



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA  
FACOLTA' DI SCIENZE STATISTICHE

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN  
STATISTICA E TECNOLOGIE INFORMATICHE

Tesi di Laurea

RISCHIO DI MALATTIE INFETTIVE IN UNA COORTE DI SOGGETTI IN TRATTAMENTO  
CON FARMACI ANTIDEPRESSIVI

Relatore: Prof. Simonato Lorenzo

Laureando: Zulian Francesco  
Matricola: 555685-STI

ANNO ACCADEMICO 2008-2009



## INDICE

Introduzione.....	pag. 3
Materiali e metodi.....	pag. 14
Risultati.....	pag. 28
Conclusioni.....	pag. 36

# Capitolo 1

## INTRODUZIONE

### 1.1 Stress

Stress è una parola molto utilizzata al giorno d'oggi, ma il suo vero significato è probabilmente sconosciuto ai più. A questa parola spesso viene data accezione negativa, quando in realtà lo stress di per sé non è né positivo né negativo, quello che può essere di tipo positivo o negativo è la reazione dell'organismo che viene stressato. In poche parole, una definizione rigorosa di stress è quella che lo identifica come una sindrome di adattamento a degli stressors (sollecitazioni). Può essere fisiologica, ma può avere anche dei risvolti patologici<sup>1</sup>. In pratica utilizzando la definizione di Selye (neuroendocrinologo che ha contribuito molto attivamente allo studio di questa "sindrome") lo stress è una risposta biologica aspecifica dell'organismo a uno stimolo (Selye H., 1978).

Questa risposta biologica aspecifica è stata definita dallo studioso come una "sindrome generale di adattamento" la quale è organizzata in tre fasi successive:

- **fase di allarme** durante la quale si ha una reazione di "stress acuto" in cui vengono mobilitate le difese dell'organismo;
- **fase di resistenza** in cui l'organismo è impegnato a fronteggiare l'evento stressante;
- **fase di esaurimento** che subentra quando l'esposizione all'evento stressante si protrae in modo abnorme e l'organismo non può mantenere oltre lo stato di resistenza. In questa fase si producono nell'organismo patologie difficilmente reversibili e, nei casi estremi, la morte.

Questa sindrome di adattamento è definita generale perché comprende tutto l'organismo, e diventa una patologia quando la risposta fisiologica agli stressori diventa troppo intensa, ripetuta o anomala. In questi casi le energie per far fronte allo stressore vengono a diminuire sempre più e la suscettibilità alla malattia diventa più elevata.

Gli stimoli che possono indurre reazioni somatiche simili a quelle considerate da Selye non sono solo di tipo biologico o fisico, possono essere anche stimoli emotivi o psicosociali.

---

<sup>1</sup> Cfr. Wikipedia

L'emozione, quindi, risulta avere un ruolo chiave tra stimolo psichico e risposta somatica. Inoltre è stato dimostrato che la reazione di stress non coinvolge solo gli ormoni dell'asse ormonale che mette in comunicazione le strutture limbiche, l'ipotalamo, e l'ipofisi, con il surrene (asse ipotalamo-ipofisi-surrene) ma consiste in una risposta multi-ormonale necessaria all'organismo per favorire la sua stessa sopravvivenza attraverso un miglior adattamento alle particolari condizioni che si vengono a creare. E' importante evidenziare che individui diversi reagiscono allo stimolo stressante in maniera differente, questo fa pensare che lo stimolo venga elaborato dal sistema nervoso centrale e quindi successivamente acquisisca un'identificazione emozionale che appunto varia tra gli individui a seconda della valutazione personale. Un'eccezione a questa "regola" è data dagli stimoli di entità oggettiva, tali stimoli son prodotti da eventi di significato oggettivamente rilevante (ad esempio i terremoti) i quali producono circa la stessa reazione su qualsiasi individuo. In generale, perciò, maggiore è la gravità oggettiva della situazione e minore è il peso che riveste la valutazione personale, questo è di certo dovuto al fatto che se si è di fronte ad una minaccia per la propria sopravvivenza, la variabilità dei processi di valutazione personale si annulla.

Lo stress, quindi, è una risposta dell'organismo ad ogni richiesta fatta su di esso, può manifestarsi sia a livello fisiologico che comportamentale ed è mediata dall'attivazione emozionale indotta da una valutazione cognitiva del significato dello stimolo. Questa risposta può assumere un significato patogeno quando è prodotta in modo troppo intenso, per lunghi periodi di tempo o quando è ostacolata nel suo regolare svolgimento. E' importante infine notare che eventi stressanti sono stimoli che nell'uomo possono determinare una reazione depressiva.

## **1.2 Depressione**

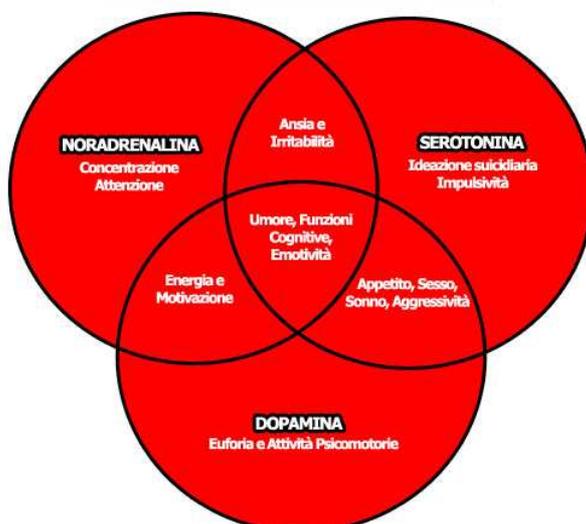
La depressione è una patologia dell'umore caratterizzata da un insieme di sintomi cognitivi, comportamentali, somatici ed affettivi che, nel loro insieme, sono in grado di diminuire in maniera da lieve a grave il tono dell'umore, compromettendo il "funzionamento" di una persona, nonché le sue abilità ad adattarsi alla vita sociale. La depressione non va quindi confusa, come spesso accade, con un semplice abbassamento dell'umore, essa va considerata come un vero e proprio insieme di sintomi più o meno

complessi che alterano emotivamente e fisicamente un individuo (Galeazzi A., Meazzini P., 2004).

I disturbi dell'umore, tra i quali è presente anche la depressione, sono tra i disturbi psichiatrici più frequenti nella popolazione. Esistono diversi tipi di depressione, quella che assume la forma di un singolo episodio transitorio è identificata come *episodio depressivo*, se invece si presentano eventi ripetuti, allora diventa un vero e proprio disturbo e si parlerà quindi di *disturbo depressivo*. L'episodio o il disturbo depressivo è a sua volta caratterizzato da una maggiore o minore gravità. Quando i sintomi sono tali da compromettere l'adattamento sociale della persona si parlerà di *disturbo depressivo maggiore*, in modo da distinguerlo da depressioni minori che solitamente non hanno gravi riflessi nella vita sociale dell'individuo e spesso sono normali reazioni ad eventi luttuosi. Il disturbo depressivo maggiore, purtroppo però è anche uno dei più diffusi tra la popolazione generale. Questa patologia inoltre è più diffusa tra le classi economiche meno agiate ed è circa due volte più frequente nella popolazione di sesso femminile (Davidson G.C. et al. 2000).

