'infezione primaria sono la forma morbigena semplice, la forma con associata adenopatia ilare ed infine la forma ad evoluzione tisiogena.

Invece la tubercolosi post-primaria ad interessamento polmonare si declina in tubercolosi polmonare essudativa, tubercolosi cavitaria cronica (quella storicamente descritta come *tisi*) e la forma miliare, frutto di un inadeguato confinamento da parte del sistema immunitario che causerà una diffusione massiva del micobatterio con produzione dei tubercoli miliari, caratterizzati dalle loro dimensioni ridotte e dal grande numero.

Sintomatologicamente parlando la tubercolosi primaria avrà un esordio più brusco rispetto alla forma post-primaria, ma di fatto il quadro clinico non è molto diverso con dei sintomi piuttosto aspecifici, cosa che rende il processo diagnostico alquanto complesso. La tubercolosi polmonare, infatti, si caratterizza per febbre, sudorazioni notturne, astenia e perdita di peso, tosse (presente nel 90% dei casi) e, qualora l'azione distruttiva dell'infezione causi la rottura di componenti vascolari, anche emottisi. Il dolore toracico se presente sarà ascrivibile all'insorgenza di un focolaio pleurítico concomitante.

Per quanto riguarda invece la variante extra polmonare, tipicamente riscontrata in corso di tubercolosi post-primaria, essa ha un ventaglio vastissimo di forme possibili, dettato dal fatto che il patogeno potrà raggiungere altre sedi sia per contiguità che tramite via ematica o linfatica. Le presentazioni più importanti da citare sono la tubercolosi linfoghiandolare superficiale o *scrofolo*, la pleurite tubercolare, la TB genitourinaria, la forma osteoarticolare, la meningite tubercolare e la tubercolosi intestinale. Più rare e aneddotiche sono le forme di tubercolosi ad interessamento sieroso (pericardite e peritonite), laringeo, surrenalico e tiroideo.<sup>5</sup>

## 2. LA TUBERCOLOSI NELL'ANZIANO

La tubercolosi nell'anziano rappresenta una sfida medica non indifferente a causa di una molteplicità di elementi quali i cambiamenti fisiologici legati all'età, le comorbidità del soggetto, le presentazioni cliniche atipiche, il ritardo nella diagnosi e l'aumentato rischio di sviluppare eventi avversi correlati al trattamento.

Nonostante la crescente consapevolezza del fenomeno, le evidenze riguardanti la diagnosi ottimale, il trattamento e gli outcome di questa popolazione risultano ancora molto limitate. Nel seguente capitolo, dunque, andremo a evidenziare quali sono le caratteristiche salienti di questa realtà per quanto concerne l'epidemiologia, i fattori di rischio e la fisiopatologia, nonché a sviscerare quelle che sono le maggiori criticità riscontrabili sotto un profilo diagnostico e di trattamento quando ci si avvicina ad un soggetto anziano affetto da tubercolosi.

Partiamo con una domanda: “*Chi è un paziente anziano?*”. Per rispondere a tale quesito ci viene incontro l'OMS che definisce l'anziano come “Il soggetto che ha compiuto almeno 60 anni di età”; in realtà questa soglia posta sui 60 anni viene elevata a 65 quando si parla di popolazione anziana nei paesi più industrializzati.<sup>7</sup>

La popolazione mondiale con almeno 65 anni di età sta crescendo ad un ritmo nettamente superiore rispetto alle altre fasce di anagrafiche<sup>8</sup> e l'OMS stima che per il 2030 1 soggetto su 6 avrà più di 60 anni.<sup>7</sup> Concentrandoci sull'Italia, la quale è una delle nazioni con l'aspettativa media di vita più alta al mondo (83.5 anni), è essenziale notare come nelle ultime due decadi il numero di cittadini con un'età superiore ai 65 anni sia vertiginosamente aumentato; questo “invecchiamento” della popolazione italiana è controbilanciato a livello demografico dai flussi migratori che hanno visto il raggiungimento della massima intensità di questo fenomeno negli ultimi 10 anni, con addirittura un incremento del 31% nel biennio 2023-2024 rispetto ai 2 anni precedenti.<sup>9</sup>

Osserviamo quindi come tutto ciò sia correlato alla tubercolosi.

Gli anziani sono sia più suscettibili alla riattivazione della TB che maggiormente inclini ad un'infezione *ex novo*.<sup>10</sup> Stando al Global Tuberculosis Report 2025, nell'anno precedente i nuovi casi di TB diagnosticati in soggetti con più di 65 anni erano approssimativamente 1.3 milioni<sup>2</sup>, con dei tassi di incidenza e mortalità che

crescono con l'aumentare dell'età, come dimostrato da diversi studi provenienti da varie regioni.<sup>11 12 13</sup>

## 2.1 FISIOPATOLOGIA DELLA TB NELL'ANZIANO

Quando si parla di tubercolosi nell'anziano quasi sempre stiamo parlando di una riattivazione di un focolaio micobatterico che precedentemente (anche decenni prima) aveva raggiunto i polmoni del paziente e lì era stato imprigionato e soppresso grazie ad un sistema immunitario funzionante.

Alla base quindi di queste riattivazioni bisogna comprendere quali sono i cambiamenti intrinseci ed ambientali a cui va incontro un anziano predisponendolo maggiormente alla riaccensione della TB. Questi elementi sono una commistione di fattori ambientali, alterazioni morfo-funzionali del corpo e declino del sistema immunitario.

Partendo da quest'ultimo punto, è ormai risaputo che, all'avanzare dell'età, peggiori l'efficacia del nostro SI; in particolar modo nella comunità scientifica è ormai d'uso comune il termine "immunosenescenza" proprio per riferirsi a questo fenomeno. Con immunosenescenza si descrive un processo di impoverimento della riserva funzionale sia degli organi linfoidei primari (con ipofunzionamento di timo e midollo osseo) che di quelli secondari (linfonodi, milza, MALT); tutto ciò causa un netto indebolimento sia dell'immunità adattativa che di quella innata, cosa che porta l'anziano ad essere più incline a sviluppare patologie neoplastiche, autoimmuni o, come in questo caso, infezioni che prima erano tenute a bada.<sup>14</sup>

Contemporaneamente il sistema immunitario dell'anziano è soggetto all' "inflammaging",<sup>15</sup> cioè l'instaurazione cronica di uno stato infiammatorio di basso grado grazie al rilascio costante ed aumentato di citochine proinfiammatorie, cosa che rende ancora più fragile il corpo del paziente anziano. Uno studio americano del 1996 ha infatti dimostrato che nel fluido proveniente dal BAL dei pazienti over 65 sono stati riscontrati livelli di granulociti neutrofili, immunoglobuline ed IL-6 nettamente superiori rispetto a quelli osservati nella popolazione giovane.<sup>16</sup>

A supporto di questa tesi giungono altre evidenze dai Paesi Bassi con uno studio del 2016 dove si osserva come nel sangue periferico dei pazienti anziani siano state osservate concentrazioni aumentate delle citochine IL-6 e IL-1Ra, associate a una ridotta funzionalità linfocitaria, come indicato dalla diminuita produzione di IFN- $\gamma$  e IL-22 in seguito a stimolazione patogena.<sup>17</sup>

Concentrandoci sull'aspetto morfo-funzionale, la senilità è una fase della vita in cui il nostro corpo va incontro a dei cambiamenti importanti. Se osserviamo in particolare i polmoni e la meccanica respiratoria, l'invecchiamento ne prevede il declino funzionale e la riduzione netta della nostra riserva funzionale: ciò è dovuto al ridotto ritorno elastico del polmone, alle modifiche nella conformazione del torace ed alla ridotta compliance della parete toracica. La sarcopenia e la disfunzione muscolare, spesso correlate alla malnutrizione, concorrono nel causare un netto indebolimento dei muscoli respiratori. Tutto ciò porta ad una riduzione dei flussi espiratori, cosa che compromette la clearance delle secrezioni dalle basse vie respiratorie e aumenta il rischio di aspirazione di materiale solido o liquido nei polmoni. Questi cambiamenti appena descritti favoriscono a creare un ambiente polmonare che favorisce grandemente lo sviluppo della tubercolosi.<sup>18</sup>

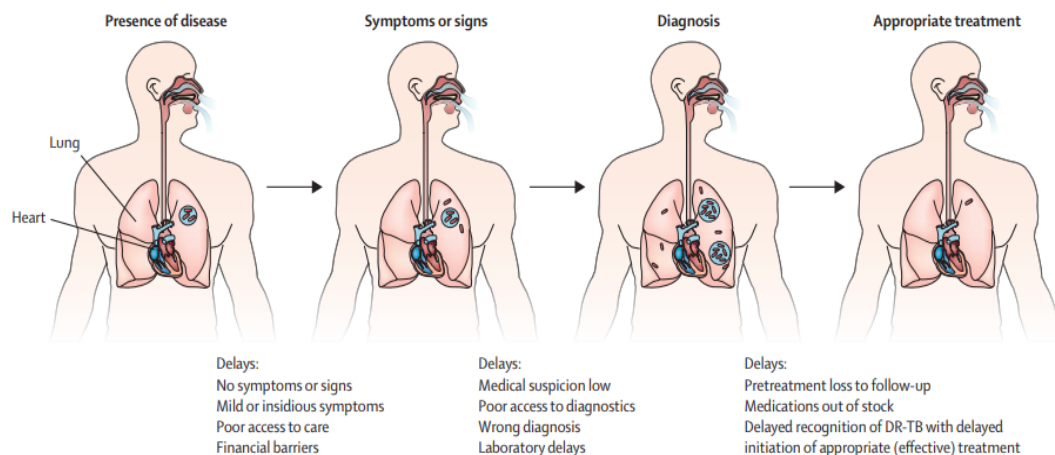
Oltre a ciò, bisogna anche ricordare che il paziente anziano è tipicamente un soggetto con molteplici comorbidità, che sovente concorrono alla slatentizzazione e allo sviluppo dell'infezione tubercolare; per citare le principali basti ricordare la malnutrizione, il diabete mellito, l'insufficienza renale cronica, le neoplasie e la broncopneumopatia cronica ostruttiva.<sup>19</sup>

A completare il quadro concorrono anche elementi estrinseci alla persona che nella nostra società favoriscono lo sviluppo della tubercolosi nell'anziano. A prova di ciò un recente studio condotto in Francia ha evidenziato che nei soggetti con più di 85 anni affetti da tubercolosi i principali fattori associati ad un outcome sfavorevole siano l'abitare in residenze sanitarie assistenziali, l'essere senza dimora e l'origine straniera con residenza in Francia per un periodo inferiore ai due anni.<sup>20</sup>

## 2.2 LE DIFFICOLTA' DIAGNOSTICHE NELL'ANZIANO

Il paziente senile da un punto di vista gestionale è un soggetto che presenta un iter diagnostico più arduo. Emergono, infatti, molteplici difficoltà nella diagnosi del paziente anziano, complessità che si manifestano lungo tutto il percorso investigativo, dall'anamnesi, alla clinica, finanche al profilo radiologico e laboratoriale. Alcune di queste problematiche sono elencate nella **figura 7**.

E la tubercolosi in questa realtà non fa eccezione, anzi le sfide diagnostiche nel paziente anziano risultano ancora più acute quando si affronta la patologia tubercolare. Per questi motivi la diagnosi di tubercolosi negli anziani è spesso ritardata. Uno studio americano del 2021 ha stimato che il paziente senile ha un rischio superiore del 26% di essere sottoposto ad una visita medica durante la quale non viene diagnosticata la malattia. Si ipotizza che tali ritardi nella fase diagnostica possano essere elementi che contribuiscono all'incremento dei casi di tubercolosi nei pazienti in età avanzata.<sup>21</sup>



**Figura 7** - Le principali problematiche dell'iter assistenziale della tubercolosi - "Tuberculosis", Trajman et al.

Nei seguenti paragrafi andremo a evidenziare le grandi problematiche riscontrabili in questi soggetti.

## 2.2.1 PRESENTAZIONE CLINICA

Come già evidenziato nel **paragrafo 1.4**, la presentazione clinica della tubercolosi è estremamente eterogenea e mutevole da individuo a individuo. Il quadro classico di manifestazione della malattia si caratterizza per l'insorgenza progressiva (nel corso di settimane o mesi) di malessere, perdita di peso, tosse, dispnea, febbre, sudorazioni notturne e talvolta dolore toracico.<sup>22</sup>

Questi elementi “tipici” spesso non sono riscontrabili nel paziente anziano, il quale potrà avere una sintomatologia più aspecifica o addirittura non avere sintomo alcuno. Una recente review sistematica ha evidenziato come nella popolazione anziana la percentuale di soggetti affetti da tubercolosi ma asintomatici sia circa del 70%.<sup>23</sup> A corroborare questa tesi riporto uno studio svizzero eseguito *post-mortem* che ha evidenziato come il 62% dei casi di tubercolosi tra i pazienti senili non fossero stati diagnosticati quando questi erano ancora in vita.<sup>24</sup>

Tra i sintomi aspecifici più frequenti nella popolazione anziana vi sono dispnea, letargia e ridotto appetito.<sup>23</sup> In uno studio retrospettivo di coorte italiano il 52% dei pazienti con più di 65 anni presentava una sintomatologia aspecifica, con le manifestazioni più frequenti rappresentate da febbre, tosse, dispnea e perdita di peso. Inoltre è stato evidenziato come la dispnea e la perdita di peso fossero fattori predittivi per un outcome peggiore, probabilmente perché associate alla presenza di uno stadio di malattia più avanzato, con quindi un decadimento clinico maggiore, a sua volta giustificato da un ritardo diagnostico importante.<sup>19</sup>

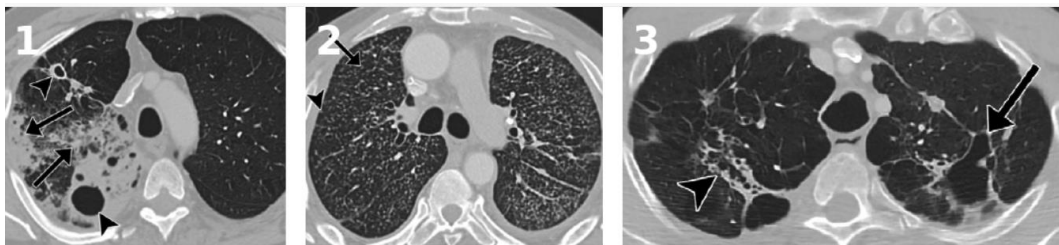
La distribuzione della forma polmonare e di quella extra polmonare è simile tra la popolazione anziana e quella giovane,<sup>25</sup> ad eccezione del coinvolgimento pleurico, il quale è nettamente più frequente nel paziente senile, con una prevalenza superiore al 50%.<sup>26</sup> Secondo gli ultimi dati dell'ECDC inerenti alla tubercolosi in Italia solo il 18,7% delle forme polmonari della malattia sono avvenute in individui di età superiore ai 65 anni.<sup>3</sup>

## 2.2.2 DIAGNOSI RADIOLOGICA

L'imaging gioca un ruolo centrale nell'inquadramento del paziente con sospetto diagnostico di tubercolosi. È basato tipicamente sull'esecuzione di una radiografia

del torace oppure sulla tomografia computerizzata. Quest'ultima può superare diverse limitazioni che si presentano con l'RX nel paziente anziano quali ad esempio la scarsa inspirazione, le patologie concomitanti e le alterazioni della parete toracica. È utile nell'identificare le forme miliari e localizzare le manifestazioni extra polmonari, così come ha un ruolo centrale nel differenziare i vari esiti e aiutare nel percorso di diagnosi differenziale.<sup>27</sup>

E proprio così come la clinica della tubercolosi è eterogenea altrettanto lo sarà l'imaging; distinguiamo infatti per lo studio radiologico del torace dei reperti suggestivi di tubercolosi latente e altri indicativi di tubercolosi attiva; per quest'ultima, i tre quadri prevalenti che si potranno osservare sono dettati dal tipo di malattia che ci troveremo di fronte: quindi una tubercolosi primaria, post-primaria o miliare. La TB primaria si caratterizza radiologicamente per la presenza di linfadenopatia, aree di consolidamento e versamento pleurico,<sup>28</sup> quest'ultimo più attribuibile da un punto di vista fisiopatologico ad una reazione d'ipersensibilità nei confronti delle proteine tubercolari piuttosto che ad un'infezione pleurica diretta.<sup>29</sup> La tubercolosi post-primaria presenta aree di consolidamento prevalentemente localizzate nelle regioni apicali e nei campi polmonari superiori, oltre a noduli e cavitazioni.<sup>30</sup> Infine la forma miliare, tipicamente riscontrabile nei pazienti pediatrici e in soggetti immunocompromessi, potrà manifestarsi sia in corso di tubercolosi primaria che post-primaria, e si caratterizza per la presenza di molteplici noduli di dimensioni inferiori ai 3 mm distribuiti omogeneamente su tutto l'ambito polmonare. La tubercolosi inattiva invece si presenta con fibrosi peribronchiale, bronchiectasie e opacità nodulari localizzate soprattutto a livello degli apici e dei campi superiori.<sup>29</sup> In **figura 8** riporto esempi di quadri TC che evidenziano quanto ho descritto.



**Figura 8** – Immagini TC che mostrano le tipiche alterazioni radiologiche apprezzabili in corso di tubercolosi post-primaria (1), tubercolosi miliare (2) e tubercolosi latente (3) – “Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management”, Nachiappan et al.

Tornando a parlare dell'anziano, mentre le cavitazioni tendono a essere più tipiche del giovane, le lesioni più frequentemente riscontrate nella popolazione senile sono rappresentate dalle aree di consolidamento; invece, l'interessamento polmonare bilaterale è parimenti riscontrato in ambedue i gruppi.<sup>31</sup> Per la precisione nell'anziano sono di frequente riscontro alterazioni radiologiche atipiche, quali infiltrati persistenti a carico dei lobi medio e/o inferiore, lesioni simil-formanti massa o nodulari che vengono spesso interpretate come neoplasie polmonari, o ancora broncopolmoniti senza cavitazioni.<sup>32</sup>

### 2.2.3 DIAGNOSI MICROBIOLOGICA

Attualmente le metodiche principali tramite cui si diagnostica microbiologicamente la tubercolosi sono la microscopia diretta per bacilli alcool-acido resistenti, i test di amplificazione degli acidi nucleici, l'esame colturale, l'istologia ed il test di suscettibilità ai farmaci.<sup>33</sup>

La microscopia è un test semplice, rapido ed economico che identifica i pazienti più contagiosi. La sensibilità di 3 campioni di espettorato è del 70% per un caso di tubercolosi confermato da coltura positiva, con un singolo campione che possiede una sensibilità del 53,8%. La specificità è elevata, superiore al 90%, ma la microscopia ha una limitazione intrinseca dettata dal fatto che al microscopio non si riuscirà a distinguere tra esemplari di *M.tuberculosis* e altri micobatteri non tubercolari.<sup>34</sup> Ulteriore difetto di questa metodica risiede nel fatto che va a perdere molta rilevanza diagnostica in quel paziente incapace di espettorare spontaneamente.<sup>35</sup>

Ed il paziente per eccellenza che ha difficoltà nel produrre espettorato è proprio il soggetto anziano, il quale, a causa della ridotta funzionalità polmonare e dell'alterata meccanica respiratoria correlate all'invecchiamento, sovente non riesce a emettere escreato. Ciò sottolinea la necessità di dover ricorrere a metodiche alternative per ottenere dei campioni da analizzare, come ad esempio la broncoscopia o la produzione indotta di espettorato.<sup>22</sup> A supporto di questa tesi vi è uno studio portoghese pubblicato nel 2022 che evidenzia come la popolazione anziana affetta da tubercolosi fosse meno incline non solo a produrre espettorato, ma anche che quest'ultimo risultasse poi essere positivo; di conseguenza rispetto

alla popolazione giovanile si è dovuta incrementare l'esecuzione di BAL ed è stato notato che i tassi di positività all'esame microscopico del materiale ottenuto tramite lavaggio bronco alveolare erano nettamente superiori nei pazienti senili piuttosto che in quelli giovani.<sup>36</sup>

Si evince dunque come nell'anziano non solo vi sia un problema "quantitativo" ma anche "qualitativo" nel reperire del materiale che ci indirizzi alla diagnosi giusta; in uno studio di coorte svolto negli Stati Uniti è emerso che il 56% dei pazienti con più di 65 anni benché affetti da tubercolosi attiva presentassero degli esami microscopici negativi per bacilli alcool-acido resistenti, una prevalenza 1.2 volte maggiore che nel gruppo dei pazienti giovani.<sup>37</sup> Questi dati rafforzano quanto risulta evidente dalla pratica clinica, cioè che la diagnosi di TB nell'anziano presenta un tempo medio che intercorre tra l'onset dei sintomi e la diagnosi certa maggiore rispetto alla controparte under 65.<sup>38</sup>

L'OMS pone l'esame colturale come il gold standard per la diagnosi, grazie ai suoi ottimi tassi di sensibilità e al fatto che richiede solo cento microorganismi/ml per riuscire a dare degli esiti validi.<sup>39</sup> Inoltre la coltura permette di poter eseguire, in seguito alla crescita della popolazione micobatterica, i test di suscettibilità ai farmaci di tipo fenotipico. Il vero "tallone d'Achille" dell'esame colturale risiede nelle sue tempistiche: in media una coltura di *M.tuberculosis* impiega dalle 2 alle 8 settimane per diventare positiva, cosa che quindi pone un enorme freno alla macchina diagnostica rischiando così di rallentare un processo investigativo già lungo e complicato di per sé.<sup>40</sup> La coltura dei micobatteri provenienti dai vari tessuti è necessaria per la diagnosi della tubercolosi extra polmonare.<sup>41</sup> Ad esempio per i versamenti pleurici l'esecuzione di una toracosopia in anestesia locale per ottenere il materiale si è rilevata essere una pratica molto efficace nella popolazione anziana, consentendo di ottenere tassi di positività colturale più elevati.<sup>42</sup> In caso invece di tubercolosi ad interessamento viscerale, l'approccio preferito è la laparoscopia poiché ci permette anche di eseguire delle biopsie per poter studiare direttamente il tessuto.<sup>43</sup> Per quanto concerne il paziente anziano, l'esame colturale sembra avere una valenza abbastanza ambigua; alcuni studi evidenziano come i suoi tassi di positività siano inferiori rispetto al paziente giovane,<sup>44</sup> mentre altri riportano una maggior rilevanza nel paziente senile piuttosto che nel giovane.<sup>45</sup>

Le metodiche di diagnostica molecolare hanno un ruolo complementare rispetto alle tecniche classiche che ho descritto, permettono di avere una diagnosi più rapidamente ed anche di intercettare la presenza di eventuali antibiotico resistenze. Attualmente la tecnica di PCR più utilizzata è il test Xpert MTB/RIF Ultra, che permette nell'arco di 60-120 minuti di identificare la presenza di un componente del *M.tuberculosis complex* e la sua eventuale resistenza alla Rifampicina.<sup>46</sup> Tra gli approcci emergenti, la rilevazione del DNA circolante libero di *M.tuberculosis* (cfMTB-DNA) si è dimostrata utile nella diagnosi delle forme paucibacillari; inoltre, il sequenziamento metagenomico di nuova generazione è stato utilizzato nei casi in cui le metodiche diagnostiche tradizionali risultano inadeguate.<sup>47 48 49</sup>

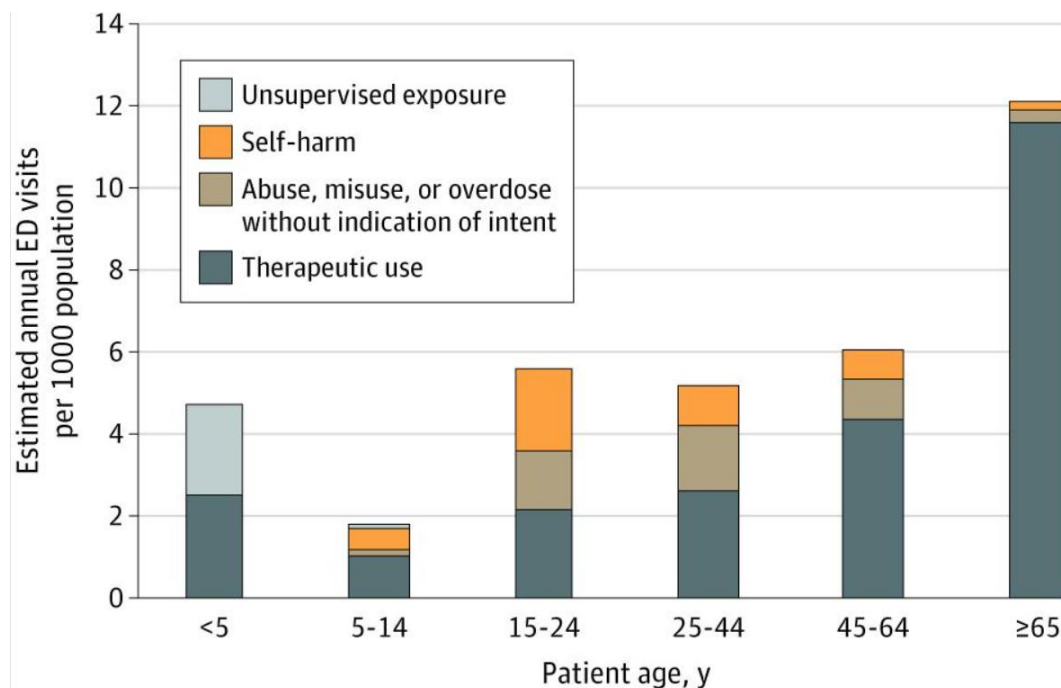
## 2.3 TRATTAMENTO

Prima di concentrarci sul trattamento del paziente anziano è opportuno riportare quelli che sono gli schemi terapeutici vigenti in questo momento per la gestione terapeutica della tubercolosi.