La depressione non ha una sola causa scatenante, possono contribuire fattori di vario tipo, oltre a quelli psicologici, per esempio i fattori ambientali o quelli biologici. Trattandosi di una patologia che colpisce la mente, al suo sviluppo prendono parte alcuni neurotrasmettitori, quelli identificati dagli studiosi come maggiormente coinvolti nell'evoluzione della patologia sono: Noradrenalina, serotonina e dopamina (Figura1), se in uno di questi si verifica uno squilibrio chimico è possibile che ne risulti uno stato depressivo.

**Figura 1 Neurotrasmettitori coinvolti nella depressione**



I farmaci antidepressivi, metodo più utilizzato per la cura di questa patologia, agiscono proprio su questi neurotrasmettitori cercando di riattivarli o di aumentarne la sensibilità. E' interessante notare che per la depressione è stata identificata anche una certa predisposizione genetica, e quindi un'ereditarietà, sebbene non tutti coloro che sono predisposti poi effettivamente ne diventano affetti.

Il disturbo depressivo viene comunemente suddiviso in tre sottocategorie:

- Il disturbo depressivo maggiore, caratterizzato da uno o più episodi depressivi maggiori (umore depresso e perdita di interesse) per almeno due settimane più altri quattro sintomi depressivi.
- Il disturbo distimico, caratterizzato dalla presenza quasi giornaliera di umore depresso per almeno due anni più altri sintomi depressivi che però non sono riconducibili ad un disturbo depressivo maggiore.
- Il disturbo depressivo non altrimenti identificato, che serve ad identificare quei disturbi con manifestazioni depressive che non rientrano nelle categorie specifiche previste dal *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-IV)*.

### 1.3 Trattamenti della depressione

Una volta identificata, la depressione si cura con diversi approcci, sia di tipo somatico che psicoterapici. Il tipo di trattamento viene deciso in base a diversi fattori, ad esempio la gravità della patologia, l'abuso e dipendenza da sostanze stupefacenti, la presenza di anamnesi familiare<sup>2</sup> positiva per disturbi dell'umore oppure la comorbidità con malattie organiche.

L'approccio farmacologico è di sicuro il più utilizzato tra i trattamenti somatici, questo si divide in tre fasi:

- **fase iniziale o acuta:** della durata di 6-12 settimane corrispondente all'effetto terapeutico dell'antidepressivo con remissione (parziale o completa) della sintomatologia;

---

<sup>2</sup> In medicina, l'anamnesi è la raccolta dalla voce dei familiari del paziente (per esempio i genitori nel caso di un neonato o di un bambino), di tutte quelle informazioni, notizie e sensazioni che possono aiutare il medico a indirizzarsi verso una diagnosi.

- **fase di continuazione:** della durata di 4-9 mesi durante la quale la terapia viene mantenuta costante al fine di mantenere lo stato di remissione e di evitare la recidività;

- **fase di mantenimento:** della durata di uno o più anni. Soggetti con elevato rischio di recidività o quadri molto gravi di depressione hanno indicazioni per un trattamento a lungo termine.

Spesso (dal 50% all'80% dei casi) soggetti che hanno sofferto di un episodio depressivo maggiore possono presentare una certa recidività, questo rischio è massimo entro i primi sei mesi e mantiene un valore comunque alto entro il primo anno di cura. Per il trattamento farmacologico non esistono evidenze scientifiche che facciano preferire un farmaco ad un altro, la scelta del tipo di farmaco da prescrivere è spesso indirizzata dai possibili effetti collaterali provocati all'organismo dalla loro assunzione. Solitamente la terapia antidepressiva inizia ad essere efficace dopo 2-3 settimane e va prolungata finché i suoi effetti non si stabilizzano, inoltre conviene sempre aspettare che il paziente sia libero da sintomi depressivi per alcuni mesi prima di terminare il trattamento farmacologico. Quando un certo tipo di terapia farmacologica non porta gli effetti desiderati nel paziente, si procede con un'altra, finché non si raggiungono i risultati sperati. Essendo le tipologie di terapia diverse a seconda della forma depressiva del paziente, i farmaci antidepressivi utilizzati in tali terapie si dividono anch'essi in diverse categorie:

- **Triciclici**, questi sono di certo i farmaci più indicati per la cura della depressione, la loro somministrazione avviene per via orale o endovenosa;
- **Inibitori selettivi della ricaptazione<sup>3</sup> della serotonina (SSRI)**, la loro principale indicazione è la depressione di grado lieve o moderato, possiedono pochi effetti collaterali e per questo sono diventati abbastanza utilizzati oltre che dagli specialisti anche da medici generici. Molti studi evidenziano come questi farmaci abbiano la stessa efficacia dei Triciclici sebbene presentino meno controindicazioni. Questi farmaci sono molto usati anche per la cura dell'ansia e della bulimia;
- **Inibitori della monoaminossidasi (MAO)**, questi farmaci agiscono direttamente con i sistemi di enzimi presenti nei neurotrasmettitori implicati nell'evoluzione della depressione, cioè intervengono nella regolazione di

---

<sup>3</sup> processo mediante il quale il neurotrasmettitore che si trova nello spazio intersinaptico viene riassorbito a livello della membrana pre-sinaptica.

noradrenalina, serotonina e dopamina. Sono comunque considerati farmaci di seconda scelta per la cura dei disturbi depressivi, spesso sono usati nel trattamento di forme depressive atipiche;

- **Antidepressivi serotoninergici (SARI)**, farmaci che presentano effetti sedativi, utili per il trattamento dell'agitazione, dell'ostilità nell'anziano e dell'insonnia associata alla depressione;
- **Inibitori selettivi della ricaptazione noradrenalina (NARI)**, tali farmaci bloccano più specificamente la ricaptazione della noradrenalina senza agire su serotonina e dopamina, hanno circa la stessa azione terapeutica dei triciclici;
- **Inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI)**, agiscono selettivamente su serotonina e noradrenalina, hanno un'efficacia antidepressiva non inferiore a quella degli SSRI e una buona tollerabilità da parte dei pazienti;
- **Antidepressivi noradrenergici e serotoninergici (NaSSA)**, sono molecole che agiscono attraverso un'azione di blocco dei recettori di serotonina e noradrenalina, la loro struttura ne permette l'impiego anche in quadri depressivi maggiori.

A volte, per pazienti con risposta incompleta ad un singolo trattamento possono essere prescritte azioni combinate di più farmaci. Va inoltre considerato che esistono anche altri tipi di approccio oltre a quello farmacologico, come la terapia elettroconvulsiva, la fototerapia e la deprivazione da sonno, questi metodi sono comunque meno utilizzati nella cura di forme "classiche" di depressione, il loro utilizzo è spesso mirato verso i pazienti per i quali la terapia farmacologica non è indicata, per questo motivo tali metodologie non sono state considerate nello studio.

#### **1.4 Malattie infettive**

Una malattia infettiva è una malattia determinata da agenti patogeni che entrano in contatto con un individuo. Tali agenti causali possono essere batteri, virus, funghi o miceti, elminti, muffe e protozoi. La malattia è il risultato della complessa interazione tra il sistema immunitario e l'organismo estraneo. Affinché una malattia venga definita come infettiva, essa deve rispondere a determinati criteri epidemiologici. In primo luogo una malattia infettiva deve colpire indiscriminatamente entrambi i sessi. In secondo luogo deve rispondere alla legge di Farr, che afferma che le malattie infettive

si diffondono secondo un ritmo esponenziale<sup>4</sup>. Le malattie infettive sono da sempre parte integrante della storia dell'umanità. Sotto questo profilo, gli storici della medicina e della sanità dividono gli ultimi diecimila anni, dalla scoperta dell'agricoltura in avanti, in tre grandi epoche.

1. La prima, la più antica, è caratterizzata dalla comparsa sempre più massiccia, negli insediamenti primitivi, di animali da allevamento. Uomini e animali vivranno sotto lo stesso tetto per migliaia di anni. E' da questo stretto e prolungato rapporto, che d'altra parte è stato uno spettacolare volano per lo sviluppo della ricchezza e della civiltà, che si selezioneranno patogeni capaci di fare il "salto di specie", cioè di adattarsi a infettare le comunità umane.

Da questo momento in poi le epidemie non abbandoneranno più l'umanità.

2. La seconda fase è quella dell'incremento dei viaggi, degli incontri e purtroppo anche degli scontri, delle guerre. Le popolazioni si mischiano, e con loro si diffondono i fattori di contagio. L'esempio più celebre è quello della "peste di Atene", nel 430 a.C., che per il grande storico Tucidide veniva dall'Etiozia. Nei secoli successivi, lungo la Via della Seta, tra Roma e la Cina, assieme ai preziosi carichi, viaggiavano il vaiolo e il morbillo. Famose le epidemie del Medioevo, la peste bubbonica arrivò in Europa nel 1347, facendo stragi che si replicarono, anche se con intensità minori, nei successivi cinque secoli.
3. La terza fase inizia nell'età moderna, con Cristoforo Colombo. Una fase di disseminazione e di scambio di agenti infettivi tra le varie popolazioni del pianeta. La scoperta delle Americhe, com'è noto, distrusse letteralmente i nativi da Nord a Sud, che, oltre ad essere sterminati dai conquistatori spagnoli, si ammalarono e morirono di vaiolo e morbillo, malattie a loro sconosciute.

Nell'epoca attuale, le grandi epidemie, sotto varie forme, non ci hanno abbandonato. Miliardi di persone si trovano nell'incubo della malaria, della tubercolosi, dell'Aids. Ma anche l'epidemia ricorrente che più conosciamo e che fa meno paura, l'influenza, sta allarmando le autorità sanitarie internazionali.

Gli studi sulle relazioni tra stress/depressione e malattie, infettive in particolare, iniziano negli anni '50 e alternando esperienze su animali (topi perlopiù) ed esseri umani.

---

<sup>4</sup> Cfr. Wikipedia

## 1.5 Collegamento tra stress e malattie infettive

Lo stress è spesso sinonimo di elemento negativo. In realtà, lo stress, come detto precedentemente, non ha una natura positiva o negativa, esso porta delle sollecitazioni all'organismo stressato, e non tutto ciò che sollecita l'organismo è necessariamente dannoso per l'organismo stesso, ad esempio è risaputo che individui attivi rendono più di altri eccessivamente rilassati. Tuttavia, sollecitazioni eccessive o carenza di stimoli hanno effetti negativi sul rendimento e sullo stato di salute dell'individuo. Studi intrapresi nel corso degli ultimi due decenni hanno dimostrato l'evidenza che alterazioni del sistema immunitario vengono stimulate da eventi stressanti. Questi eventi, che possono andare dal banale problema quotidiano alla calamità naturale, possono provocare cambiamenti nello stato di salute di un individuo (Glaser et al., 2005). Lo stress, quindi, si può suddividere in due categorie, il cosiddetto stress positivo (o acuto) e lo stress negativo (cronico).

Lo stress positivo è caratterizzato da una serie di risposte biologiche e comportamentali integrate tra loro di intensità che di rado assumono livelli eccessivi e che comunque sono limitate nel tempo. Questa tipologia di stress ha un effetto di potenziamento delle difese immunitarie e quindi miglioramento della risposta dell'organismo ad eventi infettivi. Tutt'altro discorso per lo stress cronico, questa forma di stress viene contraddistinta da una permanenza delle condizioni di allerta del sistema immunitario anche in assenza di eventi stressanti, oppure dalla reazione sproporzionata dell'organismo ad eventi di lieve entità. In questo caso le modificazioni fisiologiche e metaboliche dell'organismo soggetto a stress permangono più a lungo rispetto alla situazione di stress acuto, con una conseguente diminuzione delle energie che permettono all'organismo di continuare ad affrontare lo stressore, un abbassamento delle difese immunitarie e una naturale maggior suscettibilità alla malattia.

Un effetto dello stress è presente anche nella risposta ai vaccini, gli individui più stressati e più ansiosi hanno una risposta immunitaria sostanzialmente più debole e con una sopravvivenza più corta. Altri effetti dello stress sono quelli che portano il soggetto ad una più alta suscettibilità ad infezioni da virus delle vie respiratorie, inoltre la situazione di stress può portare più facilmente ad una riattivazione del virus latente dell'herpes (Glaser et al., 2005). Inoltre, situazioni di vita stressanti e condizioni psicologiche non ottimali, sembrerebbero aumentare la suscettibilità alla tubercolosi ed

influenzarne il decorso, essendo quest'ultimo condizionato in gran parte anche dal sostegno sociale (Pavan, 2005; Biondi, 1992).

## **1.6 Collegamento tra depressione e malattie infettive**

Previsioni della World Health Organization sostengono che entro il 2020 la depressione diventerà la seconda malattia più diffusa al mondo (Irwin et al., 2007). Vista la grande diffusione di eventi depressivi, da circa vent'anni si cerca di identificare il tipo di relazione esistente tra depressione e sistema immunitario. Questo perché, oltre alle conseguenze di livello puramente emotivo della depressione, si ipotizza che esistano delle conseguenze di livello patologico.

Da tempo, dunque, si suppone che un collegamento sia presente tra sistema immunitario e depressione, questo collegamento è ben descritto in una recente analisi che includeva più di 180 studi su 40 diverse misure di difesa immunitaria, la maggior parte dei cambiamenti al sistema immunitario si presentavano nei pazienti con disturbi depressivi (Zorrilla et al., 2001). Inoltre, in altri studi è emersa l'evidenza che la depressione possa essere associata con l'attivazione della risposta immunitaria dell'organismo, includendo alterazioni nell'abilità delle cellule di rispondere in maniera infiammatoria. Tale risposta del sistema immunitario alla depressione ha differenti modalità di espressione, poiché sono implicati fattori come il sesso, l'età, lo stato socioeconomico, l'ambiente di vita e di lavoro, la quantità di attività fisica e la quantità di sonno. Non è da escludere perciò, che una parte dell'effettivo squilibrio di tutto il sistema immunitario del soggetto depresso sia dovuto non tanto a meccanismi chimici e biologici, ma al comportamento anormale dovuto alla patologia depressiva del soggetto stesso. Basta pensare ad una persona che per depressione presenta disturbi del sonno per capire che senza un adeguato riposo questo non possa avere delle risposte immunitarie attive al pari di un soggetto che dorme regolarmente. A questi effetti documentati, se ne vanno certamente ad aggiungere altri ancora non identificati (Irwin et al., 2007).