L'OMS, così come L'American Thoracic Society, i Centers for Disease Control and Prevention, l'European Respiratory Society e l'Infectious Diseases Society of America raccomandano un regime standard di 6 mesi per la tubercolosi polmonare farmaco-sensibile negli adulti, consistente in una fase intensiva di 2 mesi con isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo, seguita da una fase di continuazione di 4 mesi con isoniazide e rifampicina.<sup>50</sup> A partire dal 2025 le linee guida hanno anche implementato un regime più "snello", dalla durata di soli 4 mesi, formato da 2 mesi di isoniazide, rifapentina, pirazinamide e moxifloxacina più 2 mesi di isoniazide, rifapentina e moxifloxacina.<sup>51</sup> Le stesse società invece per la tubercolosi extra polmonare raccomandano l'esecuzione di un regime terapeutico basato su 2 mesi di terapia a 4 farmaci seguiti da 4-7 mesi di terapia con rifampicina e isoniazide, portando quindi la durata complessiva del trattamento a 6-9 mesi. Tale durata viene ulteriormente allungata a 12 mesi in presenza di meningite tubercolare.<sup>50</sup> Infine per la tubercolosi farmaco resistente il trattamento prevede l'uso per 6 mesi del regime BPaL o BPaLM, uno schema terapeutico composto da bedaquilina, pretomanid, linezolid e moxifloxacina.<sup>51</sup>

Attualmente l’OMS non ha ancora rilasciato delle linee guida ufficiali inerenti ad un trattamento della tubercolosi nel paziente anziano. La terapia antitubercolare nell’anziano presenta complicanze sotto molteplici aspetti. Partiamo dall’assunto generale che il paziente senile è un soggetto maggiormente incline allo sviluppo di reazioni avverse ai farmaci; <sup>52</sup> questo è frutto sia di meccanismi fisiopatologici intrinseci all’invecchiamento come la riduzione della clearance epatica, il declino della funzionalità renale, l’aumento del volume di distribuzione e la ridotta riserva fisiologica, <sup>53</sup> così come sono responsabili anche dei fattori di rischio esterni quali l’iperfarmacoterapia (è stato visto che i pazienti che assumono almeno 7 farmaci in contemporanea hanno un rischio dell’80% di sviluppare una reazione avversa)<sup>54</sup>, le multi comorbidità e le recenti ospedalizzazioni. <sup>55</sup>

I dati epidemiologici parlano chiaro (**figura 9**): in uno studio multicentrico americano condotto per valutare i tassi d’incidenza di accesso in pronto soccorso a causa di reazioni avverse ai farmaci si è potuto osservare come il tasso di visite per i pazienti >65 anni fosse 3 volte superiore rispetto alla controparte più giovane. <sup>56</sup>



**Figura 9** - Numero annuo stimato di accessi al Pronto Soccorso per danni correlati ai farmaci per 1000 abitanti, stratificato per età e per intenzionalità d’uso del farmaco - "US Emergency Department Visits Attributed to Medication Harms, 2017-2019", Budnitz et al.

Tornando a concentrarci solo sulla tubercolosi, rimane aperto il dibattito se la terapia antitubercolare, già di per sé non scevra dal provocare complicanze, causi più frequentemente o meno effetti avversi nella popolazione anziana rispetto a quella giovane. Infatti abbiamo studi che affermano che le reazioni avverse alla terapia siano nettamente più frequenti negli anziani piuttosto che nei giovani,<sup>57</sup> altri ancora che non evidenziano differenze tra i due gruppi,<sup>58 59</sup> ed infine studi che riportano tassi di effetti avversi maggiori negli under 65 rispetto agli over 65.<sup>60</sup> Gli effetti avversi più frequenti nell'anziano sono disturbi gastrointestinali (specialmente anoressia), vertigini e anemia.<sup>61</sup> Tra le reazioni avverse clinicamente più pericolose, oggettivate dall'aver almeno un grado 2 sulla scala CTCAE, primeggia nel paziente senile l'epatotossicità, definita da livelli di transaminasi tre volte superiori alla norma con sintomatologia associata oppure livelli cinque volte superiori senza sintomi.<sup>62</sup>

Delle quattro molecole utilizzate nella terapia antitubercolare standard quella riconosciuta come la principale responsabile dello sviluppo di eventi avversi nel paziente senile è la pirazinamide. Secondo l'ATS, il CDC e l'IDSA l'utilizzo della pirazinamide durante la fase intensiva della terapia non è indicata nel paziente con più di 75 anni con una gravità di malattia lieve-moderato e con un rischio basso di sviluppo di resistenze. In questi casi si raccomanda un regime iniziale di isoniazide, rifampicina ed etambutolo con un prolungamento della terapia fino a nove mesi. La pirazinamide o un fluorochinolonico possono essere aggiunti come quarta molecola per prevenire lo svilupparsi di resistenze in un paziente con elevata carica bacillare.

50 63

Un'altra problematica correlata all'utilizzo della pirazinamide risiede nei suoi metaboliti i quali, sebbene frutto di un metabolismo epatico, potrebbero accumularsi in un soggetto con una ridotta funzionalità renale (problematica non presente con rifampicina ed isoniazide), rendendo quindi necessario dover correggere il dosaggio del farmaco in funzione della clearance della creatinina.<sup>64</sup>

Un ulteriore criticità è rappresentata dalle interazioni farmacologiche che avvengono nel soggetto anziano trattato con terapia antitubercolare. È risaputo che la rifampicina sia un potente induttore di citocromi, accelerando così il metabolismo e riducendo l'azione terapeutica degli altri farmaci.

Qualora la rifampicina causi pericolose interazioni farmacologiche, la rifabutina, che possiede minori capacità di induzione enzimatica, potrà essere usata al suo posto.<sup>65</sup> Anche l'isoniazide, essendo un potente inibitore di diversi citocromi, potrà causare l'incremento dei livelli sierici di diverse molecole con azione sul sistema nervoso centrale, farmaci di uso comune negli anziani.<sup>66</sup>

Ed infine un ulteriore ostacolo viene posto dalla scarsa aderenza alla terapia, cosa a cui il paziente anziano è maggiormente incline a causa di una moltitudine di elementi: ridotta tolleranza ai farmaci, interazioni farmacologiche, comorbidità neurologiche, fattori sociali. L'aderenza alla terapia risulta essere un aspetto fondamentale su cui incentrare le nuove strategie terapeutiche anche per prevenire lo sviluppo di nuove resistenze.<sup>67</sup>

Si evince dunque da questo capitolo come la tubercolosi nell'anziano rappresenti una sfida complessa ed impegnativa per il medico sotto molteplici punti di vista. E nonostante la consapevolezza nei confronti di questa realtà stia aumentando, ancora oggi le evidenze scientifiche inerenti a diagnosi, trattamento ed outcome in questi pazienti risultino essere limitate.

Alla luce delle criticità e della carenza di informazioni che sono emerse da questi due capitoli, ritengo opportuno approfondire l'argomento con lo scopo di reperire informazioni finalizzate ad aumentare le conoscenze di questa malattia nella popolazione anziana, nell'ottica anche di migliorare la gestione e l'outcome di questi pazienti nella pratica clinica quotidiana. Per adempiere a questo compito nei seguenti capitoli descriverò quindi le evidenze emerse da una review della letteratura e da uno studio di coorte multicentrico che abbiamo svolto incentrato su diagnosi, eventi avversi al trattamento ed outcome clinici nel paziente anziano affetto da tubercolosi.

## 3. GERIA TB

### 3.1 MATERIALI E METODI

#### 3.1.1 POPOLAZIONE

In questo studio multicentrico abbiamo arruolato una coorte di pazienti a cui è stata diagnosticata la tubercolosi nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2019 ed il 31 dicembre 2024. I pazienti sono stati seguiti presso tre ospedali italiani: la Clinica di Malattie Infettive dell'ospedale Amedeo di Savoia di Torino, la Clinica di Malattie Infettive dell'ospedale universitario Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria e la Clinica di Malattie Infettive dell'IRCCS San Martino di Genova.

Tutti i pazienti coinvolti nello studio avevano almeno 65 anni di età ed avevano ricevuto una diagnosi microbiologicamente confermata di tubercolosi. I soggetti sono stati poi stratificati in tre gruppi in base alla loro età: soggetti tra 65-74 anni (cosiddetti *young-old*), 75-84 anni (*middle-old*) e 85 anni o più (*old-old*).

Il periodo di follow up dei pazienti è stato di 18 mesi.

La gravità degli eventi avversi è stata stratificata secondo il sistema CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), definendo un evento avverso grave come un evento causato dalla terapia antitubercolare di grado pari o superiore a 3 nella suddetta scala. Gli outcome del trattamento sono stati invece classificati conformemente alle definizioni della WHO: <sup>68</sup>

- “Perso al follow up”: un paziente che non ha iniziato il trattamento o la cui terapia è stata interrotta per due o più mesi consecutivi
- “Deceduto”: un paziente che è morto prima dell'esecuzione del trattamento oppure durante lo stesso
- “Guarito”: un paziente con tubercolosi batteriologicamente confermata all'inizio del trattamento che completa la terapia e va incontro a successiva negativizzazione degli esami microbiologici
- “Recidiva”: un paziente con la tubercolosi che era stato in precedenza trattato per TB, dichiarato come guarito o come paziente che aveva completato il trattamento e che ora viene diagnosticato con un nuovo episodio di tubercolosi

### 3.1.2 OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'outcome primario dello studio consisteva nel descrivere le caratteristiche della tubercolosi soffermandosi in particolar modo su diagnosi, outcome clinici e tassi d'insorgenza di eventi avversi correlati al trattamento nella nostra popolazione.

L'outcome secondario si incentrava sull'analizzare i fattori di rischio maggiormente associati con lo sviluppo di eventi avversi e di mortalità all'interno della coorte presa in esame.

### 3.1.3 RACCOLTA DEI DATI

I dati sono stati registrati utilizzando un modulo di raccolta di dati clinici (Clinical Record Form), utilizzando la piattaforma REDCap®, e comprendevano le seguenti variabili:

#### **Caratteristiche dei pazienti:**

- Età
- Sesso
- Condizioni di vita
- Numero di farmaci assunti contemporaneamente alla terapia antitubercolare
- Numero di farmaci assunti contemporaneamente alla terapia antitubercolare reputati epatotossici secondo il *Drug Induced Liver Injury Rank*
- Episodi di tubercolosi pregressi e precedentemente trattati
- Eseguita vaccinazione con BCG
- Abuso di alcool
- Uso di sostanze stupefacenti a somministrazione intravenosa
- Fumo
- Comorbidità quali: malattie polmonari occupazionali, BPCO, asma, scompenso cardiaco, vasculopatie periferiche, demenza, epatopatia, diabete mellito, malattia renale cronica di grado moderato/grave, HIV o altri stati di immunocompromissione, neoplasie solide o ematologiche
- Charlson Comorbidity Index

**Presentazione clinica della tubercolosi:**

- Sito di coinvolgimento della malattia
- Localizzazione polmonare o extrapolmonare
- Durata del ricovero
- Sintomatologia
- Durata della sintomatologia
- Esami ematochimici all'ingresso

**Metodiche diagnostiche:**

- Tipo di campione usato
- Procedura diagnostica
- Profilo di resistenza farmacologica

**Trattamento:**

- Regime terapeutico intrapreso
- Insorgenza di eventi avversi e la loro durata (classificati seguendo la scala CTCAE)
- Necessità di interruzione o modifica del regime terapeutico
- Outcome del trattamento (definiti secondo la terminologia della WHO)
- Comparsa della Sindrome da Immunoricostituzione (IRIS)

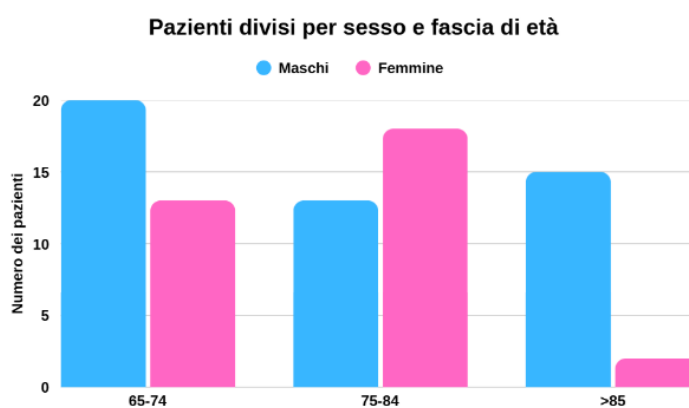
### 3.1.4 ANALISI STATISTICA

Le variabili categoriche sono state espresse come frequenze ( $n, \%$ ), mentre le variabili continue come mediana (intervallo interquartile) o media (deviazione standard) a seconda dei casi. I confronti tra popolazioni sono stati svolti utilizzando il test del chi-quadro, il test di Mann-Whitney o il test-t di Student. L'identificazione dei potenziali fattori di rischio è stata effettuata tramite analisi di regressione lineare, mentre le analisi di sopravvivenza sono state condotte secondo il modello di regressione di Cox.

## 3.2 RISULTATI

### 3.2.1 CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE

La nostra coorte oggetto di studio era composta da 81 pazienti, di cui 48 maschi (59%) e 33 femmine (41%); la popolazione di nazionalità italiana era formata da 68 pazienti (83.9%), mentre i restanti 13 soggetti (16.1%) provenivano da paesi stranieri. L'età mediana era di 76 anni (IQR 71-84). Come già detto in precedenza i pazienti sono stati suddivisi in fasce d'età nel seguente modo: 33 soggetti (40.7%) avevano tra i 65 e i 74 anni d'età, 31 (38.3%) tra i 75 e gli 84 anni, ed infine 17 pazienti (21%) avevano 85 anni o più. **Figura 10** e **figura 11** mostrano la distribuzione in base all'età della nazionalità e del sesso dei pazienti.



**Figura 10** - Pazienti divisi per sesso e fascia d'età



**Figura 11** - Pazienti divisi per nazionalità e fascia di età

78 pazienti (96.3%) vivevano a domicilio, con soli 2 soggetti (2.5%) provenienti da residenze sanitarie assistenziali ed 1 (1.2%) senza fissa dimora.

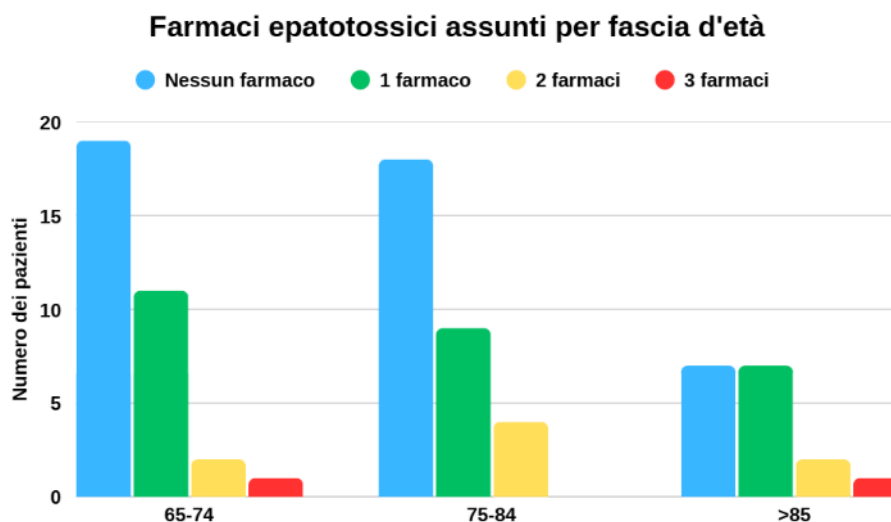
La mediana del numero di farmaci assunti in contemporanea dalla popolazione era di 4 (IQR 2-7).

Sotto il profilo dell'epatotossicità correlata alla farmacoterapia, 44 pazienti (54.3%) non assumevano farmaci classificati come epatotossici, 27 soggetti (33.4%) ne ricevevano solo uno, 8 (9.9%) ne prendevano due e 2 pazienti (2.5%) arrivavano a fare uso concomitante alla terapia antitubercolare di tre molecole riconosciute come epatotossiche. In **figura 12** sono riportate tali informazioni secondo la ripartizione in fasce d'età.

La maggioranza dei soggetti ( $n = 61$ , 75.3%) non presentava storia pregressa di tubercolosi, con solo 25 pazienti (30.9%) positivi al test IGRA.

Due individui (2.5%) avevano in anamnesi una storia di abuso d'alcool, mentre 25 pazienti (30.9 %) affermavano di essere fumatori.

Tra le comorbidity, le patologie maggiormente frequenti nella popolazione presa in esame sono risultate essere il diabete mellito (30.9%), la BPCO (22.2%) e la vasculopatia periferica (13.6%). Il valore mediano del Charlson Comorbidity Index era di 4 (IQR 3.5-6).



**Figura 12** - Farmaci epatotossici assunti per fascia d'età

Tutte le informazioni inerenti alle caratteristiche della popolazione sono riportate nella **tabella 1**, suddivise sempre in base alle fasce d'età.

**TABELLA 1**

	<b>Totale</b>	<b>Età 65-74</b>	<b>Età 75-84</b>	<b>Età ≥ 85</b>
<b>Pazienti, N (%)</b>	81	33/81 (40.7)	31/81 (38.3)	17/81 (20)
<b>Sesso, N (%)</b>				
<b>M</b>	48 (59.3)	20 (60.6)	13 (41.9)	15 (88.2)
<b>F</b>	33 (40.7)	13 (39.4)	18 (58.1)	2 (11.8)
<b>Nazionalità, N (%)</b>				
Italiana	68 (83.9)	27 (81.8)	26 (83.9)	15 (88.2)
Straniera	13 (16)	6 (18.2)	5 (16.1)	2 (11.8)
<b>Età mediana, Anni (IQR)</b>	76 (71-84)	76 (67-71.5)	78 (76-82)	87 (85.5-90)
<b>Storia di tubercolosi pregressa, N (%)</b>				
No	61 (75.3)	26 (78.8)	25 (80.6)	10 (58.8)
Si	5 (6.2)	1 (3)	1 (3.2)	3 (17.6)
Dato non disponibile	15 (18.5)	6 (18.2)	5 (16.1)	4 (23.5)
<b>Test IGRA positivo, N (%)</b>				
No	30 (37)	13 (39.4)	10 (32.3)	7 (41.2)
Si	25 (30.9)	9 (27.3)	10 (32.3)	6 (35.3)
Dato non disponibile	26 (32.1)	11 (33.4)	11 (35.5)	4 (23.5)
<b>Numero di farmaci assunti, mediana (IQR)</b>	4 (2-7)	3 (1.5-7)	5 (2-7)	5 (4-7.5)
<b>Numero di farmaci epatotossici, N (%)</b>				
Nessuno	44 (54.3)	19 (57.6)	18 (58.1)	7 (41.2)
1 farmaco	27 (33.4)	11 (33.4)	9 (29)	7 (41.2)
2 farmaci	8 (9.9)	2 (6.1)	4 (12.9)	2 (11.8)
3 farmaci	2 (2.5)	1 (3)	0 (0)	1 (5.9)
<b>Condizioni di vita, N (%)</b>				
Domicilio	78 (96.3)	31 (93.9)	31 (100)	16 (94.1)
RSA	2 (2.5)	1 (3)	0 (0)	1 (5.9)
Senza fissa dimora	1 (1.2)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
<b>Potus, N (%)</b>	2 (2.5)	2 (6.1)	0 (0)	0 (0)
<b>Tabagismo, N (%)</b>	25 (30.9)	12 (36.4)	7 (22.6)	6 (35.3)
<b>Comorbidità, N (%)</b>				
Diabete mellito	25 (30.9)	10 (30.3)	8 (25.8)	7 (41.2)
BPCO	18 (22.2)	5 (15.1)	6 (19.3)	7 (41.2)
Vasculopatia periferica	11 (13.6)	4 (12.1)	5 (16.1)	2 (11.8)
Neoplasia solida	10 (12.3)	5 (15.1)	3 (9.7)	2 (11.8)
Immunocompromissione	10 (12.3)	6 (18.2)	2 (6.4)	2 (11.8)
Scompenso cardiaco	9 (11.1)	4 (12.1)	3 (9.7)	2 (11.8)
Demenza	5 (6.2)	0 (0)	3 (9.7)	2 (11.8)
Epatopatia	4 (4.9)	2 (6.1)	2 (6.4)	0 (0)
Insufficienza renale cronica	4 (4.9)	1 (3)	1 (3.2)	2 (11.8)
Neoplasia ematologica	2 (2.5)	0 (0)	1 (3.2)	1 (5.9)
Malattie polmonari occupazionali	2 (2.5)	0 (0)	2 (6.4)	0 (0)
HIV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Asma	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>CCI, mediana (IQR)</b>	4 (3.5-6)	4 (3-5)	5 (4-6)	6 (5-7)

### 3.2.2 PARAMETRI CLINICI E DIAGNOSTICI DELLA TB

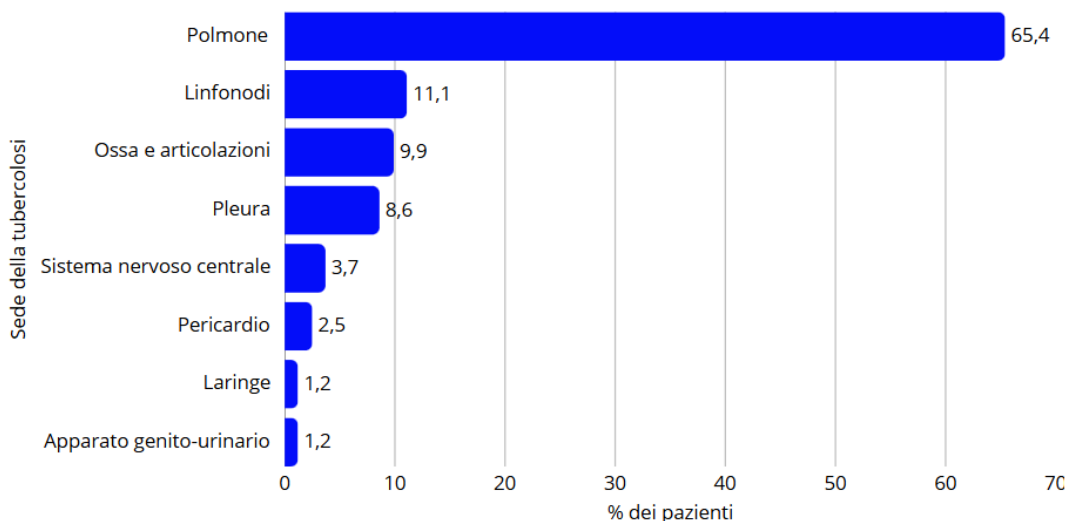
Sebbene l'interessamento extrapulmonare nella nostra popolazione sia stato un reperto piuttosto frequente ( $n = 31$ , 34.6%), è il polmone, con 53 pazienti (65.4%), la sede maggiormente colpita nella nostra coorte. Di questo sottogruppo, sono 14 (17.3%) i casi di tubercolosi polmonare a carattere cavitario.