Ipotesi sono state sviluppate anche sui motivi delle risposte immunitarie presenti in una persona depressa. Ad esempio si è ipotizzato che le conseguenze significative della depressione, date dal cambiamento del numero e del funzionamento delle cellule del sistema immunitario, potessero essere un sistema di risposta automatico prodotto dall'organismo per tenere sotto controllo la malattia. Tra le persone depresse, infatti,

uno dei primi cambiamenti immunitari riscontrati, è stato quello di incrementare il numero totale di globuli bianchi e conseguentemente produrre un cambiamento nel numero di neutrofili<sup>5</sup> e di linfociti. Su questo particolare campo son presenti circa una dozzina di studi che miravano ad indagare la proliferazione dei linfociti in pazienti depressi, ed una reale associazione tra depressione e cambiamento del numero di linfociti è effettivamente presente, tale numero diminuiva sensibilmente in pazienti depressi (Zorrilla et al., 2001).

Sempre in studi precedenti è stato inoltre documentato che la gravità dei sintomi depressivi in persone con condizioni di vita intensamente stressanti è strettamente associato ad un declino di altre misure del sistema immunitario, in particolare questi studi indagavano l'attività delle cellule Natural Killer<sup>6</sup> (Irwin et al., 1987a). I due fattori che dagli studi fatti sembrano avere più influenza sul decorso della risposta immunitaria sono il sesso e l'età. Pazienti depressi di sesso maschile presentano una diminuzione più marcata di cellule Natural Killer (NK) e di cellule T rispetto a quelli di sesso femminile (Evans et al. 1992). Un effetto accentuato dell'alterazione immunitaria nei pazienti depressi è documentato anche per i pazienti più anziani i quali presentano una minor risposta immunitaria (Andreoli et al. 1993).

Interessante è anche l'effetto riscontrato in pazienti depressi e fumatori. In uno studio su 245 soggetti depressi confrontati con altrettanti non depressi e stratificando per il fatto di essere fumatori o meno, è stato scoperto che la depressione e il fatto di essere un fumatore interagivano tra loro per produrre un declino ancora più alto delle cellule NK sia rispetto al solo gruppo dei depressi sia rispetto al solo gruppo di fumatori (Jung and Irwin, 1999). Lo stesso effetto è stato documentato in presenza di dipendenza da alcool (Schleifer et al., 2006). Altro aspetto interessante è quello dell'effetto dei farmaci antidepressivi nella risposta immunitaria, in uno studio longitudinale è stato dimostrato come in pazienti depressi dopo 6 mesi di assunzione di farmaci antidepressivi (Triciclici) alla cura dei sintomi della depressione era associato un aumento dell'attività delle cellule NK.

---

<sup>5</sup> Globuli bianchi caratterizzati da granulazioni contenenti enzimi e proteine

<sup>6</sup> Cellule del sistema immunitario, particolarmente importanti nel riconoscimento e distruzione di cellule tumorali e infette da virus.

## 1.7 Obiettivi dello studio

Come abbiamo visto, in un individuo depresso, il disturbo non agisce solo a livello emotivo ma va a colpire diversi ambiti, sia psichici che somatici. Inoltre abbiamo visto come sollecitazioni eccessive o carenza di stimoli hanno effetti negativi sul rendimento e/o sullo stato di salute di un individuo. Questo dato ha suscitato, in molti esperti in campo psicosomatico, una domanda: Visti i risultati che evidenziano un possibile collegamento tra depressione e malattie del sistema immunitario, qual è la sua entità?

A questa domanda, come già detto, si cerca di dare risposta già da alcuni anni. La maggior parte degli studi in materia si sono concentrati sul legame tra stress e sistema immunitario mentre sulla depressione sono presenti ancora pochi lavori. L'obiettivo di questo studio è perciò quello di indagare questo rapporto causa-effetto tra disturbi dell'umore dovuti alla depressione e risposta del sistema immunitario considerando i pazienti per i quali è in atto una cura farmacologica della sindrome depressiva. Per fare questo abbiamo indagato il comportamento di un gruppo di soggetti appartenenti all'ASL 18 di Rovigo per i quali erano stati prescritti dei farmaci antidepressivi in un lasso di tempo di sei anni, osservando per quanti di questi erano presenti episodi di malattie infettive dopo la prima assunzione di farmaci antidepressivi. Cercheremo di scoprire l'effetto della depressione sull'incidenza di alcune patologie tipiche del sistema immunitario e se tale effetto è presente, in che modo modifica l'incidenza della patologia. Proveremo poi a distinguere un possibile effetto differenziato del genere e dell'età per avere un quadro più completo dell'azione della depressione nelle modificazioni della risposta immunitaria.

## Capitolo 2

### Materiali e metodi

#### 2.1 Il Sistema Epidemiologico Integrato di Rovigo

L'intero studio svolto è stato reso possibile dalla presenza di un Sistema Epidemiologico Integrato (SEI) nell'ASL 18 di Rovigo, senza la presenza di tale strumento molte operazioni da noi svolte (ad esempio l'incrocio dei dati sull'assunzione di psicofarmaci e antibiotici) non sarebbero state possibili.

L'Azienda ULSS 18 di Rovigo serve 41 comuni nella zona di Rovigo e come la maggior parte delle strutture sanitarie, possiede un buon numero di archivi elettronici per la raccolta dati relativa agli assistiti. Tali archivi elettronici sono stati creati principalmente a fine amministrativo, ma i dati inseriti in essi hanno rappresentato, e rappresentano una buona fonte di informazioni di tipo scientifico per indagini sulla salute della popolazione assistita nel territorio. Questo è l'obiettivo per cui nasce il SEI, poter sfruttare la grande mole di dati presente nei differenti archivi, nati in seguito ad esigenze non strettamente scientifiche, per poter estrarre informazioni sullo stato di salute della popolazione; ma anche per studiare gli effetti degli interventi fatti sul piano della sanità pubblica e progettare dei nuovi approcci di tipo preventivo verso la popolazione servita.

##### 2.1.1 Struttura del SEI

Un SEI, come detto prima, è formato da una serie eterogenea di archivi i quali, spesso, non sono sviluppati allo stesso momento e a volte nemmeno per interagire tra loro. La funzione di un sistema epidemiologico integrato è proprio quella di rendere possibile la loro integrazione.

In seguito ad un'analisi degli archivi, si è venuta quindi a creare una banca dati che assolve differenti funzioni:

- descrizione della struttura e delle dinamiche che interessano gli assistiti e le malattie nel tempo;
- supporto all'attività decisionale dell'azienda nell'ambito della sanità pubblica;

- sorveglianza delle dinamiche correlate a fattori ambientali e professionali, attraverso il confronto e l'interazione con dati forniti da altri enti (Comune, ARPAV, ECC.);
- attività di epidemiologia analitica attraverso l'individuazione della casistica per approntare studi eziologici di follow-up.

Questa struttura permette di interrogare la banca dati integrata ricavando informazioni raccolte da fonti diverse ma che si riferiscono allo stesso paziente avendo così un quadro più articolato delle situazioni di ricorso al sistema sanitario accrescendo la portata informativa posseduta singolarmente dai diversi archivi.

Ciò che è presente per motivi burocratici in tutte le Aziende ospedaliere Italiane è l'archivio di mortalità, tale archivio risulta molto utile in tutti quegli studi che riguardano patologie strettamente correlate col decesso (o per natura o per ipotesi dello studio). Nello specifico dell'ASL rodigina ad ogni ricovero ordinario o in regime di day-hospital, segue l'archiviazione di una scheda di dimissione ospedaliera (SDO) contenente informazioni riguardanti le diagnosi di ammissione e dimissione, principali ed eventualmente secondarie, gli spostamenti tra reparti ospedalieri e le prestazioni erogate durante la permanenza presso la struttura. Inoltre, quando è presente un ricovero relativo a pazienti assistiti dall'azienda avvenuto però presso strutture di altre aziende sanitarie, i dati su tale ricovero sono forniti da queste ultime e registrati in un archivio denominato "mobilità passiva". Un ulteriore archivio presente<sup>7</sup>, è quello relativo ai referti di anatomia patologica, contiene dati relativi alle diagnosi istologiche, citologiche ed autopsiche sui tessuti in seguito ad interventi chirurgici, in particolare quelli per eliminare le neoplasie. Per finire, è presente anche una base di dati contenente le prescrizioni farmaceutiche i cui dati sono materialmente raccolti dalle farmacie ed inviati all'ufficio dell'azienda preposto alla loro registrazione.

I dati raccolti nei vari archivi si riferiscono, in via nominale o attraverso un codice personale all'assistito che ha usufruito dei servizi erogati dall'ASL, quindi le variabili che si riferiscono ad un singolo paziente, sono molto numerose, e sono sia di carattere anagrafico che diagnostico-sanitario. Inoltre, il tipo di assistenza fornita (ad esempio la causa di decesso nei certificati di morte o la diagnosi all'ammissione e alla dimissione nelle SDO), è classificata secondo dei parametri specifici che la rendono interpretabile universalmente, tali parametri sono definiti dall'Organizzazione mondiale della Sanità

---

<sup>7</sup> Tale archivio non è stato utilizzato nello studio poiché non utile agli scopi prefissati

secondo la classificazione internazionale delle malattie, traumatismi e cause di morte (ICDIX). I farmaci assunti, invece, vengono classificati secondo la codifica ATC<sup>8</sup> ed i referti di anatomia patologica secondo il criterio Systemised Nomenclature of Medicine (SNOMED).

Negli studi epidemiologici come il nostro, solitamente non sono solo le informazioni sulle diagnosi e sul consumo di farmaci ad interessare, spesso sono di grande interesse anche informazioni anagrafiche. Alcune di queste informazioni sugli assistiti sono contenute nell'archivio denominato Anagrafe Sanitaria, dove son presenti anche i codici dei pazienti per permettere l'incrocio con i dati relativi alle cure.

La fonte migliore per il reperimento dei dati anagrafici è di sicuro l'anagrafe comunale, spesso però, purtroppo<sup>9</sup>, i dati del SEI non sono completamente sovrapponibili con quelli comunali, poiché i comuni serviti dall'ASL sono molteplici. L'operazione di incrocio tra i dati dei diversi archivi (record linkage) quindi, nel caso di Rovigo, si basa sui soli dati dell'Anagrafe sanitaria, incrociati con i diversi archivi presentati in precedenza attraverso il codice personale del paziente (tessera sanitaria) che è riportato in ogni banca dati.

Per controllare e limitare possibili errori nell'identificazione si combinano diverse informazioni anagrafiche, per fare questo vengono impiegate in sequenza queste diverse chiavi secondo una procedura deterministica stepwise:

- K1 tessera sanitaria, cognome, nome, data di nascita
- K2 tessera sanitaria, cognome, data di nascita
- K3 tessera sanitaria, nome, data di nascita
- K5 tessera sanitaria, cognome, nome
- K6 cognome, nome, data di nascita

Questa procedura è denominata stepwise poiché prevede il passaggio da una chiave più completa, con elevato livello di sicurezza di corrispondenza dei dati, a chiavi progressivamente meno complete quindi più suscettibili ad errori. Inoltre la procedura è deterministica poiché considera relativi allo stesso soggetto due record che risultano completamente identici dal confronto dei campi identificativi riferiti alla stessa

---

<sup>8</sup> La sua composizione verrà spiegata nel prossimo paragrafo

<sup>9</sup> Se fossero stati presenti più dati anagrafici si sarebbe potuto svolgere analisi più approfondite per esempio analizzando il livello di istruzione degli assistiti, non presente nell'anagrafe sanitaria

variabile. Le procedure spiegate e la buona struttura del sistema integrato di Rovigo ci hanno permesso di realizzare uno studio coorte ben progettato.

## **2.2 Definizione della coorte attraverso farmaci antidepressivi**

Lo studio di coorte è un tipo di studio cosiddetto osservazionale, poiché, sostanzialmente, si osserva un gruppo di pazienti per un determinato periodo di tempo (periodo di follow-up) ed in questo periodo si ricavano informazioni su di essi relative allo studio in corso. In fase di progettazione si decidono i criteri dello studio, ad esempio la definizione della patologia per determinare i soggetti che entreranno a far parte della coorte, i possibili confondenti<sup>10</sup> da tenere in considerazione durante lo studio e i criteri di uscita dalla coorte (es. decesso).

Lo studio da noi svolto è uno studio coorte di tipo prospettico poiché i pazienti sono stati seguiti dall'ingresso nella coorte in poi<sup>11</sup>, la coorte utilizzata è di tipo aperto, cioè una coorte in cui i pazienti entravano in qualsiasi momento a condizione che rispettassero i criteri definiti per farne parte, successivamente abbiamo tenuto in considerazione i differenti contributi temporali dati dai soggetti per il calcolo dei rischi (persone-tempo).

Il problema principale dello studio è stato di certo l'identificazione dei soggetti affetti da depressione. La depressione, come ben noto, è un disturbo dell'umore che presenta differenti livelli di gravità (episodio depressivo o disturbo depressivo), è quindi difficile definire un soggetto come depresso solo perché assume determinati psicofarmaci, anche perché, al giorno d'oggi, i disturbi psichici conosciuti sono molti e spesso, soprattutto per i farmaci che agiscono a livello neurologico, questi possono non essere prescritti esclusivamente per la patologia per la quale sono stati realizzati. Inoltre questi farmaci possono essere utilizzati in concomitanza con altri farmaci per curare altre patologie di cui la depressione potrebbe essere soltanto un effetto secondario. A fronte di queste considerazioni e valutata la sperimentazione altrui sull'argomento (soprattutto di tipo clinico), nel nostro studio abbiamo definito come depressi tutti quei pazienti dell'ASL18 di Rovigo ai quali erano stati prescritti dei farmaci antidepressivi.