Sul versante delle forme extrapulmonari, quelle maggiormente riscontrate sono state la sede linfonodale ( $n = 9$ , 11.1%), quella osteoarticolare ( $n = 8$ , 9.9%) e la pleurica ( $n = 7$ , 8.6%). Tutte le localizzazioni riscontrate nella nostra popolazione sono elencate con associate percentuali nella **figura 13**.

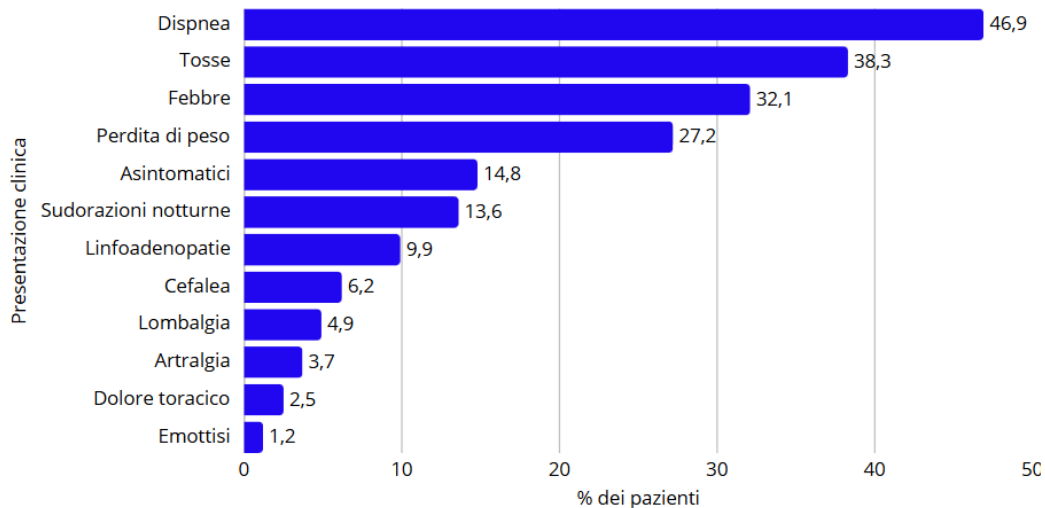
Clinicamente parlando i sintomi maggiormente osservati sono risultati essere la dispnea ( $n = 38$ , 46.9%), la tosse ( $n = 31$ , 38.3%), la febbre ( $n = 26$ , 32.1%), la perdita di peso ( $n = 22$ , 27.2%) e le sudorazioni notturne ( $n = 11$ , 13.6%). I casi asintomatici registrati sono stati 12 (14.8%).

Un quadro più specifico della sintomatologia descritta è riportato nella **figura 14**.

La mediana di tempo trascorso tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi (dato riportato in 60 casi su 81) è stata di 32 giorni (IQR 10.25-89). In 20 di questi pazienti (33.3%) la diagnosi è stata eseguita dopo 60 giorni dall'inizio della sintomatologia.



**Figura 13** - Tassi d'incidenza delle varie sedi di malattia

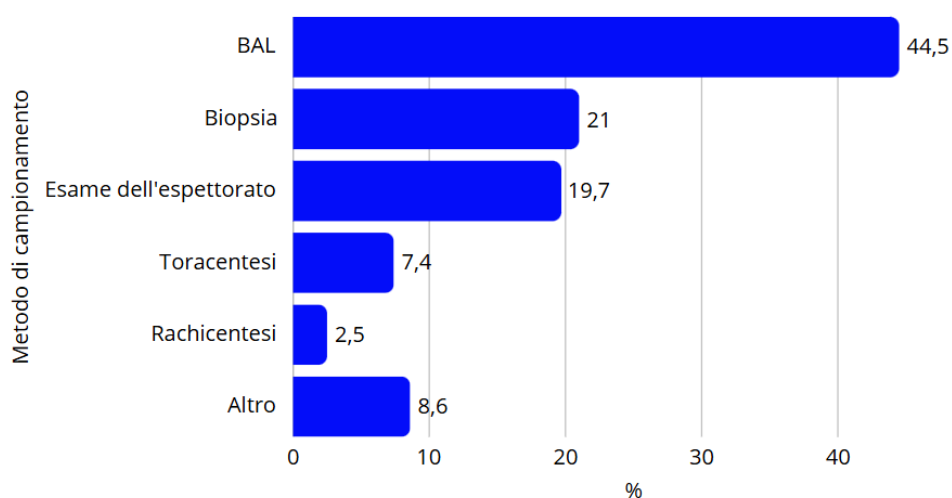


**Figura 14** - Tassi di incidenza dei diversi sintomi nella nostra coorte

Passando all'aspetto microbiologico, le metodiche di campionamento principali con cui si è potuto ottenere il materiale necessario per giungere alla diagnosi certa di tubercolosi sono state: il lavaggio broncoalveolare ( $n = 36$ , 44.5%), la biopsia ( $n = 17$ , 21%) e l'esame dell'espettorato ( $n = 16$ , 19.7%).

Nella **figura 15** si può apprezzare una panoramica più completa con tutte le varie tecniche che sono state utilizzate.

Tutti i ceppi di *M.tuberculosis* isolati sono risultati essere sensibili alla Rifampicina; un solo ceppo si è dimostrato resistente invece alla Pirazinamide, ed un altro ancora esprimeva resistenza all'Isoniazide.



**Figura 15** - Percentuali delle varie metodiche di campionamento utilizzate

La **tabella 2** riporta tutte le informazioni inerenti agli aspetti clinici e laboratoristici della tubercolosi, inclusi i valori mediani di ALT, AST ed eGFR rilevati al momento della diagnosi.

**TABELLA 2**

	<b>Totale</b>	<b>Età 65-74</b>	<b>Età 75-84</b>	<b>Età ≥85</b>
<b>Pazienti, N</b>	81	33	31	17
<b>Sede, N (%)</b>				
Polmone	53 (65.4)	22 (66.7)	9 (29)	13 (76.5)
Linfonodi	9 (11.1)	4 (12.1)	3 (9.7)	2 (11.8)
Ossa e articolazioni	8 (9.9)	3 (9.1)	3 (9.7)	2 (11.8)
Pleura	7 (8.6)	2 (6.1)	3 (9.7)	2 (11.8)
Sistema nervoso centrale	3 (3.7)	2 (6.1)	1 (3.2)	0 (0)
Pericardio	2 (2.5)	0 (0)	2 (6.4)	0 (0)
Laringe	1 (1.2)	0 (0)	1 (3.2)	0 (0)
Apparato genito-urinario	1 (1.2)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
<b>Cavitazioni, N (%)</b>	14 (17.3)	8 (24.2)	4 (12.9)	2 (11.8)
<b>Sintomatologia, N (%)</b>				
Dispnea	38 (46.9)	13 (39.4)	16 (51.6)	9 (52.9)
Tosse	31 (38.3)	10 (30.3)	15 (48.4)	6 (35.3)
Febbre	26 (32.1)	13 (39.4)	6 (19.3)	7 (41.2)
Perdita di peso	22 (27.2)	8 (24.2)	10 (32.3)	4 (23.5)
Sudorazioni notturne	11 (13.6)	3 (9.1)	4 (12.9)	3 (17.6)
Linfadenopatie	8 (9.9)	4 (12.1)	2 (6.4)	2 (11.8)
Cefalea	5 (6.2)	4 (12.1)	1 (3.2)	0 (0)
Lombalgie	4 (4.9)	2 (6.1)	1 (3.2)	1 (5.9)
Artralgia	3 (3.7)	1 (3)	1 (3.2)	1 (5.9)
Dolore toracico	2 (2.5)	2 (6.1)	0 (0)	0 (0)
Emottisi	1 (1.2)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
Asintomatico	12 (14.8)	5 (15.1)	2 (6.4)	2 (11.8)
<b>Intervallo tra sintomi e diagnosi, 60/81, numero mediano dei giorni (IQR)</b>	32 (10.25-89)	36 (11.5-104.5)	52 (9.75-122.7)	20 (10-34)
<b>Tipo di campionamento, N (%)</b>				
Broncolavaggio alveolare	36 (44.5)	13 (39.4)	18 (58.1)	5 (29.4)
Biopsia	17 (21)	7 (21.2)	5 (16.1)	5 (29.4)
Esame dell'espettorato	16 (19.7)	6 (18.2)	3 (9.7)	5 (29.4)
Toracentesi	6 (7.4)	2 (6.1)	2 (6.4)	2 (11.8)
Rachicentesi	2 (2.5)	1 (3)	1 (3.2)	0 (0)
Altro	7 (8.6)	4 (12.1)	2 (6.4)	1 (5.9)
<b>Valore mediano AST alla diagnosi, 69/81, (IQR)</b>	22 (15.5-34)	22 (16.5-36)	25 (15-41)	21 (14.5-27.5)
<b>Valore mediano ALT alla diagnosi, 68/81, (IQR)</b>	22 (14-31.75)	18 (15-33.5)	23 (13.75-36.75)	24 (12-28.5)
<b>Valore mediano eGFR alla diagnosi, 67/81, (IQR)</b>	81 (60-90)	90 (54.5-91.5)	80.5 (63.25-90)	74 (61.75-80.75)

### 3.2.3 EVENTI AVVERSI CORRELATI AL TRATTAMENTO

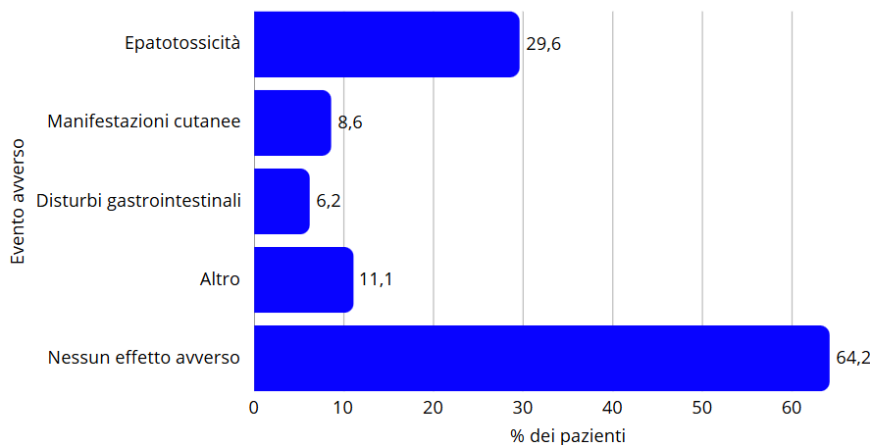
74 pazienti (91.4%) hanno iniziato il trattamento antitubercolare classico con il regime a 4 farmaci HRZE (isoniazide, rifampicina, pirazinamide, etambutolo).

29 pazienti (35.8%) hanno sviluppato almeno un evento avverso correlato al trattamento. Il tempo mediano d'insorgenza di tali complicanze dall'esordio della terapia antitubercolare è stato di 11 giorni (IQR 6-21). L'evento avverso più comunemente riscontrato tra tutte le fasce d'età è stato l'epatotossicità ( $n = 24$ , 29.6%). In 12 pazienti (14.8%) è stato registrato un effetto indesiderato di grado 3 o superiore (classificati seguendo la scala CTCAE). La **figura 16** riporta il quadro completo di tutti gli avventi avversi con la loro frequenza.

6 pazienti (7.4%) hanno avuto necessità di essere ospedalizzati a seguito dello sviluppo di eventi avversi. 19 casi (23.5%) hanno richiesto l'interruzione della terapia; il tempo mediano di giorni persi di trattamento a causa degli effetti indesiderati è stato di 23 giorni (IQR 10-30).

10 pazienti (12.3%) sono andati incontro ad una modifica permanente del loro regime terapeutico: tra questi, 5 hanno sospeso definitivamente la pirazinamide, 4 hanno sostituito la pirazinamide con un fluorochinolone ed infine un paziente è passato dal trattamento standard (HRZE) ad un regime personalizzato composto da rifampicina, pirazinamide ed un fluorochinolone.

Tra i pazienti non sono stati registrati decessi causati da eventi avversi. Dei 12 pazienti che hanno sviluppato effetti avversi di grado 3 o superiore, 6 sono deceduti, 5 sono guariti ed 1 paziente è stato perso al follow-up.



**Figura 16** - Tasso d'incidenza degli eventi avversi nella popolazione sottoposta a trattamento antitubercolare

La **tabella 3** riassume tutti i dettagli inerenti agli eventi avversi ed alle modificazioni del regime terapeutico.

**TABELLA 3**

	<b>Totale</b>	<b>Età 65-74</b>	<b>Età 75-84</b>	<b>Età ≥85</b>
<b>Regime di partenza, N (%)</b>	81	33	31	17
HRZE	74 (91.4)	25 (75.8)	24 (77.4)	15 (88.2)
HRfbZE	2 (2.5)	0 (0)	1 (3.2)	1 (5.9)
HRZ	1 (1.2)	0 (0)	1 (3.2)	0 (0)
HREM	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	1 (5.9)
HZEM	1 (1.2)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
HRZE Lzd M	1 (1.2)	0 (0)	1 (3.2)	0 (0)
HRZE Lzd	1 (1.2)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
<b>Eventi avversi correlati al trattamento, N (%)</b>				
Qualsiasi evento avverso	29 (35.8)	13 (39.4)	13 (41.9)	4 (23.5)
Epatotossicità	24 (29.6)	10 (30.3)	10 (32.3)	4 (23.5)
Manifestazioni cutanee	7 (8.6)	3 (9.1)	4 (12.9)	0 (0)
Disturbi gastrointestinali	5 (6.2)	3 (9.1)	2 (6.4)	0 (0)
Neuropatia periferica	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disturbi oculari	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Altro	9 (11.1)	3 (9.1)	6 (19.3)	0 (0)
Nessun evento avverso	52 (64.2)	20 (60.6)	19 (61.3)	13 (76.5)
<b>Eventi avversi di grado ≥3, N (%)</b>	12 (14.8)	6 (18.2)	5 (16.1)	1 (5.9)
<b>Necessaria ospedalizzazione per eventi avversi, 25/81, N (%)</b>	6 (7.4)	3 (9.1)	3 (9.7)	0 (0)
<b>Interruzione del trattamento per eventi avversi, N (%)</b>	19 (23.5)	8 (24.2)	8 (25.8)	3 (17.6)
<b>Modificazione permanente del trattamento, 22/81, N (%)</b>	10 (12.3)	4 (12.1)	3 (9.7)	3 (17.6)
Sospensione Z	5 (6.2)	1 (3)	2 (6.4)	2 (11.8)
Cambio Z → FQ	4 (4.9)	3 (9.1)	1 (3.2)	0 (0)
Cambio HRZE → R+Z+FQ	1 (1.2)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
<b>Tempo mediano (giorni) allo sviluppo di qualsiasi evento avverso (IQR)</b>	11 (6-21)	/	/	/
<b>Giorni di sospensione del trattamento, 18/81, mediana (IQR)</b>	23 (10-30)	/	/	/

**Legenda:** H = Isoniazide, R = Rifampicina, Z = Pirazinamide, E = Etambutolo, **Rfb** = Rifabutina, **Lzd** = Linezolid, **M** = Moxifloxacin, **FQ** = Fluorochinolone, **IQR** = Range interquartile

L'esecuzione di un'analisi univariata (**tabella 4**) non ha mostrato la presenza di fattori di rischio statisticamente significativi associati allo sviluppo di eventi avversi correlati al trattamento di qualsiasi grado o di grado 3 o superiore; sebbene vi siano variabili quali BPCO, valore di AST alla diagnosi, nazionalità e ricovero in ospedale che presentano una tendenza alla rilevanza statistica.

**TABELLA 4**

	<b>Eventi avversi di qualsiasi grado (HR, CI 95%, p)</b>	<b>Eventi avversi di grado <math>\geq 3</math> (HR, CI 95%, p)</b>
<b>Sesso</b>	1.22 (0.56-2.67, p=0.616)	1.27 (0.37-4.33, p=0.706)
<b>Potus</b>	1.47 (0.20-10.82, p=0.707)	NI
<b>Fumo</b>	1.70 (0.79-3.66, p=0.179)	2.10 (0.64-6.90, p=0.221)
<b>Immunocompromissione</b>	1.02 (0.31-3.40, p=0.970)	0.83 (0.11-6.51, p=0.862)
<b>Fascia d'età</b>		
75-84	0.74 (0.32-1.69, p=0.471)	0.63 (0.18-2.25, p=0.480)
$\geq 85$	0.50 (0.16-1.54, p=0.229)	0.27 (0.03-2.25, p=0.226)
<b>BPCO</b>	1.99 (0.89-4.43, p=0.094)	2.35 (0.69-8.05, p=0.174)
<b>Epatopatia</b>	1.75 (0.41-7.41, p=0.447)	2.23 (0.28-17.51, p=0.445)
<b>Numero di farmaci assunti</b>	1.05 (0.93-1.19, p=0.413)	1.01 (0.83-1.23, p=0.914)
<b>Numero di farmaci epatotossici</b>	0.74 (0.44-1.24, p=0.248)	0.94 (0.46-1.93, p=0.872)
1 farmaco	1.39 (0.64-3.02, p=0.411)	NI
>1 farmaco	0.21 (0.03-1.56, p=0.126)	NI
<b>Età alla diagnosi</b>	0.97 (0.92-1.02, p=0.236)	0.95 (0.87-1.04, p=0.299)
<b>Charlson Comorbidity Index</b>	1.08 (0.86-1.36, p=0.494)	1.03 (0.72-1.47, p=0.889)
<b>Valore di ALT alla diagnosi</b>	1.00 (0.97-1.03, p=0.915)	0.95 (0.89-1.01, p=0.104)
<b>Valore di AST alla diagnosi</b>	1.01 (1.00-1.02, p=0.073)	0.99 (0.95-1.03, p=0.636)
<b>Valore eGFR alla diagnosi</b>	1.00 (0.98-1.01, p=0.592)	0.99 (0.96-1.01, p=0.231)
<b>Diabete</b>	1.41 (0.65-3.09, p=0.387)	0.54 (0.12-2.51, p=0.433)
<b>Insufficienza renale cronica</b>	0.70 (0.09-5.16, p=0.726)	1.84 (0.23-14.43, p=0.562)
<b>Tubercolosi polmonare</b>	0.99 (0.46-2.11, p=0.973)	1.00 (0.30-3.28, p=0.999)
<b>Asintomatico</b>	0.61 (0.18-2.02, p=0.415)	0.48 (0.06-3.75, p=0.484)
<b>Ricovero in ospedale</b>	5.62 (0.76-41.45, p=0.091)	NI
<b>Nazionalità</b>	4.88 (0.66-35.98, p=0.120)	3.824 (df = 1, p = 0.051) *

Legenda: HR = Hazard ratio, BPCO = Broncopneumopatia cronica ostruttiva, NI = Non incluso

### 3.2.4 MORTALITA'

A 18 mesi dall'inizio del trattamento:

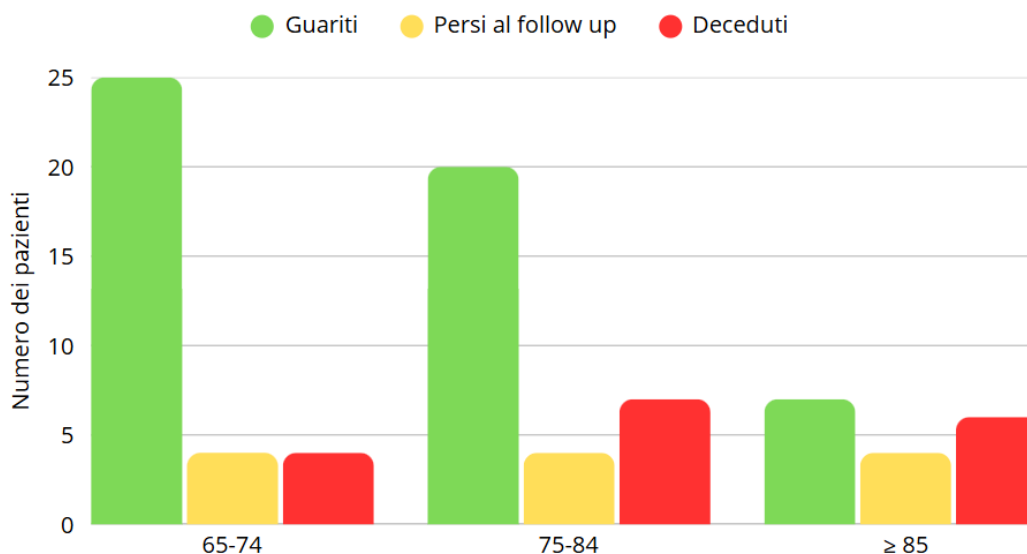
- 52 pazienti (61.7%) erano guariti; 25 (75.8%) nel gruppo 65-74, 20 (64.5%) in quello 75-84 e 7 (41.2%) nella fascia  $\geq 85$  anni
- 12 pazienti (14.8%) sono andati persi al follow up; 4 (12.1%) nel gruppo 65-74, 4 (12.9%) in quello 75-84 e 4 (23.5%) nella fascia  $\geq 85$  anni
- 17 pazienti (23.4%) sono deceduti; 4 (12.1%) nel gruppo 65-74, 7 (27.6%) in quello 75-84 e 6 (35.3%) nella fascia  $\geq 85$  anni

La **figura 17** visualizza gli outcome appena citati divisi per fascia d'età.

Per riuscire a tenere conto di tutte le morti causate dalla tubercolosi il periodo di follow up è stato esteso fino ai 18 mesi.

Il valore mediano del tempo che è intercorso tra l'inizio del trattamento e la morte dei pazienti è stato di 103 giorni (IQR 25-156). 14 pazienti sono deceduti entro i primi 6 mesi di trattamento. Solo 3 soggetti sono morti dopo il sesto mese: 2 di loro erano affetti da tubercolosi extrapolmonare mentre il terzo aveva una forma polmonare che è andata incontro a recidiva e ne ha causato così la morte.

La **tabella 5** riporta tutti gli outcome clinici presi in considerazione suddivisi per fasce d'età.