---

<sup>10</sup> Un confondente è un elemento che appunto confonde la lettura dei risultati di uno studio, il fumo è un confondente classico nello studio delle malattie respiratorie, spesso è difficile identificare a priori i possibili confondenti

<sup>11</sup> Un altro tipo di studio è quello retrospettivo, nel quale si sceglie una coorte di soggetti affetti dalla patologia studiata e si ricostruisce la loro "storia clinica" per studiare i fattori di rischio per la patologia.

Naturalmente non abbiamo preso indistintamente qualsiasi paziente al quale tali farmaci erano stati prescritti, ma, documentandoci sulle scelte operate in altri studi su questo argomento, abbiamo cercato di definire la popolazione dei depressi cercando di eliminare la maggior parte di inesattezze sulla loro identificazione. Come prima cosa abbiamo deciso la classe di farmaci che meglio identificassero i soggetti depressi (L. West et al., 2000).

Tutti i farmaci possiedono un codice di identificazione, il codice ATC il quale viene usato per la loro classificazione sistematica, tale classificazione è controllata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e ATC è l'acronimo che sta per "Anatomical Therapeutic Chemical Classification System", *Sistema di Classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico*. Esso è composto da cinque livelli gerarchici e ad ogni livello si entra più nello specifico del farmaco. Il codice selezionato, è stato quello per patologie neurologiche, in maniera specifica per i disturbi depressivi e quindi N06A<sup>12</sup>. Abbiamo quindi scelto di comprendere solo quattro cifre di tale codice e non cinque proprio per includere tutti i farmaci che fanno parte della famiglia degli antidepressivi. Tale famiglia si suddivide ulteriormente in tre sottogruppi principali: Triciclici, SSRI, Altri antidepressivi (Figura 1) i quali si suddividono poi in ulteriori campi d'azione specifici in base ai differenti principi attivi<sup>13</sup>.

Deciso il modo di identificare i soggetti depressi, abbiamo formato la coorte cercando di considerare un periodo di tempo in cui seguire i soggetti che non fosse troppo lungo ma nemmeno troppo corto, sempre restando entro le possibilità fornite dall'archivio di Rovigo.

Il sistema epidemiologico integrato presente a Rovigo è in funzione dal 2008, e come qualsiasi nuova tecnologia ha bisogno di un po' di tempo per entrare a regime, difatti analizzando la distribuzione dell'assunzione di antidepressivi negli anni dal 1997 al 2007<sup>14</sup> si può notare che prima del 2002 la quantità di assunzione di tali farmaci non era ben definita (Figura 2). Si è deciso perciò di definire i soggetti della coorte dei depressi considerando i farmaci scelti nel periodo di tempo che va dal 2002 al 2007. Sulla base delle considerazioni precedenti abbiamo quindi definito una coorte aperta considerando i soggetti vivi al primo Gennaio 2002 identificati dalle prescrizioni di antidepressivi nel periodo dal 2002-2007, che non avessero prescrizioni di

---

<sup>12</sup> N: Sistema Nervoso 06: Psicoanalettici (psicostimolanti) A: antidepressivi

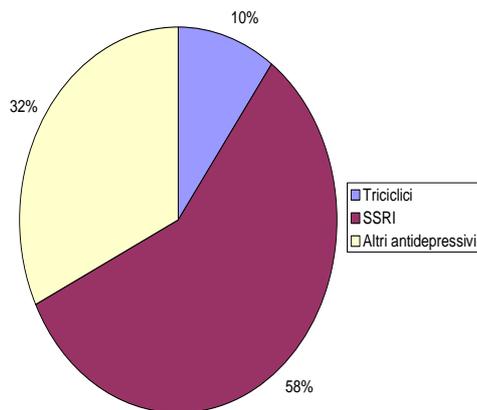
<sup>13</sup> Cfr. Capitolo 1 paragrafo 3

<sup>14</sup> I dati sono dal '97 perché l'incrocio con l'anagrafe non era possibile per anni precedenti a quello

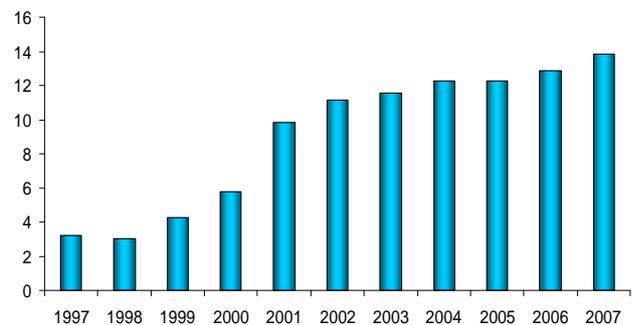
antidepressivi nell'anno 2001 ma con almeno una prescrizione negli anni successivi, fino a quello considerato.

Definito il periodo di follow-up i soggetti entravano nella coorte al momento dell'assunzione del primo farmaco antidepressivo, mentre l'uscita al follow-up avveniva in caso di decesso o in caso di termine del periodo di follow-up stesso (31 Dicembre 2007).

**Figura 1 Percentuale prescrizioni periodo 02-07 per sottogruppi**



**Figura 2 distribuzione dell'assunzione di psicofarmaci periodo '97-07**



### 2.3 Definizione dell' evento infettivo

Il secondo passo è stato quello di definire le patologie di tipo infettivo da indagare. Fortunatamente, la mortalità per eventi infettivi è al giorno d'oggi molto bassa nei paesi occidentali, si sono infatti individuati solamente 75 decessi per malattie infettive (ICDIX<sup>15</sup> 001-139) nel periodo 2002-2007 in tutta l'ASL di Rovigo e per questo motivo l'analisi di mortalità non è stata considerata.

Esclusa l'analisi sulla mortalità, per definire un paziente come affetto da patologia di tipo infettivo, si è indagato quale fosse la definizione adatta per identificare la patologia, anche in questo caso le definizioni sono molteplici, abbiamo perciò deciso di considerare due definizioni di patologia infettiva una data dai ricoveri e una dall'assunzione di farmaci.

<sup>15</sup> Cfr. paragrafo 2.1.1

### 2.3.1 Ricoveri per malattie infettive

Come primo sistema per identificare i soggetti affetti da patologie di tipo infettivo si sono analizzate le schede di dimissione ospedaliera (SDO). Sono state considerate tutte e cinque le diagnosi disponibili per ogni SDO<sup>16</sup> con codice ICDIX nell'insieme di codici 001-139 (malattie infettive), escludendo alcuni codici di malattie infettive non più presenti in Italia e trasmesse da vettore<sup>17</sup> (gruppo di malattie che hanno in comune la via di trasmissione, rappresentata da un vettore, in genere un insetto o un parassita, che, con la puntura, trasmette la malattia all'uomo dopo aver, a sua volta, punto un animale infetto).

In particolare i codici considerati sono stati:

- 001-009 malattie infettive intestinali (colera , tifo, salmonellosi,...)
- 010-018 tubercolosi
- 030-041 altre malattie batteriche
- 052 varicella
- 053 Herpes zoster
- 054 Herpes simplex
- 055 morbillo
- 056 rosolia
- 057 altri esantemi virali
- 070-079 altre malattie da virus e da chlamydiae
- 090-099 sifilide ed altre malattie veneree
- 100-104 altre malattie da spirochete
- 110-118 micosi
- 130-139 altre malattie infettive e parassitarie e postumi

Abbiamo inoltre aggiunto altri codici che non sono specifici di malattie infettive ma di altre patologie del sistema immunitario:

- 320 meningite batterica

---

<sup>16</sup> Esiste una diagnosi primaria e quattro diagnosi secondarie (patologie concomitanti)

<sup>17</sup> - 020-027 (malattie batteriche trasmesse da animali)

- 045-049 (poliomelite)

- 050 (vaiolo)

- 051 (vaccino)

- 060-066 (malattie virali da artropodi)

- 080-088 (rickettsiosi); - 120-129 (elmintiasi).

- 460-466 infezioni acute delle vie respiratorie
- 472-476 faringite laringite
- 480-487 polmonite ed influenza
- 528.0 stomatite
- 528.2 afta orale
- 590 infezioni renali
- 595 cistite
- 601 malattie infiammatorie della prostata
- 616.1 vaginite candidiasi

Queste patologie sono state scelte poiché abbiamo cercato di considerare malattie di tipo infettivo abbastanza comuni, anche per poter avere un buon confronto con la popolazione generale e per realizzare uno studio che riducesse al minimo la distorsione. La quantità di soggetti colpiti da evento infettivo considerando tutte le diagnosi è risultata essere di circa 2850 soggetti l'anno (Tabella 1).

**Tabella 1 Frequenza ricoveri malattie infettive per anno (tutte diagnosi)**

<b>Anno</b>	<b>Frequenza</b>
<b>2002</b>	2968
<b>2003</b>	2782
<b>2004</b>	2669
<b>2005</b>	2941
<b>2006</b>	2759
<b>2007</b>	2940

Successivamente, come analisi secondaria, abbiamo considerato i ricoveri per malattie infettive analizzando esclusivamente la diagnosi principale, il numero di soggetti l'anno è 1650 circa (Tabella 2), suddivisi nell'intero periodo di studio come nella Tabella 3.

**Tabella 2 Frequenza ricoveri malattie infettive per anno (diagnosi principale)**

<b>Anno</b>	<b>Frequenza</b>
<b>2002</b>	1771
<b>2003</b>	1658
<b>2004</b>	1494
<b>2005</b>	1706
<b>2006</b>	1610
<b>2007</b>	1615

**Tabella 3 Distribuzione codici ICD IX prima diagnosi 2002-2007**

<b>Codice ICD IX</b>	<b>Malattia</b>	<b>Frequenza</b>
001-009	Malattie infettive intestinali	504
010-018	tubercolosi	76
030-041	altre malattie batteriche	807
052	varicella	26
053	Herpes zoster	70
054	Herpes simplex	22
055	morbillo	1
056	rosolia	0
057	altri esantemi virali	15
070-079	altre malattie da virus e da chlamidiae	615
090-099	sifilide ed altre malattie veneree	15
100-104	altre malattie da spirochete	1
110-118	micosi	50
130-139	altre malattie infettive e parassitarie e postumi	124
320	meningite batterica	24
460-466	infezioni acute delle vie respiratorie	726
472-476	faringite laringite	2600
480-487	polmonite ed influenza	2983
528	Stomatite, afta orale	16
590	infezioni renali	301
595	cistite	157
601	malattie infiammatorie della prostata	67
616.1	vaginite candidiasi	5

Le patologie come polmonite influenza faringite e laringite sono risultate quelle con maggior frequenza nelle diagnosi principali, a seguire vengono tutte le altre con particolare rilevanza per le infezioni acute delle vie respiratorie, altre malattie da virus e da chlamidiae e le malattie infettive intestinali (colera , tifo, salmonellosi,...) e le altre malattie batteriche.

### **2.3.2 Consumo farmaci antibatterici/antivirali**

Un outcome ulteriore per l'identificazione di patologie di tipo infettivo è l'assunzione di farmaci antibiotici. Abbiamo deciso di considerare i sottogruppi di farmaci antibatterici (J01\*) e quelli antivirali (J05\*).

Si sono considerate la quantità di prescrizioni nei diversi anni, ed il numero di soggetti 'prevalenti' nei diversi anni con almeno una prescrizione delle due categorie di farmaci per l'intera ASL di Rovigo.

Considerando i farmaci antibatterici, la frequenza di prescrizioni di farmaci di questo tipo è costante nei diversi anni, intorno alle 130000 (Tabella 4) prescrizioni all'anno, un numero davvero rilevante, considerando che la popolazione si attesta attorno le 170000<sup>18</sup> persone (ISTAT).

**Tabella 4 Frequenza prescrizioni antibatterici (J01\*) per anno**

<b>Anno</b>	<b>Frequenza</b>
2002	126124
2003	125831
2004	126367
2005	131168
2006	127959
2007	139473

Abbiamo identificato per ciascun anno i soggetti con almeno una prescrizione di farmaci antibatterici e calcolato statistiche descrittive del consumo di tali farmaci (Tabella 5). Come si può notare il numero totale di soggetti con almeno una prescrizione di tali farmaci è stabile nel tempo. Oltre 66000 soggetti all'anno (39%)

---

<sup>18</sup> Cfr. <http://demo.istat.it/>

hanno almeno una prescrizione di tali farmaci (soggetti 'prevalenti'). Le prescrizioni sono in media due all'anno ed è presente una dispersione non trascurabile, ciò fa pensare ad un possibile problema di separazione tra i casi di malattia cronici e quelli che invece non lo sono. La distribuzione della frequenza di prescrizioni di antibatterici è abbastanza uniforme, sono presenti alcuni "picchi" con frequenze di prescrizione più alte della media percentuale (1.3%) per Amoxicillina (18.9%), Claritromicina (10.5%), Ciprofloxacina (7.6%), Levofloxacina (6.9%), Azitromicina (6.4%) e Cefixima (5.2%)

**Tabella 5 Statistiche descrittive numero di prescrizioni di antibatterici nei soggetti 'prevalenti' 2002-2007**

anno	N	Media	Dev std	Quartile inferiore	Mediana	Quartile superiore	Minimo	Massimo
2002	66293	1.90	1.58	1	1	2	1	58
2003	66209	1.90	1.58	1	1	2	1	45
2004	66347	1.90	1.59	1	1	2	1	40
2005	68223	1.92	1.65	1	1	2	1	61
2006	66254	1.93	1.65	1	1	2	1	44
2007	70590	1.98	1.68	1	1	2	1	46

Per i farmaci antivirali invece il numero di prescrizioni è nettamente inferiore, circa 2100 l'anno.

Inoltre la distribuzione della frequenza di tali prescrizioni è meno uniforme di quella degli antibatterici. Delle frequenze molto alte son presenti per Aciclovir (67.3%), Valaciclovir (18.2%), entrambi specifici per la cura dell'herpes, Famciclovir (8.3%), Brivudina (5.5%).