**Figura 17** - Outcome clinici a 18 mesi dall'inizio della terapia divisi per fasce d'età

**TABELLA 5**

<b>OUTCOME</b>	<b>Totale</b>	<b>Età 65-74</b>	<b>Età 75-84</b>	<b>Età ≥85</b>
<b>Pazienti, N</b>	81	33	31	17
<b>Guariti</b>	52 (61.7)	25 (75.8)	20 (64.5)	7 (41.2)
<b>Deceduti</b>	17 (23.4)	4 (12.1)	7 (27.6)	6 (35.3)
<b>Persi al follow up</b>	12 (14.8)	4 (12.1)	4 (12.9)	4 (23.5)
<b>Recidiva</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Tempo mediano al decesso, (IQR)</b>	103 (25-156)	73 (27-355)	114 (16-164)	86.5 (22.5-163)

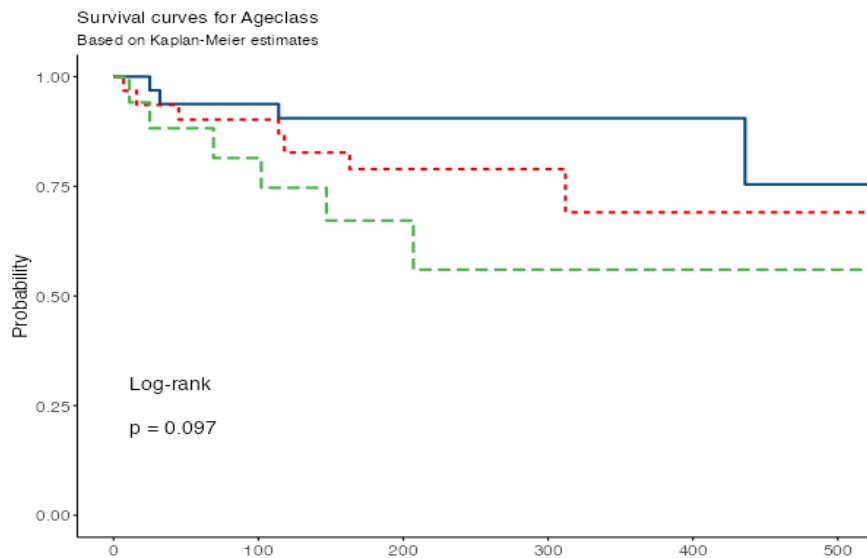
La **tabella 6** e la **tabella 7** espongono i risultati delle analisi di regressione di Cox, sia univariata che multivariata, con lo scopo di valutare i predittori di mortalità nella popolazione in studio. Dall'analisi univariata è emerso come vi sia un'associazione statisticamente significativa fra l'aumentato rischio di morte e fattori quali:

- Età alla diagnosi (HR 1.08, 95% CI 1.01–1.15,  $p = 0.019$ )
- Età ≥ 85 anni (HR 3.80, 95% CI 1.06–13.62,  $p = 0.040$ )
- CCI elevato (HR 1.53, 95% CI 1.15–2.04,  $p = 0.004$ )
- Numero di farmaci assunti alto (HR 1.16, 95% CI 1.01–1.33,  $p = 0.041$ )
- Vasculopatia periferica (HR 6.13, 95% CI 2.31–16.25,  $p < 0.001$ )

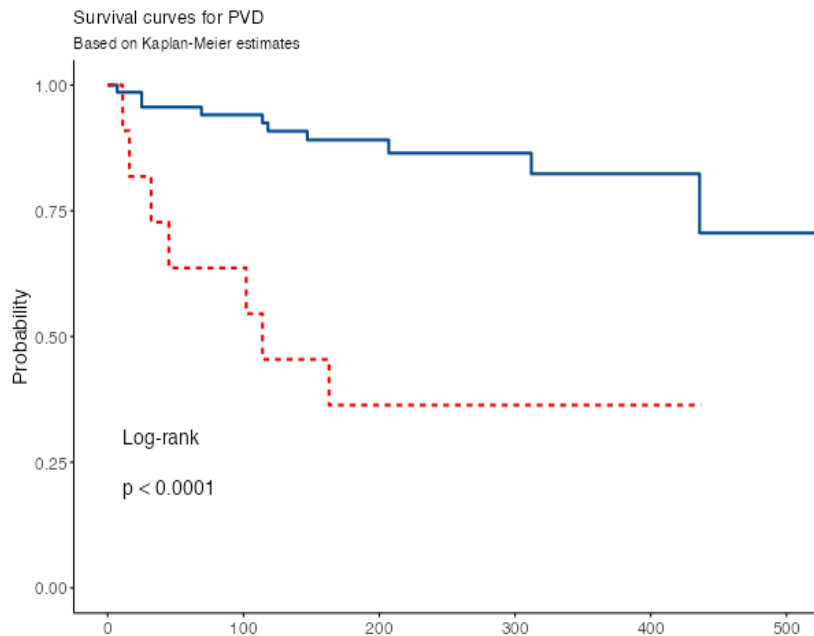
Nell'analisi multivariata che implementava la fascia d'età come variabile continua (**modello 1**), solo la vasculopatia periferica è risultata essere un predittore indipendente di mortalità (HR 5.72, 95% CI 1.62–20.19,  $p = 0.007$ ).

In un'ulteriore analisi multivariata, che includeva l'età alla diagnosi invece come variabile continua (**modello 2**), gli elementi rimasti indipendentemente associati alla mortalità si sono rivelati essere la vasculopatia periferica (HR 8.72, 95% CI 2.23–34.02,  $p = 0.002$ ) e l'età al momento della diagnosi (HR 1.10, 95% CI 1.01–1.20,  $p = 0.029$ ).

Le **figure 18** e **19** descrivono la curva di sopravvivenza rispettivamente per fascia d'età e per presenza di vasculopatia periferica.



**Figura 18 - Curve di sopravvivenza in base alla fascia d'età** - In **blu** gruppo 65-74 anni (gruppo di riferimento); In **rosso** gruppo 75-84 anni (HR 2.26, CI 95% 0.65-7.85,  $p=0.200$ ; aHR 2.22, CI 95% 0.58-8.51,  $p=0.244$ ); In **verde** gruppo  $\geq 85$  anni (HR 3.80, CI 95% 1.06-13.62,  $p=0.040$ ; aHR 3.40 CI 95% 0.71-16.21,  $p=0.124$ )



**Figura 19 - Curva di sopravvivenza in base alla presenza / assenza di vasculopatia periferica** - In **blu** pazienti senza vasculopatia (gruppo di riferimento); in **rosso** pazienti con vasculopatia (HR 6.13 (CI 95% 2.31-16.25,  $p<0.001$ ); Modello 1 aHR 5.72 (CI 95% 1.62-20.19,  $p=0.007$ ); Modello 2 aHR 8.72 (CI 95% 2.23-34.02,  $p=0.002$ )).

**TABELLA 6**

	<b>Mortalità, Morti/totale (%)</b>	<b>HR univariato (CI 95%, p)</b>
<b>Sesso, N</b>		
Femmina	6/33 (18.2)	Riferimento
Maschio	11/48 (22.9)	1.44 (0.53-3.90, p = 0.476)
<b>Nazionalità, N</b>		
Italiano	13/68 (19.1)	Riferimento
Straniero	4/13 (30.8)	0.65 (0.21-2.00, p = 0.455)
<b>Potus, N</b>		
No	17/79 (21.5)	Riferimento
Sì	0/2 (0)	NI
<b>Fumo, N</b>		
No	11/56 (19.6)	Riferimento
Sì	6/25 (24)	1.22 (0.45-3.31, p = 0.695)
<b>Età mediana alla diagnosi (IQR)</b>		
Vivi	76 (70-82)	NI
Deceduti	82 (75-85)	<b>1.08 (1.01-1.15, p = 0.019)</b>
<b>Fascia d'età, N</b>		
65-74	4/33 (12.1)	Riferimento
75-84	7/31 (22.6)	2.26 (0.65-7.85, p = 0.200)
≥ 85	6/17 (35.3)	<b>3.80 (1.06-13.62, p = 0.040)</b>
<b>Tubercolosi pregressa, N</b>		
No	14/61 (23)	Riferimento
Sì	1/5 (20)	0.83 (0.11-6.32, p = 0.856)
Dato non disponibile	2/15 (13.3)	0.74 (0.17-3.29, p = 0.695)
<b>Test IGRA positivo, N</b>		
No	6/30 (20)	Riferimento
Sì	6/25 (24)	1.19 (0.38-3.70, p = 0.763)
Dato non disponibile	3/17 (17.6)	0.95 (0.24-3.81, p = 0.944)
<b>Numero mediano di farmaci assunti (IQR)</b>		
Vivi	4 (2-7)	NI
Deceduti	7 (4-8)	<b>1.16 (1.01-1.34, p = 0.035)</b>
<b>Numero di farmaci epatotossici assunti, N</b>		
Nessuno	7/43 (16.3)	Riferimento
1 farmaco	7/27 (25.9)	1.49 (0.52-4.26, p = 0.454)
>1 farmaco	3/10 (30)	2.02 (0.52-7.90, p = 0.314)
<b>Charlson Comorbidity Index, mediana (IQR)</b>		
Vivi	4 (3-6)	NI
Deceduti	6 (5-7)	<b>1.53 (1.15-2.04, p = 0.004)</b>
<b>BPCO, N</b>		
No	10/63 (15.9)	Riferimento
Sì	7/18 (38.9)	<b>2.64 (1.00-6.99, p = 0.050)</b>
<b>Immunocompromissione, N</b>		
No	14/71 (19.7)	Riferimento
Sì	3/10 (30)	1.15 (0.33-4.06, p = 0.829)

<b>Infarto miocardico, N</b>		
No	16/72 (22.2)	Riferimento
Sì	1/9 (11.1)	0.51 (0.07-3.87, p = 0.517)
<b>Scompenso cardiaco, N</b>		
No	13/72 (18.1)	Riferimento
Sì	4/9 (44.4)	2.73 (0.89-8.42, p = 0.080)
<b>Vasculopatia periferica, N</b>		
No	10/70 (14.4)	Riferimento
Sì	7/11 (63.6)	<b>6.13 (2.31-16.25, p &lt; 0.001)</b>
<b>Patologia cerebrovascolare, N</b>		
No	15/73 (20.5)	Riferimento
Sì	2/8 (25)	1.29 (0.29-5.71, p = 0.734)
<b>Demenza, N</b>		
No	15/76 (19.7)	Riferimento
Sì	2/5 (40)	2.57 (0.58-11.40, p = 0.214)
<b>Ulcera peptica, N</b>		
No	17/80 (21.3)	Riferimento
Sì	0/1 (0)	NI
<b>Epatopatia, N</b>		
No	15/77 (19.5)	Riferimento
Sì	2/4 (50)	2.83 (0.64-12.59, p = 0.172)
<b>Neoplasia solida, N</b>		
No	16/71 (22.5)	Riferimento
Sì	1/10 (10)	0.48 (0.06-3.65, p = 0.480)
<b>Valore mediano ALT alla diagnosi (IQR)</b>		
Vivi	22 (14-32)	NI
Deceduti	22 (16-25)	1.01 (0.98-1.04, p = 0.686)
<b>Valore mediano AST alla diagnosi (IQR)</b>		
Vivi	22 (16-34)	NI
Deceduti	25 (15-36)	1.01 (1.00-1.02, p = 0.237)
<b>Valore mediano eGFR alla diagnosi (IQR)</b>		
Vivi	80.5 (65.5-90)	NI
Deceduti	79 (60-90)	0.99 (0.97-1.01, p = 0.311)
<b>Diabete, N</b>		
No	13/56 (23.2)	NI
Sì	4/25 (16)	0.62 (0.20-1.92, p = 0.408)
<b>Insufficienza renale cronica, N</b>		
No	15/77 (19.5)	Riferimento
Sì	2/4 (50)	3.50 (0.77-15.88, p = 0.105)
<b>Tubercolosi polmonare, N</b>		
No	8/46 (17.4)	Riferimento
Sì	9/35 (25.7)	1.44 (0.55-3.73, p = 0.457)
<b>Asintomatici, N</b>		
No	16/69 (23.2)	Riferimento
Sì	1/12 (8.3)	0.36 (0.05-2.69, p = 0.316)

<b>Ricoverati per tubercolosi, N</b>		
No	3/11 (27.3)	Riferimento
Sì	14/69 (21.3)	0.81 (0.23-2.81, p = 0.734)

Legenda: IGRA = Interferon gamma release assays, NI = Non incluso

**TABELLA 7**

	<b>aHR multivariato modello 1 (CI 95%, p)</b>	<b>aHR multivariato modello 2 (CI 95%, p)</b>
<b>Età mediana alla diagnosi, (IQR)</b>		
Deceduti	NI	<b>1.10 (1.01-1.20, p = 0.029)</b>
<b>Fascia d'età, N</b>		
75-84	2.22 (0.58-8.51, p = 0.244)	NI
≥ 85	3.40 (0.71-16.21, p = 0.124)	NI
<b>Numero mediano di farmaci assunti (IQR)</b>		
Deceduti	1.13 (0.94-1.36, p = 0.179)	1.14 (0.94-1.37, p = 0.173)
<b>Charlson Comorbidity Index, mediana (IQR)</b>		
Deceduti	1.01 (0.63-1.62, p = 0.967)	<b>0.86 (0.51-1.48, p = 0.595)</b>
<b>BPCO, N</b>		
No	Riferimento	Riferimento
Sì	1.16 (0.35-3.79, p = 0.810)	1.22 (0.38-3.91, p = 0.743)
<b>Scompenso cardiaco, N</b>		
No	Riferimento	Riferimento
Sì	2.30 (0.59-8.95, p = 0.231)	2.09 (0.58-7.61, p = 0.262)
<b>Vasculopatia periferica, N</b>		
No	Riferimento	Riferimento
Yes	<b>5.72 (1.62-20.19, p = 0.007)</b>	<b>8.72 (2.23-34.02, p = 0.002)</b>
<b>Insufficienza renale cronica, N</b>		
No	Riferimento	Riferimento
Sì	2.29 (0.37-14.03, p = 0.370)	3.30 (0.47-23.11, p = 0.229)

Legenda: NI = Non incluso

## 3.3 DISCUSSIONE

### 3.3.1 CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE

La popolazione da noi presa in esame ricalca quelle che sono le caratteristiche demografiche ed epidemiologiche di un paese definito dall'OMS come "nazione a bassa incidenza di tubercolosi".<sup>2</sup> Nella nostra coorte i pazienti di sesso maschile erano 48 (59%), un dato in linea con ciò che viene evidenziato a livello globale, ossia che gli uomini siano più inclini a sviluppare la tubercolosi.<sup>3</sup> La popolazione proveniente dai paesi stranieri era di 13 soggetti (16.1%). Tale dato conferma le evidenze emerse da uno studio retrospettivo condotto nell'Italia settentrionale tra il 2004 e il 2020, nel quale si evince come la maggioranza dei casi di tubercolosi nei soggetti stranieri riguardi soprattutto pazienti giovani; al contrario la tubercolosi nell'anziano è una realtà correlata maggiormente agli individui di nazionalità italiana (nel nostro studio tale gruppo copriva l'83.9% del totale).<sup>69</sup>

### 3.3.2 PARAMETRI CLINICI E DIAGNOSTICI DELLA TB

La nostra popolazione di studio ha presentato una maggioranza di casi di tubercolosi ad interessamento polmonare (65.4%) sebbene comunque la quota di localizzazioni atipiche della malattia sia obiettivamente elevata (34.6%). Tra le sedi extrapolmonari maggiormente interessate è stata la localizzazione linfonodale quella di riscontro prevalente (11.1%). Sia l'incrementata incidenza di malattia a sede extrapolmonare che l'aumento dei casi di tubercolosi linfonodale nei pazienti anziani sono caratteristiche evidenziate anche in uno studio portoghese svolto tra il 2011 e il 2016.<sup>36</sup>

Prendendo in esame i casi di tubercolosi polmonare, solo 14 pazienti (17.3%) sono risultati essere affetti da forme a carattere cavitario. La minor tendenza alla cavitazione nell'anziano rispetto che al giovane è un elemento ampiamente riconosciuto e descritto in letteratura.<sup>31</sup> Uno studio italiano svolto tra il 2016 e il 2019 ha sottolineato come il tasso di comparsa delle cavitazioni nei pazienti over 65 affetti da tubercolosi polmonare fosse nettamente inferiore rispetto ai soggetti più giovani (36.4% vs 64.5%).<sup>19</sup>

Se ci spostiamo sul versante della sintomatologia, quasi il 40% dei nostri pazienti presentava almeno 1 dei 5 sintomi classici della tubercolosi, un valore in controtendenza rispetto all'evidenze fornite da altri studi dove si evince come tipicamente la tubercolosi nell'anziano sia maggiormente caratterizzata da presentazioni sintomatologiche più atipiche. Ad esempio, si può osservare come in certi studi la tosse, che tra i nostri pazienti è stata registrata nel 38.3% dei casi, sia un reperto clinico molto più raro nel soggetto senile, con valori inferiori al 30%.<sup>21</sup>

12 pazienti (14.8%) sono risultati essere asintomatici; tale dato risulta essere un valore nettamente inferiore rispetto a quanto riportano invece autori come *Khan et al.*, i quali affermano che il tasso di asintomatici nella popolazione anziana affetta da tubercolosi possa pareggiare o superare il 20%.<sup>70</sup> Ulteriori evidenze ci vengono fornite da una metanalisi svolta nel 2024 che evidenzia come il tasso di pazienti senili affetti da tubercolosi asintomatici possa arrivare fino al 67.7% (95% CI 54.7–79.5).<sup>23</sup>

Tale dato rafforza la tesi evidenziata nel **paragrafo 2.2** secondo la quale l'aumentato tasso di asintomatici e di presentazioni atipiche della tubercolosi ne complica l'iter diagnostico ed è causa di ritardi nel corretto inquadramento del paziente.<sup>19 25</sup>

Nel nostro studio il valore mediano di giorni che intercorrono tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi è stato di 32 giorni (IQR 10.25-89). Tale valore è in linea con le evidenze fornite da studi su larga scala.<sup>71 72</sup>

Il lavaggio broncoalveolare ha rappresentato la metodica di campionamento più utilizzata nella nostra popolazione (44.5%), un valore che sottolinea ancora una volta l'importanza centrale che questo strumento possiede nella diagnostica del soggetto anziano che spesso ha problemi ad espettorare spontaneamente.<sup>22</sup> Rifacendoci anche a quanto affermato quando ho trattato le caratteristiche cliniche, proprio a causa di una sintomatologia più "sfumata" e della minor tendenza all'espettorazione, *Di Gennaro et al.* rimarcano la notevole frequenza con cui nel loro studio hanno dovuto affidarsi al lavaggio broncoalveolare (62%) per raggiungere la diagnosi.<sup>19</sup>

A supporto del BAL vi sono anche evidenze che svalutano l'utilizzo dell'esame dell'espettorato come metodica affidabile nell'anziano. Non solo il soggetto over

65 è meno incline alla produzione spontanea di materiale, ma quest'ultimo, qualora analizzato, ha anche minor tendenza ad essere positivo per bacilli alcool-acido resistenti. Uno studio iraniano ha evidenziato come nella popolazione anziana presa in esame tale reperto sia riscontrabile solo nel 38.1% dei pazienti; questa percentuale invece per *Pratt et al.* è ancora inferiore, attestandosi al 32.1%.<sup>73 74</sup> Nel nostro gruppo non sorprende dunque che solo il 19.7% delle diagnosi sia giunto tramite l'esame dell'espettorato.

Nella nostra coorte i casi di farmaco resistenza sono stati 2, un soggetto resistente alla pirazinamide ed uno resistente all'isoniazide. Il 97.5% dei ceppi isolati è risultato essere sensibile ai farmaci di prima linea. Questi dati si allineano con quelli che sono i pattern epidemiologici registrati a livello più ampio nella regione europea, dove i casi di tubercolosi farmaco resistente coprono il 2.7% della casistica totale (nella nostra popolazione erano il 2.5%).<sup>2</sup>

### 3.3.3. EVENTI AVVERSI CORRELATI AL TRATTAMENTO

Tra gli anziani presenti nella nostra popolazione, lo sviluppo di eventi avversi correlati al trattamento è un fenomeno che si è manifestato in 29 pazienti (35.8%); i tassi percentuali di sviluppo di eventi avversi nelle diverse fasce d'età vede un valore abbastanza analogo tra i gruppi di pazienti con età 65-74 e 75-84 (39.4% e 41.9% rispettivamente), al contrario nei soggetti con età pari o superiore a 85 anni si è riscontrato un valore nettamente più basso (23.5%), sebbene questo valore possa essere giustificato dallo stretto numero di soggetti che compone tale popolazione ( $n = 17$ ).

Nella nostra coorte il tempo mediano d'insorgenza di tali complicanze dall'esordio della terapia antitubercolare è stato di 11 giorni (IQR 6-21). Questo valore risulta essere leggermente inferiore rispetto a quanto evidenziato da *Zhu et al.*, i quali riportano un valore mediano di 14 giorni (IQR 12-15).<sup>75</sup> Ancora più lontano è il nostro risultato da quello che descrivono *Yoon et al.*, la cui mediana di giorni per l'insorgenza di eventi avversi è di 17 giorni (IQR 10-28).<sup>76</sup> Questi dati sottolineano come durante il primo mese di terapia il paziente anziano necessiti di un attento monitoraggio sia clinico che laboratoristico.

Tra le varie presentazioni cliniche che gli eventi avversi possono assumere, l'epatotossicità si è rivelata essere la manifestazione più frequente (29.6%), con una distribuzione piuttosto uniforme nelle fasce di età 65-74 anni e 75-84 (30.3% e 32.3% rispettivamente), mentre negli anziani con almeno 85 anni questo valore era più basso (23.5%). Questa concordanza di dati evidenziata nei pazienti 65-84 sottolinea come lo sviluppo di tossicità epatica sia un elemento già presente nel cosiddetto "giovane anziano". Gli altri eventi avversi maggiormente riscontrati sono stati le manifestazioni cutanee (8.6%) ed i disturbi gastrointestinali (6.2%). I nostri riscontri sono coerenti con quanto riporta la letteratura, dove si evince come gli anziani soggetti a terapia antitubercolare siano più inclini a sviluppare eventi avversi, specialmente legati al danno epatico, rispetto alla loro controparte giovanile.

*Garcia et al.* evidenziano come sebbene i tassi d'incidenza globali degli eventi avversi non siano così differenti tra le due popolazioni (36.4% negli anziani, 32.7% nei giovani), se si guarda alla singola epatotossicità i soggetti over 65 hanno una percentuale quasi due volte superiore a quanto osservato nella coorte giovanile (10.8% vs 6%).<sup>77</sup>

Evidenze ancora più nette di questo fenomeno sono state messe in luce da *Van Arkel et al.*, i quali hanno riscontrato nella popolazione anziana dei tassi di sviluppo di epatotossicità nettamente superiori rispetto a quella più giovane. Se infatti negli individui under 65 solo il 5% di loro ha manifestato segni di epatotossicità, nei primi il danno epatico si è sviluppato nel 26% del totale dei pazienti.<sup>78</sup>

Infine, *Leung et al.* in uno studio pubblicato nel 2002 sottolineano come non solo l'epatotossicità sia maggiormente associata come manifestazione all'età avanzata (17.7% vs 9.2%) ma anche lo sviluppo di eventi avversi sia un fenomeno più presente nell'anziano che nel giovane, con percentuali che marcano il netto divario tra le due popolazioni (48.8% vs 33.9%).<sup>79</sup>

Nella nostra popolazione 12 pazienti (14.8%) hanno sviluppato degli eventi avversi gravi, definibili tali poiché classificabili come di grado 3 o superiore secondo la scala CTCAE. Questi fenomeni nella maggioranza dei casi si sono presentati durante le prime tre settimane di terapia.

Il nostro dato risulta allinearsi con ciò che viene riportato da altri studi; infatti, sia uno studio egiziano che uno giapponese riportano valori in linea con quanto emerso nella nostra popolazione. Da tali ricerche è stato evidenziato come il tasso d'incidenza di eventi avversi gravi nella popolazione anziana si attesti intorno 14% e al 15% rispettivamente, dati dunque corrispondenti con ciò che noi abbiamo riscontrato (14.8%).<sup>45 80</sup>

A causa degli eventi avversi è stata necessaria l'ospedalizzazione di 6 pazienti (7.4%), tutti appartenenti alle fasce d'età inferiori agli 85 anni. *Yoon et al.* hanno rilevato nel loro studio dei risultati analoghi, con una percentuale sovrapponibile alla nostra (7%) di pazienti anziani ospedalizzati a causa degli eventi avversi.<sup>76</sup>

Nella nostra popolazione 19 pazienti (23.5%) hanno avuto un'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi; 10 individui (12.3%) hanno invece avuto necessità di modificare definitivamente il proprio regime terapeutico. Nel 90% di questi casi è stata la pirazinamide il farmaco responsabile dello sviluppo di tali problematiche.

Due studi incentrati sul valutare l'impatto della pirazinamide nello sviluppo degli eventi avversi sono giunti a valori statistici sovrapponibili ai nostri.<sup>75 80</sup> Nonostante il riconosciuto ruolo centrale del farmaco nel causare problematiche durante la terapia, paradossalmente *Yoon et al.* hanno evidenziato come la coorte di soggetti facente uso della pirazinamide sviluppasse eventi avversi gravi meno frequentemente rispetto ai pazienti anziani sottoposti ad un regime antitubercolare privo della molecola (23.6% vs 41.2%).<sup>76</sup>

In uno studio giapponese con una popolazione analizzata vistosamente superiore ( $n = 19930$ ) la conclusione a cui *Taniguchi et al.* sono giunti è che il gruppo che assumeva la pirazinamide aveva un tasso di sviluppo degli eventi avversi maggiore rispetto a coloro che non la assumevano (4.7% vs 3.1%).<sup>82</sup>

Tra i pazienti che hanno sviluppato degli eventi avversi di grado 3 o superiore ( $n = 12$ , 14.8%), 6 (50%) sono deceduti durante il follow up, sebbene la loro morte non sia attribuibile in alcun modo agli eventi avversi che hanno sviluppato.

Dall'esecuzione di un'analisi univariata sulla nostra popolazione non sono emersi dei fattori di rischio per lo sviluppo di eventi avversi di qualsiasi grado

statisticamente significativi. Nonostante non sia stata mai raggiunta la rilevanza statistica è giusto sottolineare come fattori quali la nazionalità, il ricovero in ospedale e la BPCO si siano molto avvicinati a questa soglia. Non è da escludere che l'inconclusione di quest'analisi sia da attribuire al numero ristretto di pazienti e all'estrema varietà di comorbidità presenti in questa popolazione.

Se però andiamo a vedere quelle che sono le evidenze della letteratura possiamo osservare come vi siano diversi elementi che sono emersi come predittori di rischio per lo sviluppo di eventi avversi in studi indipendenti fra loro.<sup>80 81 76 75 83</sup>

Tali fattori sono:

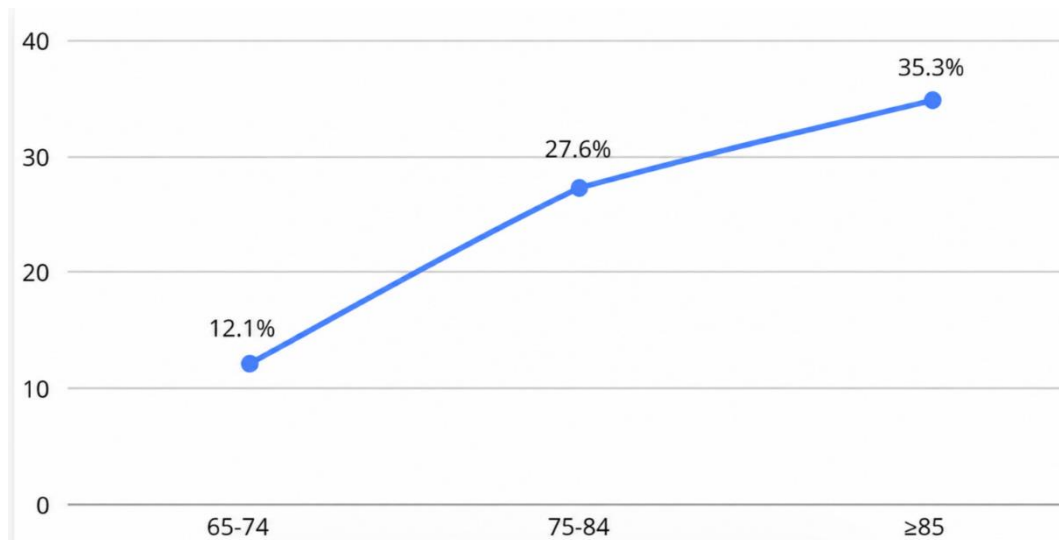
- Età pari o superiore a 75 anni
- Ipoalbuminemia
- Anemia
- Insufficienza respiratoria

Molto interessante notare come studi fortemente incentrati sull'impatto negativo della pirazinamide sulla salute del paziente come quelli di *Yoon et al.* e *Kwon et al.* non abbiano evidenziato alcun tipo di correlazione tra l'uso della molecola e l'aumentato sviluppo di eventi avversi.<sup>76 81</sup>

Inoltre, solo *Zhu et al.* ha riscontrato come valore statisticamente significativo il dosaggio della rifampicina (OR = 1.049, 95% CI 1.013–1.088,  $p = 0.008$ ).<sup>75</sup>

### 3.3.4 MORTALITA'

Al termine del nostro periodo di follow up di 18 mesi quasi un quarto della popolazione presa in esame è deceduta ( $n = 17$ , 23.4%). Come si osserva nella **figura 20**, i tassi di mortalità sono tre volte superiori nel gruppo di pazienti più anziani rispetto a quelli più giovani, evidenziando quindi una progressione della mortalità all'aumentare dell'età dei soggetti.



**Figura 20** - Tassi di mortalità per fasce d'età

Questo comportamento è stato evidenziato con valori statistici molto simili ai nostri anche in uno studio giapponese del 2021.<sup>84</sup>

Il nostro valore di mortalità complessiva è lievemente superiore, ma comunque piuttosto vicino, a quelle che sono le percentuali di decessi nei pazienti anziani in studi eseguiti su larga scala, che tipicamente oscillano tra il 7% ed il 20%. *Medrano et al.* nel loro studio hanno riscontrato un tasso di mortalità quasi sovrapponibile al nostro (23.5%), nonostante la popolazione presa in esame fosse nettamente superiore.<sup>85</sup>

Il valore mediano di tempo intercorso tra l'inizio del trattamento e la morte dei pazienti è stato di 103 giorni (IQR 25-156). 14 pazienti sono deceduti entro i primi 6 mesi di trattamento. Solo 3 soggetti sono morti dopo il sesto mese: 2 di loro erano affetti da tubercolosi extrapolmonare mentre il terzo aveva una forma polmonare che è andata incontro a recidiva e ne ha causato così l'*exitus*.

La tempistica dei decessi da noi riscontrata è analoga a quanto riportato in letteratura, dove emerge come i primi tre mesi dall'inizio del trattamento rappresentino sempre il momento più critico per i pazienti.<sup>78 86</sup>

Questa evidenza ribadisce ulteriormente come l'anziano sottoposto a terapia antitubercolare debba essere strettamente seguito dal personale medico nelle prime fasi del suo trattamento.

Nella nostra coorte diversi elementi sia clinici che demografici si sono rivelati essere associati ad un maggiore rischio di mortalità tra i soggetti anziani. Dall'esecuzione di un'analisi univariata, i principali fattori di rischio emersi sono:

- Vasculopatia periferica (HR 6.13, 95% CI 2.31–16.25,  $p < 0.001$ )
- Età  $\geq 85$  anni (HR 3.80, 95% CI 1.06–13.62,  $p = 0.040$ )
- CCI elevato (HR 1.53, 95% CI 1.15–2.04,  $p = 0.004$ )
- Numero elevato di farmaci assunti (HR 1.16, 95% CI 1.01–1.33,  $p = 0.041$ )
- Età alla diagnosi (HR 1.08, 95% CI 1.01–1.15,  $p = 0.019$ )

Dall'esecuzione invece di un'analisi multivariata si è osservato come la vasculopatia periferica sia rimasta un predittore indipendente di mortalità (HR 5.72, 95% CI 1.62–20.19,  $p = 0.007$ ). In seguito all'inserimento dell'età alla diagnosi come variabile continua, sia quest'ultima (HR 1.10, 95% CI 1.01–1.20,  $p = 0.029$ ) che la vasculopatia periferica (HR 8.72, 95% CI 2.23–34.02,  $p = 0.002$ ) sono rimaste indipendentemente associate con un aumentato tasso di mortalità.

Si deduce dunque come questi due elementi influenzino negativamente la prognosi del paziente. Peculiare è anche il fatto che sebbene la mortalità nella nostra popolazione aumenti con le fasce d'età (abbiamo già evidenziato come passi da 12.1% a 35.3%), questo fattore in realtà non abbia raggiunto la rilevanza statistica.

Studi come quello svolto da *Trigui et al.* riportano che un'età superiore agli 80 anni rappresenta una condizione associata ad un outcome sfavorevole (OR 4.8, 95% CI 2.2–10.6,  $p < 0.001$ ).<sup>87</sup> Un articolo danese invece sottolinea come sia un CCI pari o superiore a 2 ad essere indipendentemente associato ad una prognosi infausta (aOR 2.47, 95% CI 1.30–4.69,  $p = 0.01$ ), cosa che supporta la nostra osservazione secondo cui le pluricomorbidità rappresentano un fattore prognostico centrale.<sup>88</sup>

L'altro grande elemento emerso dalle nostre evidenze è la vasculopatia periferica come predittore indipendente di outcome sfavorevoli. Tale reperto, sebbene raramente rilevato in precedenti studi, può rappresentare un'ulteriore dimostrazione di quella correlazione fisiopatologica che intercorre tra la riattivazione della tubercolosi nell'anziano ed il fenomeno dell' "inflammaging". Per "inflammaging" definiamo l'instaurazione cronica di uno stato infiammatorio di basso grado grazie al rilascio costante ed aumentato di citochine proinfiammatorie,<sup>15</sup> cosa che rende il corpo dell'anziano più incline a subire danno ossidativo ed inoltre favorisce i processi di aterosclerosi e angiopatia.

Non è dunque da escludere che in questi soggetti vi sia un "fil rouge" che collega la tubercolosi con uno stato di flogosi cronica, la quale può portare ad un danno endoteliale che va di conseguenza ad aggravare un processo di infiammazione vascolare già presente. Di fatto non sarebbe il primo patogeno a risultare correlato con lo sviluppo di aterosclerosi e vasculopatia periferica. Attualmente diversi studi hanno dimostrato come batteri quali *C.pneumoniae* e virus come HIV, HCV, HSV e VZV abbiano una funzione di catalizzatore dell'attività infiammatoria accelerando lo sviluppo di queste patologie.<sup>89 90 91 92</sup>

*Wang et al.* nel loro studio su larga scala hanno dimostrato che gli individui con pregressa tubercolosi hanno un rischio di sviluppare vasculopatie periferiche circa quattro volte superiore (aHR 3.93, 95% CI 3.06–5.04) rispetto ai pazienti non affetti dalla malattia.<sup>93</sup>

Il nostro studio ha permesso di rivelare la potenziale connessione tra vasculopatia e tubercolosi nell'anziano, cosa che finora pochi autori avevano già evidenziato; ragion per cui è necessario proseguire la ricerca per comprendere pienamente l'eventuale correlazione tra queste due patologie.

Infatti, nonostante la rilevanza statistica emersa nella nostra popolazione, la solidità della correlazione tra questi due elementi è indebolita dal numero limitato di pazienti presi in esame. Ne consegue dunque che espandere la nostra coorte sia in termini numerici che di eterogeneità dei suoi componenti rappresenti un passaggio essenziale al fine di stabilire se questo legame persista anche in un contesto epidemiologico e clinico più ampio.

### 3.4 LIMITI DELLO STUDIO

Questo studio presenta diverse limitazioni che devono essere sottolineate. Innanzitutto, il modello di studio retrospettivo implicitamente limita le capacità di stabilire una causalità tra le variabili osservate quali gli eventi avversi, le comorbidità e la mortalità. La raccolta in maniera retrospettiva dei dati può essere influenzata da bias di segnalazione e dalla presenza di dati incompleti, specialmente quando ci concentriamo sulla popolazione anziana in cui abbiamo pazienti con storie cliniche complesse.

In secondo luogo, la grandezza ristretta della nostra popolazione ed il basso numero di dati inerenti elementi specifici, quali gli eventi avversi di grado 3 o superiore o i decessi, riduce la potenza statistica della nostra ricerca. Motivo per cui, sebbene alcune associazioni risultino essere valide, non hanno raggiunto la significatività statistica formale e pertanto devono essere interpretate con cautela.

Infine, la presenza di dati mancanti per alcune variabili cliniche o di laboratorio limita ulteriormente l'accuratezza dei modelli multivariati e potrebbe avere determinato un confondimento residuo.

Studi prospettici con dei campioni più ampi ed omogenei, una raccolta di dati più standardizzata ed un follow-up completo sono necessari per ampliare e confermare le nostre evidenze.

## 4. REVIEW DELLA LETTERATURA

Alla luce di quanto affermato nella conclusione del precedente capitolo, ritengo opportuno allargare l'orizzonte della nostra ricerca e confrontarla con le evidenze già emerse negli studi precedenti. Per adempiere a questo scopo, abbiamo deciso di svolgere una review sistematica della letteratura inerente alla tubercolosi nell'anziano, concentrandoci in particolar modo sugli eventi avversi correlati al trattamento e sulla mortalità.

Nelle seguenti pagine riporto dunque lo svolgimento della review ed i risultati da essa evidenziati.

### 4.1 MATERIALI E METODI

Questa review della letteratura ha seguito le linee guide dettate dal “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (**PRISMA**).<sup>94</sup>

#### 4.1.1 OBIETTIVI DELLO STUDIO E DEFINIZIONI

La review da noi condotta si è prefissata i seguenti obiettivi:

1. Valutare la frequenza degli eventi avversi nella popolazione anziana affetta da tubercolosi
2. Valutare il tasso di mortalità nei medesimi soggetti
3. Individuare fattori di rischio associati ad uno o ad entrambi gli outcome

Per interpretare in maniera omogenea i dati presenti negli articoli, abbiamo usato come criteri semantici le seguenti definizioni:

- “Evento avverso”: un qualsiasi effetto avverso correlato alla terapia antitubercolare a prescindere dalla sua gravità
- “Evento avverso grave”: un qualsiasi effetto avverso correlato alla terapia antitubercolare oggettivamente con un punteggio pari o superiore a 3 sulla scala CTCAE oppure un evento legato alla terapia che ne ha causato l'interruzione, sia temporanea che definitiva, o la sua modifica

- “Deceduto”: un paziente che è morto durante l’esecuzione del trattamento oppure durante il periodo di follow-up

#### 4.1.2 CRITERI DI SELEZIONE DELLA LETTERATURA

La review da noi svolta si è concentrata sugli studi che trattavano gli eventi avversi correlati al trattamento e la mortalità dei soggetti anziani affetti da tubercolosi.

I criteri d’inclusione da noi utilizzati sono stati:

- Studi incentrati sulla tubercolosi, sia polmonare che extrapolmonare
- Studi condotti su pazienti anziani con tubercolosi
- Studi che riportavano outcome rilevanti quali: epidemiologia, comorbidità, trattamento, eventi avversi al trattamento e mortalità
- Studi pubblicati su riviste peer-reviewed
- Studi pubblicati fino a settembre 2025

I criteri d’esclusione erano i seguenti:

- Studi incentrati su una popolazione non anziana oppure studi in cui i dati inerenti ai pazienti anziani non erano riportati separatamente
- Studi non relativi alla tubercolosi
- Studi che non riportavano outcome rilevanti
- Tipologie di pubblicazioni scientifiche quali: studi sugli animali, review della letteratura, editoriali, corrispondenze scientifiche e case report
- Studi privi di una traduzione inglese

### 4.1.3 STRATEGIA DI RICERCA DEGLI STUDI

Per ricercare gli articoli di nostro interesse sono stati saggiati quattro diversi database: PubMed, Embase, Scopus e Web Of Science. Al fine di identificare gli studi più appropriati per la nostra indagine è stata applicata la seguente stringa di ricerca:

TI=("tuberculosis" OR "Mycobacterium tuberculosis")

AND TI=(elderly OR "older adults" OR "older people" OR geriatric OR seniors OR "65 years" OR "over 65" OR "≥65")

AND TS=("clinical presentation" OR symptoms OR "disease presentation" OR "time to diagnosis" OR "diagnostic delay" OR "delayed diagnosis" OR "time to treatment" OR outcome OR "clinical outcomes" OR mortality OR "case fatality" OR survival OR "adverse event\*" OR toxicity OR "treatment failure" OR relapse)

Al termine della ricerca sono emersi 429 studi validi da PubMed, 336 da Embase, 452 da Scopus e 152 da Web of Science.

### 4.1.4 RACCOLTA DEI DATI

Per poter collezionare i dati, due revisori (*AG* e *LC*) hanno esaminato i titoli e gli abstract degli studi al fine di includere quelli reputati coerenti. La fase seguente di full-text screening degli articoli è stata svolta dagli stessi operatori ed ha permesso di scremare ulteriormente il pool degli studi andando ad includere solo quelli che riportavano dati inerenti agli outcome riportati nei criteri d'inclusione. Ambedue queste fasi hanno visto l'intervento di una terza revisora (*CS*), il cui compito era quello di dirimere eventuali disaccordi e discrepanze emerse durante gli screening tra i due revisori.

### 4.1.5 ESTRAZIONE DEI DATI

I due revisori (*AG* e *LC*) hanno estratto i dati dagli studi selezionati inerenti a: tipo di studio, nazionalità, anno di pubblicazione, numero della popolazione, cutoff anagrafico per definire il paziente anziano, localizzazione della tubercolosi, pattern

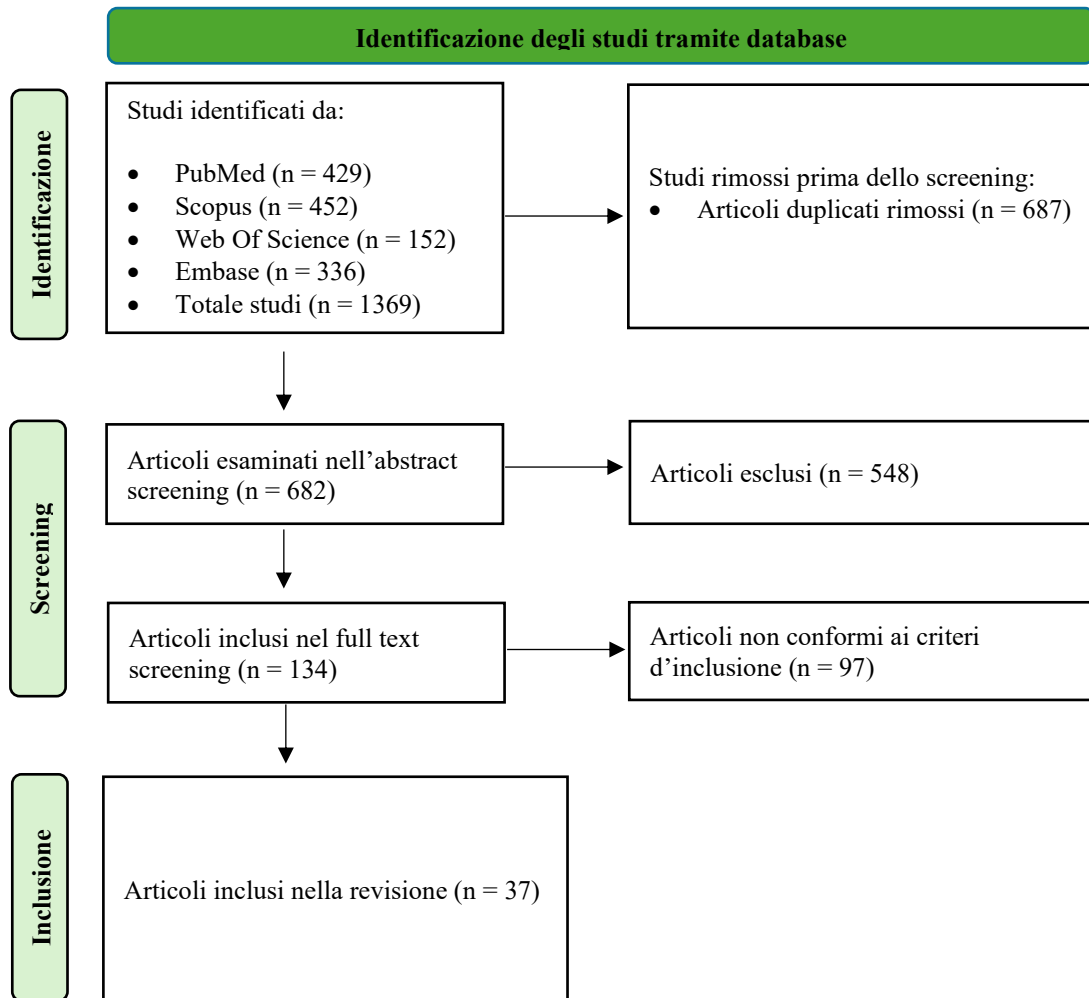
di resistenza, tempo di follow-up, ed altre informazioni rilevanti correlate con gli effetti avversi al trattamento e gli outcome clinici.

#### 4.1.6 ANALISI STATISTICA

Abbiamo eseguito un'analisi descrittiva degli studi inclusi riportando le loro caratteristiche generali, la frequenza di eventi avversi e di mortalità, nonché analisi dei fattori di rischio riportati. Le variabili categoriche sono state espresse come frequenze ( $n, \%$ ), mentre le variabili continue come mediana (intervallo interquartile). Per l'analisi dei fattori di rischio, per ogni studio sono state estratte e riportate le misure di associazione, con i rispettivi intervalli di confidenza e *p value*.

## 4.2 RISULTATI

Al termine del processo di analisi ed estrazione dei dati sopra descritto, abbiamo incluso 37 articoli. Il diagramma di flusso che illustra il processo di selezione dei 37 studi presi in esame nella nostra review è riportato nella **figura 21**.



**Figura 21** - Diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

## 4.2.1 CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI

**TABELLA 8**

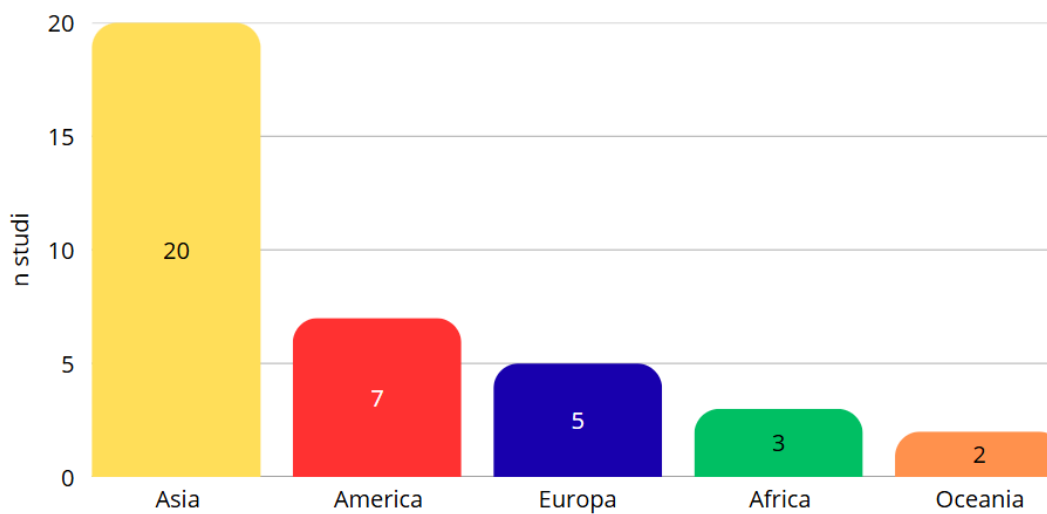
Studio	Tipo di studio	Nazionalità	Anno	Localizzazione TB	Pattern di resistenza	Numero popolazione	Età per anziano	Tempo di FU	Valutazione AE	Valutazione mortalità
Hase et al. <sup>84</sup>	Studio di coorte	Giappone	2021	PTB e EPTB	DS-TB	152	>65	2 mesi	Si	Si
Farrugia et al. <sup>95</sup>	Studio di coorte	Malta	2010	PTB e EPTB	DS-TB e MDR	55	>65	na	No	Si
Yoon et al. <sup>76</sup>	Studio di coorte	Corea del Sud	2024	PTB e EPTB	na	390	>65	6.3 (6-8.4) mesi	Si	Si
Liu et al. <sup>83</sup>	Studio di coorte	Cina	2025	PTB	RR, MDR e pre-XDR	248	>60	18-24 mesi	Si	Si
Pratt et al. <sup>74</sup>	Studio di coorte	USA	2011	PTB e EPTB	DS-TB, HR e MDR	61119	>65	12 mesi	No	Si
Garcia-Rodriguez et al.	Studio di coorte	Spagna	2012	PTB e EPTB	DS-TB	304	>65	na	Si	Si
Patra et al. <sup>96</sup>	Studio di coorte	India	2013	PTB e EPTB	na	812	>60	6-9 mesi	No	Si
Hussein et al. <sup>45</sup>	Studio di coorte	Egitto	2013	PTB	na	124	>50	6 mesi	Si	Si
Alavi et al. <sup>73</sup>	Studio di coorte	Iran	2014	PTB	na	346	>65	6 mesi	No	Si
Tagaro et al. <sup>97</sup>	Studio di coorte	Vanuatu	2014	PTB e EPTB	na	119	>55	6 mesi	No	Si
Oshi et al. <sup>98</sup>	Studio di coorte	Nigeria	2014	PTB e EPTB	na	212	>60	6-9 mesi	No	Si
Yen et al. <sup>99</sup>	Studio di coorte	Taiwan	2017	PTB e EPTB	DS-TB e MDR	5081	>65	6-9 mesi	No	Si
Huang et al. <sup>100</sup>	Studio di coorte	Taiwan	2019	PTB e EPTB	DS-TB	18	>65	11.4 (6-14) mesi	Si	Si
Somsong et al. <sup>101</sup>	Studio di coorte	Thailandia	2019	PTB	na	20170	>60	12 mesi	No	Si
Gardner Toren et al. <sup>86</sup>	Studio di coorte	USA	2020	PTB e EPTB	DS-TB	111	>65	7.4 (7.2-7.6) mesi	Si	Si
Rahman et al. <sup>102</sup>	Studio di coorte	India	2021	PTB e EPTB	DS-TB e MDR	71	>60	3 (1-38) giorni	No	Si
Murali et al. <sup>103</sup>	Studio di coorte	India	2021	PTB	na	197	>60	6 mesi	No	Si

<b>Figueiredo et al.</b> <sup>36</sup>	Studio trasversale	Portogallo	2022	PTB e EPTB	DS-TB	96	>65	25.5 (12.5-43.5) giorni	Si	Si
<b>Wu et al.</b> <sup>21</sup>	Studio di coorte	USA	2022	PTB e EPTB	DS-TB e HR	172	>65	6.6 (6.2-9.2) mesi	Si	Si
<b>Yagi et al.</b> <sup>80</sup>	Studio di coorte	Giappone	2023	PTB e EPTB	DS-TB	632	>80	2 mesi	Si	Si
<b>Liu et al.</b> <sup>83</sup>	Studio di coorte	Cina	2022	PTB	DS-TB, RR e MDR	39832	>65	na	Si	Si
<b>Trigui et al.</b> <sup>87</sup>	Studio di coorte	Tunisia	2022	PTB	na	512	>60	8 (6-11) mesi	No	Si
<b>Nakamura et al.</b> <sup>104</sup>	Studio di coorte	Giappone	2022	PTB	DS-TB e HR	262	>65	3.6 (2.3-5) mesi	Si	Si
<b>Medrano et al.</b> <sup>44</sup>	Studio di coorte	Messico	2023	PTB e EPTB	DS-TB, HR e MDR	1035	>65	6-12 mesi	No	Si
<b>Lisson et al.</b> <sup>105</sup>	Studio di coorte	Australia	2024	PTB e EPTB	DS-TB, HR, RR, MDR e pre-XDR	2231	>65	6-9 mesi	No	Si
<b>Dhamotharaswamy et al.</b> <sup>106</sup>	Studio di coorte	India	2024	PTB	DS-TB e MDR	176	>65	6-11 mesi	Si	Si
<b>Medrano et al.</b> <sup>85</sup>	Studio di coorte	USA	2024	PTB	DS-TB, HR e MDR	2021	>65	6 mesi	No	Si
<b>Van Arkel et al.</b> <sup>78</sup>	Studio di coorte	Paesi Bassi	2024	PTB e EPTB	DS-TB, HR, RR e MDR	104	>65	6-9 mesi	Si	Si
<b>Alvarez et al.</b> <sup>38</sup>	Studio di coorte	USA	1987	PTB	na	35	>65	6 mesi	No	Si
<b>Umeki et al.</b> <sup>107</sup>	Studio di coorte	Giappone	1989	PTB	na	35	>64	6.4 ± 5.8 mesi	Si	Si
<b>Leung et al.</b> <sup>79</sup>	Studio di coorte	Hong Kong	2002	PTB e EPTB	DS-TB, HR e RR	457	>65	12 mesi	Si	Si
<b>Kwon et al.</b> <sup>81</sup>	Case control	Corea del Sud	2013	PTB e EPTB	DS-TB, HR e MDR	173	>65	6-9 mesi	Si	Si
<b>Velayutham et al.</b> <sup>108</sup>	Studio di coorte	India	2014	PTB e EPTB	DS-TB, HR, RR e MDR	865	>60	6-9 mesi	No	Si
<b>Di Gennaro et al.</b> <sup>19</sup>	Studio di coorte	Italia	2020	PTB e EPTB	DS-TB	106	>65	6-9 mesi	Si	Si
<b>Ma et al.</b> <sup>109</sup>	Studio di coorte	Cina	2025	PTB	na	218	>60	6-9 mesi	Si	No
<b>Garcia-Goez et al.</b> <sup>110</sup>	Studio di coorte	Colombia	2020	PTB e EPTB	na	108	>65	60 mesi	No	Si
<b>Hagiwara et al.</b> <sup>111</sup>	Studio di coorte	Giappone	2019	PTB	DS-TB e HR	89	>80	6-9 mesi	Si	Si

**LEGENDA :** PTB = tubercolosi polmonare / EPTB = tubercolosi extrapolmonare / DS-TB = tubercolosi farmaco-sensibile / HR = tubercolosi resistente all'Isoniazide / RR = tubercolosi resistente alla Rifampicina

FU = Follow up / AE = Adverse events

La **tabella 8** riporta quelle che sono le principali caratteristiche dei 37 studi che abbiamo incluso. La letteratura che abbiamo analizzato ci offre una visione dell'argomento proveniente da ogni parte del mondo; a livello geografico, infatti, gli studi selezionati coprono tutti i continenti, evidenziando però una netta eterogeneità nella loro distribuzione. Si nota come più della metà degli studi (54%) provengano dall'Asia, seguita dall'America (19%), dall'Europa (14%), dall'Africa (8%) ed infine dall'Oceania (5%). La **figura 22** riporta il numero assoluto degli studi provenienti dai vari continenti.



**Figura 22** - Distribuzione degli studi in base al continente di appartenenza

In particolar modo se ci concentriamo sui singoli stati, le nazioni più “prolifiche” nell'ambito di pubblicazioni sulla tubercolosi nell'anziano risultano essere Giappone, India e Stati Uniti d'America, con 5 studi ciascuno (14%).

Da un punto di vista clinico, solo 14 articoli (38%) trattavano esclusivamente la PTB, mentre la maggioranza ( $n = 23$ , 62%) presentava pazienti affetti sia da tubercolosi polmonare che extrapolmonare. Nessuno studio si è concentrato esclusivamente sulla forma extrapolmonare.

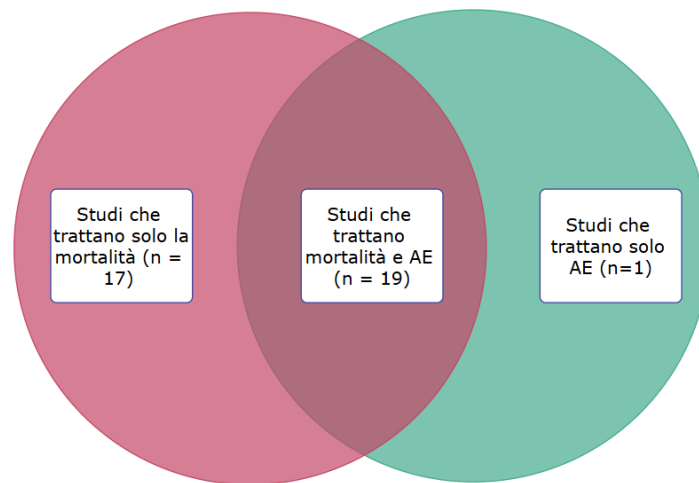
Per quanto riguarda il cut-off anagrafico usato per definire il paziente anziano oggetto di studio nei nostri articoli, la definizione predominante utilizzata non è stata quella canonica dell'OMS (>60 anni) bensì la sua versione riadattata al mondo occidentale, in cui l'anziano è colui che ha compiuto almeno 65 anni d'età. Gli altri cut-off riportati sono frutto o di scelte autoriali in cui ci si è voluti concentrare su realtà molto specifiche (vedi cut-off >80<sup>80 111</sup>), oppure di studi provenienti da paesi

in cui la minor aspettativa di vita automaticamente determina un abbassamento della soglia dell'anzianità (vedi cut-off >50 e >55<sup>45 97</sup>). La **tabella 9** riporta valore assoluto e percentuale di tutti i vari cut-off anagrafici utilizzati.

**TABELLA 9**

Cut-off definizione paziente anziano	N (%)
>80 anni	2 (5%)
>65 anni	23 (62%)
>64 anni	1 (3%)
>60 anni	9 (24%)
>55 anni	1 (3%)
>50 anni	1 (3%)

Per quanto riguarda infine gli outcome degli studi, su 37 articoli, tutti tranne uno (97%) trattavano la mortalità, mentre 20 articoli (54%) analizzavano gli effetti avversi al trattamento. Il diagramma di Venn riportato nella **figura 23** evidenzia quanti studi hanno analizzato un singolo fattore e quanti entrambi.



**Figura 23** - Diagramma di Venn sugli obiettivi degli studi ( $n = 37$ )

Passiamo ora ad analizzare le evidenze statistiche relative ai singoli outcome.

## 4.2.2 EFFETTI AVVERSI CORRELATI AL TRATTAMENTO

Dei 37 articoli che abbiamo incluso nella review, 20 avevano come outcome lo studio degli eventi avversi correlati al trattamento. Questi articoli provenivano dalle seguenti nazioni:

- Giappone,  $n = 5$  (25%)
- Cina,  $n = 3$  (15%)
- Corea del Sud,  $n = 2$  (10%)
- Stati Uniti d'America,  $n = 2$  (10%)
- Spagna,  $n = 1$  (5%)
- Taiwan,  $n = 1$  (5%)
- Portogallo,  $n = 1$  (5%)
- Egitto,  $n = 1$  (5%)
- Hong Kong,  $n = 1$  (5%)
- India,  $n = 1$  (5%)
- Italia,  $n = 1$  (5%)
- Paesi Bassi,  $n = 1$  (5%)

La numerosità mediana della popolazione degli studi presi in considerazione era di 174 pazienti (IQR 105.5-272.5).

Dei 20 studi inclusi per gli eventi avversi, 14 (70%) hanno usato come cut-off per definire il paziente anziano “>65 anni”, 2 (10%) “>60 anni” e 2 (10%) “>80 anni”, 1 (5%) “>64 anni” e 1 (5%) “>50 anni”.

Il tempo di follow up mediano è stato di 7.2 mesi (IQR 6.1-7.5).

Infine, il 35% degli articoli (7/20) ha eseguito una *risk analysis* allo scopo di trovare dei fattori di rischio associati ad una maggior possibilità di sviluppare eventi avversi al trattamento.

Come si osserva nella **tabella 10**, dei 20 studi che trattano gli eventi avversi, un articolo è stato scartato dall'analisi statistica poiché non forniva informazioni complete inerenti al numero di pazienti che avevano riportato AE.<sup>107</sup> Inoltre è opportuno sottolineare come il valore percentuale degli eventi avversi muti drasticamente se andiamo a tenere conto o meno dell'articolo di *Liu et al.*<sup>83</sup>

Questo studio infatti ha una popolazione presa in esame che copre più del 90% di tutti i pazienti valutati nella nostra review; ciò quindi ci fa comprendere come il tasso d'incidenza degli effetti avversi passi dal 4%, contando *Liu et al.*, al 34%, se escludiamo il suddetto articolo. Questa netta variazione nel valore percentuale degli eventi avversi è giustificata dal fatto che l'articolo prende i dati inerenti ai pazienti da un registro di sorveglianza amministrativo-sanitario cinese; di conseguenza, è logico che variabili più fini e più complicate da tracciare, come gli effetti collaterali del trattamento, vengano perse quando il monte dati cresce così vistosamente. Escludendo quindi il lavoro di *Liu et al.* noi possiamo apprezzare una stima più veritiera degli eventi avversi, basata su lavori provenienti da registri intraospedalieri, in cui anche i minimi dettagli sono messi in luce.

Per quanto riguarda invece gli eventi avversi gravi correlati al trattamento, presenti in 12 studi su 20 (60%), si sono sviluppati con un'incidenza del 21%.

**TABELLA 10**

<b>Outcome</b>	<b>Numero di studi</b>	<b>Eventi / Pazienti</b>
Qualsiasi evento avverso	19	1928 / 43690 (4%)
Qualsiasi evento avverso escludendo <i>Liu et al.</i>	18	1330 / 3858 (34%)
Eventi avversi gravi	12	542 / 2559 (21%)

La **tabella 11** invece riporta i diversi tipi di eventi avversi che abbiamo riscontrato nella letteratura da noi vagliata. A livello assoluto si nota come le sintomatologie più frequenti siano l'epatotossicità, i disturbi gastrointestinali e quelli cutanei. Se però ordinassimo le nostre variabili in base alla frequenza percentuale noteremmo come nella nostra review, affianco ad epatotossicità e disturbi gastrointestinali (rispettivamente 17% e 10%), emerga anche un altro sintomo come manifestazione frequente: il prolungamento del tratto QT (12%). Questo dato però è frutto del fatto che il pool di studi, e di conseguenza di pazienti, in cui questo fattore viene riscontrato sia molto esiguo (2 studi su 20).

**TABELLA 11**

Evento avverso	Numero di studi	Eventi / Pazienti
Epatotossicità	17	553 / 3327 (17%)
Disturbi gastrointestinali	13	325 / 3172 (10%)
Disturbi cutanei	14	203 / 3010 (7%)
Mielotossicità	9	154 / 2396 (6%)
Neuropatia periferica	5	50 / 1309 (4%)
Disturbi oculari	11	50 / 2610 (2%)
Prolungamento QT	2	42 / 354 (12%)
Ototossicità	4	22 / 916 (2%)
Altro	12	262 / 2801 (9%)

Nella **tabella 12** sono elencati gli eventi avversi gravi. In maniera abbastanza analoga alla precedente tabella notiamo come le presentazioni predominanti, anche se declinate in un setting di severità maggiore, rimangano l'epatotossicità ( $n = 142$ , 8%), i disturbi gastrointestinali ( $n = 108$ , 8%) ed i disturbi cutanei ( $n = 55$ , 5%).

**TABELLA 12**

Eventi avversi gravi	Numero di studi	Eventi / Pazienti
Epatotossicità	6	142 / 1738 (8%)
Disturbi gastrointestinali	4	108 / 1345 (8%)
Disturbi cutanei	3	55 / 1221 (5%)
Mielotossicità	3	21 / 1221 (2%)
Disturbi oculari	3	10 / 1221 (0,8%)
Neuropatia periferica	1	2 / 632 (0.3%)
Altro	2	54 / 1022 (5%)

Il 35% degli articoli (7/20) ha eseguito un'analisi formale dei fattori di rischio per gli eventi avversi. Tutti i risultati più rilevanti sono stati riportati nella **tabella 13**. I fattori di rischio sono stati riportati come estratti dalle loro pubblicazioni originali.

L'elemento che più di tutti è risultato essere correlato con lo sviluppo di AE è stata l'età avanzata, statisticamente rilevante in 3 studi (43%), con stime dell'effetto quali HR 2.94 - 3.90 e OR 1.98.

Altri fattori che risaltano come rilevanti in più di uno studio sono l'anemia ed il BMI <18.5, ambedue citati in 2 articoli su 7 (29%).

- Anemia, stime dell'effetto OR 2.75 e aOR 4.16
- BMI <18.5, stime dell'effetto OR 2.01 e aOR 3.66

**TABELLA 13**

Studio	Fattore di rischio	Stima dell'effetto (95% CI)
Hase et al.	Età	HR 3.90 (95% CI 2.04–7.43), p<0.001
Yoon et al.	BPCO	OR 2.85 (95% CI 1.28–6.36), p<0.01
Yoon et al.	Anemia	OR 2.75 (95% CI 1.61–4.71), p<0.001
Yoon et al.	Creatininemia elevata	OR 2.58 (95% CI 1.11–5.96), p<0.027
Liu et al.	BMI <18.5	aOR 3.66 (95% CI 1.89–7.08), p<0.001
Liu et al.	MDR-TB	aOR 2.25 (95% CI 1.14–4.45), p<0.02
Liu et al.	Anemia	aOR 4.16 (95% CI 2.01–8.61), p<0.001
Gardner Toren et al.	Età	HR 2.94 (95% CI 1.45–5.95), p<0.01
Yagi et al.	Ipoalbuminemia	aOR 1.14 (95% CI 1.01–1.79), p<0.05
Yagi et al.	Dipendenza nelle attività quotidiane	aOR 1.15 (95% CI 1.03–1.78), p<0.05
Di Gennaro et al.	Fattori di rischio per la TB	aOR 1.45 (95% CI 1.12–3.65), p<0.05
Di Gennaro et al.	Cavitazioni all'RX	aOR 1.42 (95% CI 1.08–2.73), p<0.05
Ma et al.	Età	OR 1.98 (95% CI 1.03–1.27), p<0.013
Ma et al.	Abuso d'alcool	OR 1.75 (95% CI 1.005–1.662), p<0.001
Ma et al.	BMI <18	OR 2.01 (95% CI 1.48–2.33), p<0.002
Ma et al.	Lesioni interessanti >2 lobi polmonari	OR 2.44 (95% CI 1.68–2.65), p<0.015
Ma et al.	HbA1c >8%	OR 2.33 (95% CI 1.42–1.75), p<0.028

**Legenda:** HR = Hazard ratio, OR = Odds ratio, aOR = Adjusted odds ratio

### 4.2.3 MORTALITA'

Nel pool di articoli della nostra review, la quasi totalità degli studi ( $n = 36$ , 97%) presentava come outcome la mortalità dei pazienti. Le nazioni da cui provengono queste informazioni sono:

- Giappone,  $n = 5$  (13.9%)
- India,  $n = 5$  (13.9%)
- Stati Uniti d'America,  $n = 5$  (13.9%)
- Cina,  $n = 2$  (5.6%)
- Corea del Sud,  $n = 2$  (5.6%)
- Taiwan,  $n = 2$  (5.6%)
- Vanuatu,  $n = 1$  (2.8%)
- Thailandia,  $n = 1$  (2.8%)
- Tunisia,  $n = 1$  (2.8%)
- Spagna,  $n = 1$  (2.8%)
- Portogallo,  $n = 1$  (2.8%)
- Australia,  $n = 1$  (2.8%)
- Colombia,  $n = 1$  (2.8%)
- Iran,  $n = 1$  (2.8%)
- Italia,  $n = 1$  (2.8%)
- Malta,  $n = 1$  (2.8%)
- Messico,  $n = 1$  (2.8%)
- Paesi Bassi,  $n = 1$  (2.8%)
- Nigeria,  $n = 1$  (2.8%)
- Egitto,  $n = 1$  (2.8%)
- Hong Kong,  $n = 1$  (2.8%)

La numerosità mediana della popolazione analizzata negli studi è stata di 204.5 (IQR 107.5-677).

Il cut-off maggiormente utilizzato per la definizione del paziente anziano è stato “>65 anni” ( $n = 23$ , 63,9%); va però sottolineata nuovamente l'estrema eterogeneità usata per identificare il paziente anziano nei restanti 14 studi.

Per una visione completa dei valori anagrafici usati per il paziente senile rimando alla **tabella 9** (poiché il pool rispetto alla totalità degli studi cambia solo di un articolo).

Il tempo di follow-up mediano degli studi è stato di 7.5 mesi (IQR 6-8).

Infine, 14 studi su 36 (38.9%) hanno eseguito una *risk analysis* finalizzata a trovare dei fattori di rischio associati ad un maggior tasso di mortalità.

Nella **tabella 14** osserviamo i dati inerenti alla mortalità nei pazienti anziani affetti da tubercolosi. Il totale dei morti è stato di 21179 pazienti, con un tasso di mortalità del 15%. Proprio come nella sezione degli eventi avversi, anche qui abbiamo un problema di mal distribuzione del numero di pazienti nei vari studi. Infatti, circa l'88% di tutta la nostra popolazione saggiata proveniva da soli 3 studi:

- *Pratt et al*<sup>74</sup>, n = 61119
- *Liu et al*<sup>83</sup>, n = 39832
- *Somsong et al*<sup>101</sup>, n = 20170

Una volta ricalcolato il tasso di mortalità escludendo questi articoli, otteniamo un valore leggermente più alto, del 18%. A differenza di quanto accaduto nel paragrafo precedente, a livello di mortalità non riscontriamo differenze sostanziali nel valore percentuale dopo l'eliminazione dei tre studi sopracitati. Questo perché, se gli eventi avversi sono un parametro raffinato e non sempre facile da indagare, al contrario il decesso dei pazienti è un elemento di facile riscontro e di fondamentale importanza. Ciò, dunque, non mina la validità e l'attendibilità delle fonti che riportano un elevatissimo numero di pazienti, poiché un outcome come la morte è sempre documentata nei registri di sorveglianza regionali e/o nazionali.

**TABELLA 14**

<b>Outcome</b>	<b>Numero di studi</b>	<b>Eventi / Pazienti</b>
Deceduti	36	21179 / 138470 (15%)
Deceduti, escludendo le 3 coorti più popolose	33	3189 / 17349 (18%)

Il 39% degli articoli (14/36) ha eseguito un'analisi formale dei fattori di rischio per la mortalità. Elemento centrale associato con la mortalità, che è risultato essere statisticamente rilevante nel 57% degli studi (8 su 14), è stata l'età, con stime dell'effetto quali:

- HR 17.07
- OR 2.31
- aOR 2.18, 3.9, 4.5, 5.5, 13.44
- aRR 1.95

Altri fattori di rischio messi in evidenza in più di uno studio sono risultati essere:

- Sesso maschile, citato in 3 studi, stime dell'effetto quali aOR da 1.59 a 2.2
- Insufficienza renale cronica, citata in 2 studi, con aOR 1.44 - 2.63

Il quadro completo con tutti i fattori di rischio associati alla mortalità emersi dai 36 articoli che abbiamo vagliato è riportato nella **tabella 15**.

**TABELLA 15**

Studio	Fattore di rischio	Stima dell'effetto (95% CI)
Hase et al.	Età	HR 17.07 (95% CI 4.09–71.17), p<0.001
Liu et al.	BMI <18.5	aOR 3.66 (95% CI 1.89–7.08), p<0.001
Liu et al.	MDR-TB	aOR 2.25 (95% CI 1.14–4.45), p<0.02
Liu et al.	Anemia	aOR 4.16 (95% CI 2.01–8.61), p<0.001
Patra et al.	Sesso maschile	aOR 1.6 (95% CI 1.1–2.2), p<0.02
Patra et al.	PTB con espettorato positivo	aOR 2.2 (95% CI 1.3–3.8), p<0.002
Oshi et al.	EPTB	aOR 10.9 (95% CI 1.1–108), p<0.04
Oshi et al.	HIV	aOR 3.6 (95% CI 1.1–11.7), p<0.03

Studio	Fattore di rischio	Stima dell'effetto (95% CI)
Yen et al.	Età	aOR 2.18 (95% CI 1.82–2.61), p<0.001
Yen et al.	Insufficienza renale cronica	aOR 2.63 (95% CI 1.92–3.60), p<0.001
Somsong et al.	Età	aRR 1.95 (95% CI 1.78–2.15), p<0.001
de Figuereido et al.	CCI	OR 1.3 (95% CI 1.0–1.5), p<0.004
Yagi et al.	Insufficienza renale cronica	aOR 1.44 (95% CI 1.01–2.55), p<0.05
Trigui et al.	Età	aOR 4.5 (95% CI 2.0–10.2), p<0.05
Trigui et al.	Sesso maschile	aOR 2.2 (95% CI 1.1–4.4), p<0.05
Medrano et al.	Età	aOR 3.90 (95% CI 2.90–5.25), p<0.05
Medrano et al.	Sesso maschile	aOR 1.59 (95% CI 1.24–2.04), p<0.05
Lisson et al.	Età	aOR 5.5 (95% CI 3.14–9.81), p<0.05
Medrano et al.	Età	aOR 13.44 (95% CI 10.12–17.84), p<0.05
Leung et al.	Età	OR 2.31 (95% CI 1.41–3.75), p<0.001
Leung et al.	Patologia medica concomitante	OR 2.15 (95% CI 1.39–3.32), p<0.001
Leung et al.	Basso livello socioeconomico	OR 2.13 (95% CI 1.39–3.26), p<0.001
Leung et al.	Quadro radiologico moderato-grave	OR 1.61 (95% CI 1.05–2.47), p<0.026
Leung et al.	Striscio dell'espettorato iniziale positivo	OR 1.77 (95% CI 1.17–2.67), p<0.009
Leung et al.	Scarsa aderenza al trattamento	OR 27.02 (95% CI 13.15–55.56), p<0.001
Di Gennaro et al.	Perdita di peso	OR 1.31 (95% CI 1.08–1.55), p<0.05
Di Gennaro et al.	Dispnea	OR 1.23 (95% CI 1.13–1.41), p<0.05

**Legenda:** HR = Hazard ratio, OR = Odds ratio, aOR = Adjusted odds ratio, aRR = Adjusted risk ratio

## 4.3 LIMITI DELLO STUDIO

La review sistematica da noi svolta, sebbene completa, presenta alcune criticità che devono essere evidenziate.

La principale problematica è legata alla grande eterogeneità che ha caratterizzato gli articoli da noi inclusi, soprattutto in termini di popolazione e di tempo di follow up.

Come infatti è riportato nella **tabella 9**, nei 37 articoli da noi analizzati, sono stati usati otto cut-off anagrafici diversi per definire il paziente anziano, con delle differenze sostanziali (>50 anni vs >80 anni). Chiaramente una così vasta discrepanza nell'età che compone le coorti implica dei risultati meno attendibili e di conseguenza una minor attendibilità delle evidenze.

Altrettanto vale per il tempo di follow up; infatti, nei nostri articoli troviamo sia periodo di monitoraggio dei pazienti pari a pochi giorni o settimane, che studi in cui i soggetti vengono sorvegliati per anni. La motivazione alla base di queste differenze è dettata dagli obiettivi che i singoli autori si erano prefissati, ma ciò non toglie che una così netta discrepanza nei tempi di follow up conduce inevitabilmente ad una minor accuratezza nel rilevare tutti i possibili outcome, con il rischio di sottostimare o sovrastimare i dati rilevati a causa di un tempo di osservazione troppo breve o troppo lungo.

Per studi futuri sarà necessario uniformare maggiormente le caratteristiche degli articoli presi in considerazione, assottigliando il più possibile i divari in termini di popolazione studiata e tempo di follow up. L'obiettivo, dunque, è quello di riuscire a creare una coorte di studio unica ai fini della revisione sistematica che sia più uniforme possibile nelle sue caratteristiche, cosa che renderebbe le evidenze statistiche emerse ancora più solide.

## 5. DISCUSSIONE INTEGRATA DEI RISULTATI

Dopo aver raccolto i dati emersi dal progetto GERIA TB e dalla review sistematica che abbiamo illustrato nei precedenti capitoli, mi accingo ora a fare una comparazione delle varie evidenze, con lo scopo di porre in risalto analogie e differenze tra i risultati dei due studi. Tratteremo il confronto dei due progetti in base agli outcome.

### 5.1 EVENTI AVVERSI AL TRATTAMENTO

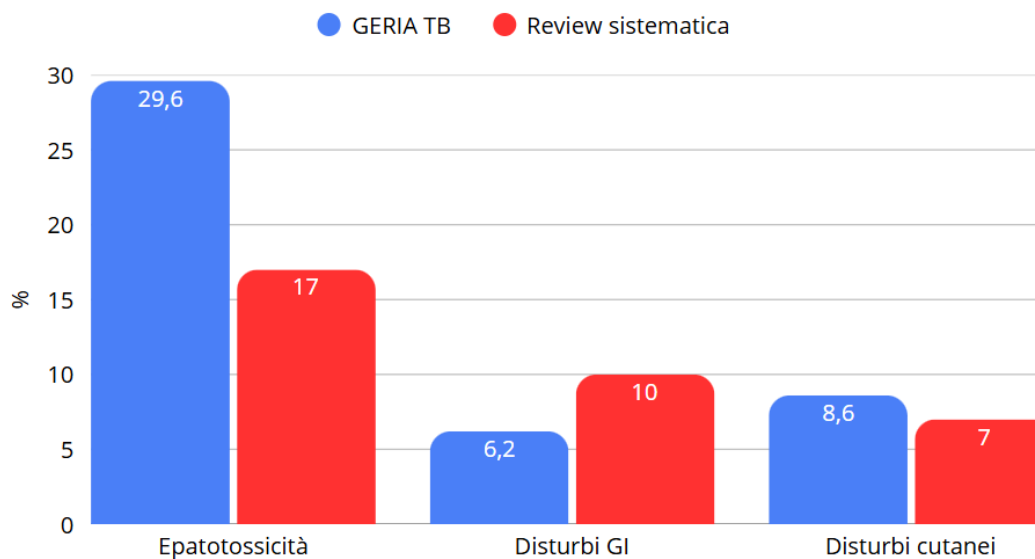
Il numero di pazienti preso in esame nel nostro studio è stato di 81 soggetti anziani, quasi la metà della numerosità mediana della popolazione presa in esame negli articoli inerenti agli eventi avversi, che era di 174 (IQR 105.5 - 272.5). Questa discrepanza nelle dimensioni dei pool esaminati può implicare delle differenze rilevanti da un punto di vista dei risultati statistici.

Il tempo di follow up del progetto GERIA TB è stato di 18 mesi, valore molto diverso dal tempo di follow up mediano emerso dalla review, pari 7.2 (IQR 6.1 - 7.5) mesi. È opportuno sottolineare la netta differenza tra i due dati, e nel contesto della revisione sistematica è necessario evidenziare come nei 20 articoli vagliati vi sia una netta eterogeneità nei tempi di follow up applicati. Il range di valori infatti passa da un minimo di 25.5 giorni <sup>36</sup> fino ad un massimo di 18 - 24 mesi. <sup>83</sup> Tale fenomeno è dovuto al fatto che gli autori dei diversi studi hanno impostato il loro tempo di follow up seguendo criteri differenti: se alcuni hanno preferito incentrarsi sul valutare lo sviluppo di eventi avversi correlati al trattamento esclusivamente nel periodo di ricovero intraospedaliero, altri hanno optato per un monitoraggio dei pazienti esteso a tutta la durata della terapia.

Passando invece agli eventi avversi, nel nostro studio multicentrico la percentuale di pazienti che hanno manifestato almeno 1 evento avverso è stata del 35.8% (29/81). Se guardiamo alle evidenze emerse dalla review invece, come già sottolineato nel **paragrafo 4.2.2**, la proporzione grezza dei soggetti con almeno 1 AE è stata del 4% se si valutano tutti gli articoli, oppure del 34%, se andiamo ad escludere lo studio di *Liu et al.* Quest'ultimo dato risulta essere più attendibile poiché il primo valore percentuale riportato verosimilmente è influenzato dalla

sotto rilevazione degli eventi avversi nei grandi database amministrativi. Mettendo quindi a paragone il valore percentuale da noi ottenuto e quello “corretto” della review (35.8% vs 34%), si evince dunque che il nostro studio ha prodotto delle evidenze analoghe a quanto riportato dalla letteratura.

Se ci concentriamo sulle manifestazioni cliniche più frequenti degli eventi avversi, i pazienti del nostro studio hanno sviluppato epatotossicità come principale sintomatologia ( $n = 24$ , 29.6%), seguita dai disturbi cutanei ( $n = 7$ , 8.6%) e da quelli gastrointestinali ( $n = 5$ , 6.2%). Queste problematiche sono risultate essere in termini assoluti le più frequentemente osservate anche negli articoli che abbiamo valutato, ma con delle differenze percentuali; se infatti, come si apprezza nella **figura 24**, i disturbi cutanei e quelli gastrointestinali sono complessivamente simili in termini percentuali (7% e 10% rispettivamente) a quanto da noi registrato, il tasso di epatotossicità è significativamente minore (17% vs 29.6%). Questa netta differenza è giustificabile dal numero ristretto di pazienti che componeva la nostra coorte rispetto a quelle degli studi inclusi.



**Figura 24** - Confronto delle percentuali di AE registrati nello studio multicentrico e nella review sistematica

Per quanto concerne gli eventi avversi gravi, il 14,8% dei nostri pazienti ha sviluppato almeno un evento avverso grave ( $n = 12$ ). Sebbene tale valore ricalchi perfettamente le evidenze presenti in alcuni studi inclusi nella nostra review, come gli articoli di *Hussein et al.* e di *Yagi et al.*,<sup>45 80</sup> l’incidenza degli eventi avversi gravi emersa dall’analisi complessiva dei 20 articoli è superiore, attestandosi al 21%. Alla base di questa discrepanza vi potrebbe essere però una differenza

concettuale, dettata dalla differente accezione che il termine “evento avverso grave” possiede nei due studi, infatti:

- Nella review sistematica si definisce evento avverso grave “un qualsiasi effetto avverso correlato alla terapia antitubercolare oggettivabile con un punteggio pari o superiore a 3 sulla scala CTCAE oppure un evento legato alla terapia che ne ha causato l’interruzione, sia temporanea che definitiva, o la sua modifica”
- Nello studio multicentrico la definizione di evento avverso grave è “un qualsiasi effetto avverso correlato alla terapia antitubercolare oggettivabile con un punteggio pari o superiore a 3 sulla scala CTCAE”

Se infatti si adattasse il criterio usato nella review per il nostro studio, il numero di pazienti passerebbe da 12 a 19, con un valore percentuale del 23.5%, dato ben più conforme a quanto emerso dalla nostra revisione della letteratura.

Per quanto riguarda i fattori di rischio associati ad eventi avversi, l’età, l’anemia ed un BMI <18.5 sono stati i principali elementi evidenziati dalla review (per un quadro più completo di tutti i fattori di rischio vedi **tabella 13**). L’esecuzione di un’analisi univariata nello studio multicentrico non ha evidenziato nessun parametro statisticamente significativo, sebbene tre fattori abbiano quasi raggiunto la rilevanza statistica:

- Valore di AST alla diagnosi, HR 1.01, CI95% 1.00 - 1.02,  $p = 0.073$
- Ricovero in ospedale, HR 5.62, CI95% 0.76 - 41.45,  $p = 0.091$
- BPCO, HR 1.99, CI95% 0.89 - 4.43,  $p = 0.094$

Quest’ultimo elemento è risultato essere un fattore di rischio anche in uno degli articoli da noi inclusi; infatti, nel lavoro di *Yoon et al* la BPCO emerge come variabile associata ad un maggior rischio di sviluppo di eventi avversi (OR 2.85 (1.28–6.36),  $p < 0.01$ ).<sup>76</sup> Questo può forse implicare che, per studi futuri, l’ampliamento della coorte presa in considerazione potrebbe portare tale parametro a raggiungere la significatività statistica.

## 5.2 MORTALITA'

Proprio come evidenziato nel paragrafo precedente, il numero di componenti della nostra coorte è inferiore rispetto alla numerosità mediana riportata negli articoli che trattano la mortalità (81 vs 204.5, IQR 107.5-677).

Anche per il tempo di follow up osserviamo una differenza tra il nostro studio, che aveva un tempo di follow up di 18 mesi, ed il tempo mediano della review, pari a 7.5 mesi (IQR 6-8). Addirittura, nel contesto degli articoli che si concentrano sulla mortalità, il range di follow up è risultato essere ancora più ampio, passando da un minimo di 3 giorni<sup>102</sup> ad un massimo di 5 anni.<sup>110</sup>

Il tasso di mortalità riportato nel nostro studio è stato pari al 23.4%, valore lievemente superiore rispetto a quanto emerso dalla letteratura, dove la percentuale di decessi è stata del 18%. Ciò può essere attribuibile sia alle dimensioni più contenute della nostra popolazione che al tempo di follow up maggiore del nostro studio.

L'esecuzione di un'analisi univariata e multivariata nel progetto GERIA TB ha permesso di evidenziare due principali elementi associati ad un rischio maggiore di mortalità, l'età e la vasculopatia periferica.

Se il primo fattore ha trovato una forte corrispondenza nelle analisi eseguite all'interno degli articoli da noi vagliati, dove l'età emerge come fattore di rischio otto volte, altrettanto non si può dire per la vasculopatia periferica, la quale non ha mai raggiunto la rilevanza statistica in nessuno studio. Questo ci porta a pensare che, nonostante la significatività statistica che tale variabile assume nella nostra ricerca (HR 8.72, 95% CI 2.23 – 34.02,  $p = 0.002$ ), la solidità della correlazione tra questo elemento e l'aumentata mortalità sia indebolita dal numero limitato di pazienti preso in esame.

Gli altri principali fattori di rischio evidenziati nella review sistematica sono stati il sesso maschile e l'insufficienza renale cronica; nessuno dei due è emerso come variabile rilevante nel progetto GERIA TB.

Le **tabelle 16** e **17** riportano un breve riassunto delle differenze e analogie che ho trattato in questo capitolo, divise in base all'outcome analizzato.

**TABELLA 16**

	<b>GERIA TB</b>	<b>Articoli trattanti gli eventi avversi (n =20)</b>
<b>Popolazione, n</b>	81	174
<b>Tempo di follow up</b>	18 mesi	7.2 mesi
<b>Paziente con almeno 1 AE, %</b>	35.8%	34%
<b>Paziente con almeno 1 SAE, %</b>	14.8%	21%
<b>Fattori di rischio associati principali</b>	Nessuno	Età Anemia BMI <18.5

Legenda: AE = Adverse event, SAE = Severe adverse event

**TABELLA 17**

	<b>GERIA TB</b>	<b>Articoli trattanti la mortalità (n = 36)</b>
<b>Popolazione, n</b>	81	204.5
<b>Tempo di follow up</b>	18 mesi	7.5 mesi
<b>Mortalità, %</b>	23.4%	18%
<b>Fattori di rischio associati principali</b>	Età Vasculopatia periferica	Età Sesso maschile IRC

Legenda: IRC = Insufficienza renale cronica

## 6. CONCLUSIONI GENERALI

L'unione dei dati provenienti dal progetto GERIA TB e dalla review sistematica ci hanno permesso di delineare un quadro articolato della tubercolosi nel paziente anziano, non solo ponendo attenzione alle caratteristiche salienti del fenomeno nella nostra realtà regionale, ma anche dandoci una panoramica di quella che è la realtà globale del problema. Le nostre evidenze ci confermano che la tubercolosi nell'anziano è tipicamente caratterizzata da presentazioni atipiche o paucisintomatiche, cosa che per ottenere un responso microbiologico, rende necessario l'utilizzo di metodiche diagnostiche invasive, come il broncolavaggio alveolare.

È emerso come poco più di un terzo dei pazienti tenda a sviluppare eventi avversi correlati al trattamento antitubercolare, in particolar modo epatotossicità, disturbi gastrointestinali e manifestazioni cutanee. Gli eventi avversi gravi e le interruzioni o modifiche del regime terapeutico sono avvenute nel 15-20% dei pazienti e tipicamente si sono presentate entro i primi trenta giorni di trattamento; ciò sottolinea come durante la fase intensiva della terapia antitubercolare una stretta sorveglianza laboratoriale e clinica siano fortemente raccomandate da parte dello staff medico, al fine di poter intercettare tali problematiche il più precocemente possibile. Delle quattro molecole componenti il piano terapeutico standard per il trattamento della tubercolosi, la pirazinamide è la principale responsabile dello sviluppo di eventi avversi.<sup>75 80</sup> Come è infatti emerso in uno studio condotto in Giappone da *Taniguchi et al.*, il gruppo di pazienti sottoposti ad un trattamento antitubercolare privo della pirazinamide ha portato ad una riduzione dello sviluppo di eventi avversi del 35% rispetto alla corte che assumeva la molecola.<sup>82</sup>

Ciò deve portare a ponderare l'utilizzo di una terapia priva della pirazinamide nei pazienti di età avanzata, come già sottolineato dalle linee guida americane,<sup>50</sup> a patto però che il tempo del trattamento venga esteso dai 6 mesi standard a 9 mesi; elemento che dunque deve farci considerare l'esecuzione di un'attenta analisi dei rapporti rischio - beneficio in questi pazienti quando posti dinanzi alla scelta di quali molecole adoperare nella nostra terapia.

Inoltre, i farmaci antitubercolari comportano una rilevante problematica nella gestione di quei pazienti sottoposti a polifarmacoterapia. È risaputo infatti come la

rifampicina, essendo un potente induttore di citocromi, possa portare a gravi interazioni con la farmacocinetica di molecole quali gli anticoagulanti, i corticosteroidi e la digitale.<sup>112</sup> Analogamente l'isoniazide, in qualità d'inibitore dei citocromi, può portare all'accumulo di farmaci comunemente usati nel soggetto geriatrico come benzodiazepine, antidepressivi ed antiepilettici.<sup>113</sup>

La mortalità nel paziente anziano affetto da tubercolosi si attesta intorno al 20%, e la maggior parte dei decessi tende ad avvenire nei primi mesi di trattamento, enfatizzando nuovamente la maggiore vulnerabilità del soggetto senile durante la fase iniziale della terapia.

In quanto ai fattori di rischio, l'età avanzata si dimostra essere il principale elemento correlato sia ad un maggior rischio di sviluppo di eventi avversi che ad un'aumentata mortalità. Un elemento peculiare emerso dal nostro studio è rappresentato dalla vasculopatia periferica come importante predittore di prognosi sfavorevole. Questo risultato, sebbene supportato da evidenze sperimentali e cliniche che dimostrano il potenziale nesso fisiopatologico tra la tubercolosi e tutti quei processi flogistici tipici dell'anziano definiti al giorno d'oggi come "*inflammaging*",<sup>15</sup> non ha ancora dei riscontri significativi nella letteratura scientifica odierna. Studi futuri dovranno prefissarsi l'obiettivo di dirimere questo dubbio, al fine di comprendere veramente il ruolo che questa condizione riveste nella fisiopatologia della tubercolosi e nella prognosi del paziente senile.

Per quanto riguarda gli sviluppi futuri degli studi da noi svolti, il progetto GERIA TB punta ad espandersi inserendo nuovi centri italiani, al fine di ottenere una coorte più numerosa ed una maggior quantità di dati; mentre la review sistematica che abbiamo svolto ed ultimato ha come obiettivo quello di divenire una metanalisi, consentendo di delineare in maniera più chiara il comportamento complessivo degli outcome da noi analizzati.

In conclusione, la tubercolosi nell'anziano rimane una condizione caratterizzata dall'elevata complessità e dalla mortalità rilevante. Una diagnosi precoce, lo stretto monitoraggio del paziente mirato ad intercettare tossicità farmacologiche ed una gestione accurata delle comorbidità del soggetto, sono essenziali al fine di migliorare gli outcome di questa popolazione tanto fragile quanto in costante crescita.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Global tuberculosis report 2024. Accessed March 25, 2026. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240101531>
2. Global tuberculosis report 2025. Accessed March 25, 2026. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240116924>
3. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2024 - 2022 data. March 21, 2024. Accessed March 27, 2026. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2024-2022-data>
4. La Placa M. *Principi Di Microbiologia Medica*. XIV. Esculapio; 2014.
5. Moroni M. *Malattie Infettive*. VIII. EDRA Masson; 2014.
6. van Leth F, van der Werf MJ, Borgdorff MW. Prevalence of tuberculous infection and incidence of tuberculosis: a re-assessment of the Styblo rule. *Bull World Health Organ*. 2008;86(1):20-26. doi:10.2471/blt.06.037804
7. Ageing and health. Accessed March 31, 2026. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
8. World Social Report 2023: Leaving No One Behind In An Ageing World | DESA Publications. January 12, 2023. Accessed March 31, 2026. <https://desapublications.un.org/publications/world-social-report-2023-leaving-no-one-behind-ageing-world>
9. Rapporto annuale 2024 – La situazione del Paese – Istat. Accessed March 31, 2026. <https://www.istat.it/produzione-editoriale/rapporto-annuale-2024-la-situazione-del-paese-2/>
10. Rajagopalan S. Tuberculosis and aging: a global health problem. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2001;33(7):1034-1039. doi:10.1086/322671
11. Wang L, Zhang H, Ruan Y, et al. Tuberculosis prevalence in China, 1990-2010; a longitudinal analysis of national survey data. *Lancet*. 2014;383(9934):2057-2064. doi:10.1016/S0140-6736(13)62639-2
12. Mori T, Leung CC. Tuberculosis in the global aging population. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24(3):751-768. doi:10.1016/j.idc.2010.04.011
13. Negin J, Abimbola S, Marais BJ. Tuberculosis among older adults--time to take notice. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2015;32:135-137. doi:10.1016/j.ijid.2014.11.018
14. Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, Dorshkind K. Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *J Clin Invest*. 2013;123(3):958-965. doi:10.1172/JCI64096

15. Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev.* 2007;128(1):92-105. doi:10.1016/j.mad.2006.11.016
16. Meyer KC, Ershler W, Rosenthal NS, Lu XG, Peterson K. Immune dysregulation in the aging human lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(3):1072-1079. doi:10.1164/ajrccm.153.3.8630547
17. Ter Horst R, Jaeger M, Smeekens SP, et al. Host and Environmental Factors Influencing Individual Human Cytokine Responses. *Cell.* 2016;167(4):1111-1124.e13. doi:10.1016/j.cell.2016.10.018
18. Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(2):112-124. doi:10.1016/S1473-3099(04)00931-4
19. Di Gennaro F, Vittozzi P, Gualano G, et al. Active Pulmonary Tuberculosis in Elderly Patients: A 2016-2019 Retrospective Analysis from an Italian Referral Hospital. *Antibiotics.* 2020;9(8):489. doi:10.3390/antibiotics9080489
20. Guthmann JP, Léon L, Antoine D, Lévy-Bruhl D. Tuberculosis treatment outcomes of notified cases: trends and determinants of potential unfavourable outcome, France, 2008 to 2014. *Eurosurveillance.* 2020;25(4):1900191. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.1900191
21. Wu IL, Chitnis AS, Jaganath D. A narrative review of tuberculosis in the United States among persons aged 65 years and older. *J Clin Tuberc Mycobact Dis.* 2022;28:100321. doi:10.1016/j.jctube.2022.100321
22. Davies PD. Tuberculosis in the elderly. *J Antimicrob Chemother.* 1994;34 Suppl A:93-100. doi:10.1093/jac/34.suppl\_a.93
23. Zhou Y, Wang F, Chen S, et al. The asymptomatic tuberculosis proportion among the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2024;24(1):3551. doi:10.1186/s12889-024-21019-1
24. MacGee W. The frequency of unsuspected tuberculosis found post-mortem in a geriatric population. *Z Gerontol.* 1989;22(6):311-314.
25. Abbara A, Collin SM, Kon OM, et al. Time to diagnosis of tuberculosis is greater in older patients: a retrospective cohort review. *ERJ Open Res.* 2019;5(4):00228-02018. doi:10.1183/23120541.00228-2018
26. Hatipoğlu ON, Osma E, Manisali M, et al. High resolution computed tomographic findings in pulmonary tuberculosis. *Thorax.* 1996;51(4):397-402. doi:10.1136/thx.51.4.397
27. Bommart S, Charriot J, Nagot N, et al. Differentiating between active and latent tuberculosis with chest computed tomography. *Diagn Interv Imaging.* 2021;102(10):605-610. doi:10.1016/j.diii.2021.05.011

28. Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2007;27(5):1255-1273. doi:10.1148/rg.275065176
29. Nachiappan AC, Rahbar K, Shi X, et al. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2017;37(1):52-72. doi:10.1148/rg.2017160032
30. Leung AN. Pulmonary tuberculosis: the essentials. *Radiology.* 1999;210(2):307-322. doi:10.1148/radiology.210.2.r99ja34307
31. Rajaram M, Malik A, Mohanty Mohapatra M, et al. Comparison of Clinical, Radiological and Laboratory Parameters Between Elderly and Young Patient With Newly Diagnosed Smear Positive Pulmonary Tuberculosis: A Hospital-Based Cross Sectional Study. *Cureus.* 2020;12(5):e8319. doi:10.7759/cureus.8319
32. Lee JH, Han DH, Song JW, Chung HS. Diagnostic and therapeutic problems of pulmonary tuberculosis in elderly patients. *J Korean Med Sci.* 2005;20(5):784-789. doi:10.3346/jkms.2005.20.5.784
33. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):e1-e33. doi:10.1093/cid/ciw694
34. Jereb JA. *CDC Yellow Book.* 2025.
35. Murray PR, Elmore C, Krogstad DJ. The acid-fast stain: a specific and predictive test for mycobacterial disease. *Ann Intern Med.* 1980;92(4):512-513. doi:10.7326/0003-4819-92-4-512
36. de Figueiredo IR, Ferrão JB, Dias S, et al. Tuberculosis infection in the elderly versus in the young adult. *J Gerontol Geriatr.* 2022;70(3):187-191. doi:10.36150/2499-6564-N469
37. Shah NS, Cavanaugh JS, Pratt R, et al. Epidemiology of smear-negative pulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2008. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2012;16(9):1234-1240. doi:10.5588/ijtld.11.0794
38. Alvarez S, Shell C, Berk SL. Pulmonary tuberculosis in elderly men. *Am J Med.* 1987;82(3 Spec No):602-606. doi:10.1016/0002-9343(87)90106-9
39. Horne DJ, Zifodya JS, Shapiro AE, et al. Xpert MTB/RIF Ultra assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and adolescents - Horne, DJ - 2025 | Cochrane Library. Accessed April 13, 2026. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009593.pub6/full>

40. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis. Accessed April 13, 2026. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240107984>
41. Arora VK, Chopra KK. Geriatric TB: Needs focussed attention under RNTCP. *Indian J Tuberc.* 2019;66(4):516-519. doi:10.1016/j.ijtb.2019.11.004
42. Fujimoto S, Saito K, Matsubayashi S, et al. Clinical utility of thoracoscopy in elderly tuberculous pleurisy patients under local anesthesia. *J Infect Chemother Off Jpn Soc Chemother.* 2021;27(1):40-44. doi:10.1016/j.jiac.2020.08.008
43. Rai S, Thomas WM. Diagnosis of abdominal tuberculosis: the importance of laparoscopy. *J R Soc Med.* 2003;96(12):586-588. doi:10.1177/014107680309601204
44. Medrano BA, Lee M, Gemeinhardt G, Rodríguez-Herrera JE, García-Viveros M, Restrepo BI. Tuberculosis presentation and outcomes in older Hispanic adults from Tamaulipas, Mexico. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(41):e35458. doi:10.1097/MD.00000000000035458
45. Hussein MT, Yousef LM, Abusedera MA. Pattern of pulmonary tuberculosis in elderly patients in Sohag Governorate: Hospital based study. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2013;62(2):269-274. doi:10.1016/j.ejcdt.2013.05.001
46. Dorman SE, Schumacher SG, Alland D, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):76-84. doi:10.1016/S1473-3099(17)30691-6
47. Yang X, Che N, Duan H, et al. Cell-free Mycobacterium tuberculosis DNA test in pleural effusion for tuberculous pleurisy: a diagnostic accuracy study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;26(8):1089.e1-1089.e6. doi:10.1016/j.cmi.2019.11.026
48. Li X, Du W, Wang Y, et al. Rapid Diagnosis of Tuberculosis Meningitis by Detecting Mycobacterium tuberculosis Cell-Free DNA in Cerebrospinal Fluid. *Am J Clin Pathol.* 2020;153(1):126-130. doi:10.1093/ajcp/aaqz135
49. Zhu N, Zhou D, Li S. Diagnostic Accuracy of Metagenomic Next-Generation Sequencing in Sputum-Scarce or Smear-Negative Cases with Suspected Pulmonary Tuberculosis. *BioMed Res Int.* 2021;2021:9970817. doi:10.1155/2021/9970817
50. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016;63(7):e147-e195. doi:10.1093/cid/ciw376

51. Saukkonen JJ, Duarte R, Munsiff SS, et al. Updates on the Treatment of Drug-Susceptible and Drug-Resistant Tuberculosis: An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 211(1):15-33. doi:10.1164/rccm.202410-2096ST
52. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(4):796-807. doi:10.1111/bcp.12596
53. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem.* 2010;17(6):571-584. doi:10.2174/092986710790416326
54. Krishnaswami A, Steinman MA, Goyal P, et al. Deprescribing in Older Adults With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(20):2584-2595. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.467
55. Cahir C, Curran C, Walsh C, et al. Adverse drug reactions in an ageing Population (ADAPT) study: Prevalence and risk factors associated with adverse drug reaction-related hospital admissions in older patients. *Front Pharmacol.* 2022;13:1029067. doi:10.3389/fphar.2022.1029067
56. Budnitz DS, Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Lind JN, Pollock DA. US Emergency Department Visits Attributed to Medication Harms, 2017-2019. *JAMA.* 2021;326(13):1299-1309. doi:10.1001/jama.2021.13844
57. Hussein MT, Yousef LM, Abusedera MA. Pattern of pulmonary tuberculosis in elderly patients in Sohag Governorate: Hospital based study. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2013;62(2):269-274. doi:10.1016/j.ejcdt.2013.05.001
58. de Figueiredo IR, Ferrão JB, Dias S, et al. Tuberculosis infection in the elderly versus in the young adult. *J Gerontol Geriatr.* 2022;70(3):187-191. doi:10.36150/2499-6564-N469
59. Wu IL, Chen J, Shiau R, Chitnis AS, Jaganath D. Tuberculosis Disease Among Adults Aged 65 Years and Older: Alameda County, California, 2016-2019. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(11):ofac575. doi:10.1093/ofid/ofac575
60. Caraux-Paz P, Diamantis S, de Wazières B, Gallien S. Tuberculosis in the Elderly. *J Clin Med.* 2021;10(24):5888. doi:10.3390/jcm10245888
61. Choi H, Park HA, Hyun IG, et al. Incidence and outcomes of adverse drug reactions to first-line anti-tuberculosis drugs and their effects on the quality of life: A multicenter prospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022;31(11):1153-1163. doi:10.1002/pds.5513
62. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(8):935-952. doi:10.1164/rccm.200510-1666ST

63. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Lau TY, Tam CM. Hepatotoxicity of pyrazinamide: cohort and case-control analyses. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(12):1391-1396. doi:10.1164/rccm.200802-355OC
64. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(11):1472-1477. doi:10.1164/rccm.200206-626OC
65. Alsultan A, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs*. 2014;74(8):839-854. doi:10.1007/s40265-014-0222-8
66. Desta Z, Soukhova NV, Flockhart DA. Inhibition of cytochrome P450 (CYP450) isoforms by isoniazid: potent inhibition of CYP2C19 and CYP3A. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(2):382-392. doi:10.1128/AAC.45.2.382-392.2001
67. Odone A, Roberts B, Dara M, van den Boom M, Kluge H, McKee M. People- and patient-centred care for tuberculosis: models of care for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2018;22(2):133-138. doi:10.5588/ijtld.17.0608
68. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment and care. Accessed April 28, 2026. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240107243>
69. Marchese V, Rossi L, Formenti B, et al. Tuberculosis trend among native and foreign-born people over a 17 year period (2004–2020) in a large province in Northern Italy. *Sci Rep*. 2021;11(1):23394. doi:10.1038/s41598-021-02540-4
70. Khan MA, Kovnat DM, Bachus B, Whitcomb ME, Brody JS, Snider GL. Clinical and roentgenographic spectrum of pulmonary tuberculosis in the adult. *Am J Med*. 1977;62(1):31-38. doi:10.1016/0002-9343(77)90346-1
71. Zhou F, Sun Q, Huang S, Li J, Chen Y, Feng H. Trends and delays in pulmonary tuberculosis diagnosis among elderly patients ( $\geq 60$  Years) in Southern China: a 13-year surveillance data analysis (2010-2022). *BMC Public Health*. 2025;25(1):1854. doi:10.1186/s12889-025-23031-5
72. Lee CH, Wang JY, Lin HC, et al. Treatment delay and fatal outcomes of pulmonary tuberculosis in advanced age: a retrospective nationwide cohort study. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):449. doi:10.1186/s12879-017-2554-y
73. Alavi SM, Bakhtyarinia P, Hematnia F, Albagi A. Clinical and Radiographic Manifestations and Treatment Outcome of Pulmonary Tuberculosis in the Elderly in Khuzestan, Southwest Iran. *Tanaffos*. 2014;13(4):14-19.
74. Pratt RH, Winston CA, Kammerer JS, Armstrong LR. Tuberculosis in Older Adults in the United States, 1993–2008. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(5):851-857. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03369.x

75. Zhu L, Xu Y, Chen T, Lin D, Lin Q. Adverse Reactions and Clinical Outcomes of First-line Antituberculosis Drugs in Elderly Patients with Tuberculosis. *Niger J Clin Pract.* 2025;28(11):1305-1313. doi:10.4103/njcp.njcp\_745\_24
76. Yoon JY, Kim TO, Kim JS, et al. Impact of pyrazinamide usage on serious adverse events in elderly tuberculosis patients: A multicenter cohort study. *PloS One.* 2024;19(9):e0309902. doi:10.1371/journal.pone.0309902
77. Sesma Sánchez P, Álvarez Díaz H, Mariño Callejo AI, Vilariño Maneiro L, García Rodríguez JF, Lorenzo García V. Incidence and characteristics of tuberculosis in the elderly. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(S 3). Accessed May 10, 2026. <https://runa.sergas.gal/xmlui/handle/20.500.11940/704>
78. van Arkel C, Storms I, Kurver L, et al. Elderly patients with tuberculosis in a low-incidence country – Clinical characteristics, inflammation and outcome. *J Infect.* 2024;89(2):106200. doi:10.1016/j.jinf.2024.106200
79. Leung CC, Yew WW, Chan CK, et al. Tuberculosis in older people: a retrospective and comparative study from Hong Kong. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(7):1219-1226. doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50308.x
80. Yagi M, Shindo Y, Mutoh Y, et al. Factors associated with adverse drug reactions or death in very elderly hospitalized patients with pulmonary tuberculosis. *Sci Rep.* 2023;13:6826. doi:10.1038/s41598-023-33967-6
81. Kwon BS, Kim Y, Lee SH, et al. The high incidence of severe adverse events due to pyrazinamide in elderly patients with tuberculosis. *PloS One.* 2020;15(7):e0236109. doi:10.1371/journal.pone.0236109
82. Taniguchi J, Jo T, Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Safety of pyrazinamide in elderly patients with tuberculosis in Japan: A nationwide cohort study. *Respirology.* 2024;29(10):905-913. doi:10.1111/resp.14753
83. Liu H, Zou L, Yu J, et al. Treatment outcomes and associated influencing factors among elderly patients with rifampicin-resistant tuberculosis: a multicenter, retrospective, cohort study in China. *BMC Infect Dis.* 2025;25(1):1086. doi:10.1186/s12879-025-11491-4
84. Hase I, Toren KG, Hirano H, et al. Pulmonary Tuberculosis in Older Adults: Increased Mortality Related to Tuberculosis Within Two Months of Treatment Initiation. *Drugs Aging.* 2021;38(9):807-815. doi:10.1007/s40266-021-00880-4
85. Medrano BA, Lee M, Gemeinhardt G, Yamba L, Restrepo BI. High all-cause mortality and increasing proportion of older adults with tuberculosis in Texas, 2008-2020. *Epidemiol Infect.* 2024;152:e82. doi:10.1017/S0950268824000669
86. Gardner Toren K, Spitters C, Pecha M, Bhattarai S, Horne DJ, Narita M. Tuberculosis in Older Adults: Seattle and King County, Washington. *Clin*

*Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020;70(6):1202-1207.  
doi:10.1093/cid/ciz306

87. Trigui M, Ben Ayed H, Koubaa M, et al. Tuberculosis in elderly: Epidemiological profile, prognosis factors and chronological trends in Southern Tunisia, 1995–2016. *J Infect Prev.* 2022;23(6):255-262.  
doi:10.1177/17571774221127540
88. Holden IK, Lillebaek T, Andersen PH, Wejse C, Johansen IS. Characteristics and predictors for tuberculosis related mortality in Denmark from 2009 through 2014: A retrospective cohort study. *PLOS ONE.* 2020;15(6):e0231821. doi:10.1371/journal.pone.0231821
89. Cerrato E, D’Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, et al. Acute coronary syndrome in HIV patients: from pathophysiology to clinical practice. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2012;2(1):50-55. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2012.02.06
90. Roed T, Lebech AM, Kjaer A, Weis N. Hepatitis C virus infection and risk of coronary artery disease: a systematic review of the literature. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2012;32(6):421-430. doi:10.1111/j.1475-097X.2012.01152.x
91. Bloemenkamp DGM, van den Bosch MAAJ, Mali WPTM, et al. Novel risk factors for peripheral arterial disease in young women. *Am J Med.* 2002;113(6):462-467. doi:10.1016/s0002-9343(02)01258-5
92. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015;116(9):1509-1526. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303849
93. Wang SH, Chien WC, Chung CH, et al. Tuberculosis increases the risk of peripheral arterial disease: A nationwide population-based study. *Respirology.* 2017;22(8):1670-1676. doi:10.1111/resp.13117
94. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
95. Farrugia BB. Tuberculosis in Malta: comparisons between the young and elderly in a low incidence country.
96. Patra S, Lukhmana S, Tayler Smith K, et al. Profile and treatment outcomes of elderly patients with tuberculosis in Delhi, India: implications for their management. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2013;107(12):763-768.  
doi:10.1093/trstmh/trt094
97. Tagaro M, Harries AD, Kool B, et al. Tuberculosis case burden and treatment outcomes in children, adults and older adults, Vanuatu, 2007–2011. *Public Health Action.* 2014;4(Suppl 1):S14-S18. doi:10.5588/pha.13.0074
98. Oshi DC, Oshi SN, Alobu I, Ukwaja KN. Profile and treatment outcomes of tuberculosis in the elderly in southeastern Nigeria, 2011-2012. *PloS One.* 2014;9(11):e111910. doi:10.1371/journal.pone.0111910

99. Yen YF, Feng JY, Pan SW, Chuang PH, Su VYF, Su WJ. Determinants of mortality in elderly patients with tuberculosis: a population-based follow-up study. *Epidemiol Infect.* 2017;145(7):1374-1381. doi:10.1017/S0950268817000152
100. Tseng-Yu Huang, Rong-Luh Lin, Wei-Sheng Wang. Abscess Formation is More Frequent in Elderly Individuals with Osteoarticular Tuberculosis. *Int J Gerontol.* 2019;13(4). doi:10.6890/IJGE.201912\_13(4).0018
101. Somsong W, Lawpoolsri S, Kasetjaroen Y, Manosuthi W, Kaewkungwal J. Treatment outcomes for elderly patients in Thailand with pulmonary tuberculosis. *Asian Biomed.* 2019;12(2):75-82. doi:10.1515/abm-2019-0004
102. Rahman N, Yadav R, Sethi S, et al. Clinical spectrum and outcomes of geriatric tuberculosis emergencies in North India. *Turk J Emerg Med.* 2021;21(3):91-97. doi:10.4103/2452-2473.320800
103. Murali S, Krishnamoorthy Y, Knudsen S, et al. Comparison of profile and treatment outcomes between elderly and non-elderly tuberculosis patients in Puducherry and Tamil Nadu, South India. *PloS One.* 2021;16(8):e0256773. doi:10.1371/journal.pone.0256773
104. Nakamura Y, Yamasue M, Komiya K, Takikawa S, Hiramatsu K, Kadota JI. Association between sputum conversion and in-hospital mortality in elderly patients with pulmonary tuberculosis: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):339. doi:10.1186/s12879-022-07334-1
105. Lisson Y, Lal A, Marais BJ, Glynn-Robinson A. Tuberculosis in elderly Australians: a 10-year retrospective review. *West Pac Surveill Response J WPSAR.* 2024;15(1):1-10. doi:10.5365/wpsar.2024.15.1.1040
106. Dhamotharaswamy K, Selvaraj H, Chidambaram K, et al. An impactful prospective study on pulmonary tuberculosis in geriatric populations besides its clinical outcomes and implications in the Indian subcontinent. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2024;28(1):269-277. doi:10.26355/eurrev\_202401\_34913
107. Clinical Features of Pulmonary Tuberculosis in Young and Elderly Men. Accessed May 31, 2026. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine1962/28/3/28\\_3\\_341/\\_article/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine1962/28/3/28_3_341/_article/-char/ja)
108. Velayutham BRV, Nair D, Chandrasekaran V, et al. Profile and response to anti-tuberculosis treatment among elderly tuberculosis patients treated under the TB Control programme in South India. *PloS One.* 2014;9(3):e88045. doi:10.1371/journal.pone.0088045
109. Ma L, Fan H. Key Factors Influencing Liver Function Injury in Elderly Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis Complicated by Diabetes after Antituberculosis Treatment. *Am J Trop Med Hyg.* 2025;112(1):135-142. doi:10.4269/ajtmh.24-0248

110. García-Goez JF, Vélez JD, Mora BL, et al. Tuberculosis in elderly patients in the city of Cali, Colombia: a hospital-based cohort study. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. 2020;46(5):e20200072. doi:10.36416/1806-3756/e20200072
111. Hagiwara E, Suido Y, Asaoka M, et al. Safety of pyrazinamide-including regimen in late elderly patients with pulmonary tuberculosis: A prospective randomized open-label study. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2019;25(12):1026-1030. doi:10.1016/j.jiac.2019.05.030
112. Baciewicz AM, Self TH. Rifampin drug interactions. *Arch Intern Med*. 1984;144(8):1667-1671. doi:10.1001/archinte.144.8.1667
113. Baciewicz AM, Self TH. Isoniazid interactions. *South Med J*. 1985;78(6):714-718. doi:10.1097/00007611-198506000-00025

## RINGRAZIAMENTI

*Prima di passare ai ringraziamenti personali, ci tengo ad esprimere la mia più sincera riconoscenza nei confronti di coloro che mi hanno aiutato nella realizzazione di questa tesi, in particolare la Dott.ssa Chiara Sepulcri, il Dott. Lorenzo Crupi ed il Prof. Matteo Bassetti.*

*La pagina che segue è sicuramente la più difficile da scrivere per me, perché se tanto mi viene facile e piacevole discutere di malattie infettive, altrettanto mi risulta difficile e complesso parlare di emozioni.*

*Ringrazio mio padre e tutta la mia famiglia, per il sostegno costante e la fiducia che hanno riposto in me.*

*Ringrazio te Zio Nardo, un uomo che mi ha saputo trasmettere una passione incondizionata per la medicina: spero un giorno di potermi definire un grande medico come sei stato tu.*

*Ringrazio mia madre, pilastro centrale della mia vita, la cui presenza per me è sempre stata porto franco: grazie Bodo, perché senza di te io ora non sarei qui.*

*Ringrazio zia Anna, una mamma oltre la mamma, una spalla su cui appoggiarmi e punto di riferimento in qualsiasi momento del mio percorso.*

*Ringrazio lo zio Sebìo e lo zio Graziano, per il loro supporto e il loro affetto costante, per avermi sempre dato consigli e lezioni anche quando pensavo non fossero necessarie.*

*Ringrazio i miei amici di Alleanza: Pit, Pasto, Annina, Giova, Titta, Raffa, Frenz, Dede, Allen, perché mi avete insegnato cosa vuol dire vivere la vita e mi avete sempre spinto ad uscire dal mio guscio, sebbene con risultati alterni... Siete la mia seconda famiglia e di questo ve ne sarò sempre grato.*

*Ringrazio i ragazzi e le ragazze di Vladimiro, con cui ho condiviso buona parte di questo percorso e che mi hanno sostenuto. In particolare, ringrazio Alby, Pato, Dani, Sandra e Gio, con cui ho condiviso gioie e dolori e che mi hanno regalato un bagaglio di emozioni e ricordi che porterò sempre con me.*

*Un ringraziamento speciale e sincero anche ai maestri di Finale: Dionisio, Ciccio e soprattutto Billo, che mi hanno trasmesso valori ed una mentalità senza i quali non avrei mai potuto compiere tutto questo.*

*Ringrazio Matteo, non solo un compagno di viaggio, ma anche un carissimo amico.*

*Ringrazio Alessia Ferri, con cui ho trascorso intere giornate di studio: con te sono stato in trincea sei anni ed ora possiamo finalmente dire che abbiamo vinto la battaglia.*

*Infine, non posso dimenticarmi di voi due, Dudu e Tommy, siete stati la cosa migliore che potesse capitarmi, e per quanto in questi anni ci siano stati delle volte in cui vi avrei voluto appendere al muro (meritatamente), non per un singolo istante ho desiderato che qualcosa cambiasse. Mi avete reso una persona migliore ed i momenti che ho vissuto con voi rimarranno per sempre stampati nella mia anima. Anche se non di sangue, io sento di avere tutto il diritto di potervi chiamare miei fratelli.*

*Ancora una volta vi ringrazio tutti, perché ciascuno di voi mi ha lasciato qualcosa nell'animo, che mi ha permesso di essere ciò che sono oggi, grazie.*

*Ci vediamo dall'altra parte,*

*Andrea*