**Tabella 6 Frequenza prescrizioni prevalenti antivirali (J05\*)**

Anno	Frequenza
2002	1875
2003	2227
2004	2587
2005	2106
2006	2196
2007	2088

Da queste prescrizioni sono stati identificati circa 1800 soggetti ‘prevalenti’ all’anno (Tabella 7) con almeno una prescrizione di tali farmaci. Il 75% dei casi si attesta attorno alla singola prescrizione annua, probabilmente per questo tipo di farmaci non si presenta il problema della cronicità della malattia e quindi si limiterebbero i problemi di sovrastima.

**Tabella 7** Statistiche descrittive numero di prescrizioni di antivirali nei soggetti ‘prevalenti’ 2002-2007

Anno	N	Media	Dev std	Quartile inferiore	Mediana	Quartile superiore	Minimo	Massimo
2002	1513	1.24	1.04	1	1	1	1	28
2003	1864	1.19	0.88	1	1	1	1	20
2004	2162	1.20	0.78	1	1	1	1	16
2005	1741	1.21	0.72	1	1	1	1	11
2006	1869	1.17	0.72	1	1	1	1	14
2007	1674	1.25	0.94	1	1	1	1	15

Fatte le dovute analisi sulle distribuzioni di ricoveri e farmaci, è stato necessario prendere alcune decisioni. In primo luogo abbiamo dovuto decidere, per i pazienti con più ricoveri con diagnosi di tipo infettivo, il numero di mesi trascorsi tra i ricoveri oltre ai quali la diagnosi di malattia infettiva non è più da considerarsi la stessa malattia, ma una vera e propria nuova malattia. Questo valeva anche per le prescrizioni di farmaci antibatterici, per i quali le prescrizioni di un dato farmaco si ripetevano nello stesso anno.

Si è deciso di considerare un periodo di tempo intercorrente tra i ricoveri e le prescrizioni superiore ai tre mesi. Questa scelta di tipo arbitrario è stata presa poiché abbiamo notato che la differenza di tre mesi era sufficiente ad identificare una vera e propria nuova malattia, difatti con un intervallo temporale superiore (sei mesi) il numero di casi era pressoché uguale.

+

## 2.4 Calcolo dei rischi

Il parametro di misura utilizzato per il calcolo dei rischi è il SIR (rapporto standardizzato di incidenza), tale rapporto viene utilizzato in epidemiologia per il confronto dei tassi di incidenza di una patologia tra popolazioni diverse.

Il tasso di incidenza è un rapporto in cui al numeratore si considera il numero degli eventi (per esempio il numero di casi di una malattia) e al denominatore la quantità di popolazione a rischio. Nel caso specifico del nostro studio, per il calcolo dei vari SIR, in primo luogo si è calcolato il numero osservato di pazienti che presentavano eventi infettivi nella coorte di depressi, i soggetti *osservati*.

Per ottenere una stima della differenza di incidenza della malattia tra la nostra coorte di soggetti depressi e la popolazione generale, per indagare quindi la presenza di un effettivo rischio tra i soggetti esposti (depressi), abbiamo successivamente calcolato i tassi di incidenza degli eventi infettivi nell'intera popolazione servita dall'ASL. I tassi di riferimento considerati, sono stati calcolati facendo il rapporto tra il numero di affetti da patologie infettive e il numero di soggetti serviti dall'ASL di Rovigo nel periodo di studio (possibili soggetti a rischio), suddivisi per fasce d'età e genere. Tali tassi, sono stati successivamente moltiplicati per il numero di persone-tempo (sempre divisi per classi d'età e genere) che fanno parte della coorte studiata, il numero che ne risultava erano i soggetti *attesi*, cioè il numero di soggetti affetti dalla patologia oggetto di studio che dovrebbero essere presenti nella coorte analizzata se questa si comportasse come la popolazione generale. Facendo un rapporto tra i soggetti osservati e quelli attesi abbiamo calcolato il SIR cioè il differente rischio della popolazione in studio rispetto alla popolazione generale di riferimento.

Più in particolare, per il calcolo dei rischi, si è utilizzato un tasso unico per ciascun outcome (ricoveri, farmaci), per l'intero periodo 2002-2007, specifico per età e per genere, questo poiché il tasso non variava in maniera sensibile tra i diversi anni. Inoltre la scelta di stratificare anche per genere ha reso possibile il confronto con la popolazione di riferimento dividendo anch'essa per genere.

L'età assunta per la suddivisione in classi di età del numeratore, è stata calcolata al momento dell'evento infettivo, al denominatore si sono utilizzate le frequenze della popolazione di Rovigo per classi di età fornite dall'ISTAT<sup>19</sup>.

---

<sup>19</sup> Cfr. <http://demo.istat.it/>

Per calcolare il numero atteso di pazienti affetti da patologie infettive si sono perciò moltiplicati i tassi medi per età della popolazione dell'ASL18 per le persone/anno depresse secondo le stesse fasce di età quinquennale.

L'unità persona-tempo è una quantità che attribuisce un peso al tempo in cui il soggetto ha preso parte allo studio (nel nostro caso si considerano i mesi). Una volta ottenuta la quantità di tempo per cui i soggetti hanno fatto parte dello studio, si effettua la somma pesata in base al contributo temporale dei diversi soggetti, ottenendo così il numero complessivo di persone-tempo, tale operazione viene fatta per dare il giusto peso ad ogni soggetto considerato nello studio.

Ottenuto il numero di soggetti osservati ed attesi si è calcolato il SIR, di cui è stato poi calcolato l'intervallo di confidenza al 95%. Questo per tutte e tre le definizioni di patologia infettiva (dimissione ospedaliera, antibatterici e antivirali), nel totale e stratificando l'analisi per genere e per classi di età (0-34, 35-54, 55-74, 75+).

In seguito ad approfondimenti sulla correlazione tra depressione e patologie del sistema immunitario, sono stati calcolati i SIR sia per l'intero periodo di follow-up, sia considerando esclusivamente i 365 giorni successivi all'entrata nella coorte dei soggetti depressi per valutare un possibile effetto a 'breve termine' nel rischio di un evento 'infettivo'.

E' importante notare che utilizzando questo unico tasso con al denominatore i dati ISTAT c'è un vantaggio e uno svantaggio, il vantaggio è che di sicuro utilizzando un tasso unico è possibile un confronto rispetto alla popolazione generale nell'intero periodo di studio. Lo svantaggio dell'utilizzo di questo tasso è che i risultati, ad esempio per genere, sono confrontabili con la popolazione generale suddivisa per genere ma il confronto con la popolazione dei soli non esposti (non depressi) non è possibile, poiché al denominatore del tasso sono inclusi tutti coloro che sono serviti dall'ASL cioè sia i pazienti depressi che i non depressi, va comunque detto che la percentuale di depressi nella popolazione generale non è elevata, e quindi non risulta distorcere sensibilmente i risultati. I generi, inoltre, non sono ovviamente confrontabili tra loro poiché calcolati con tassi differenziati. E' quindi importante ribadire che tutti i rischi che abbiamo calcolato vanno letti come rischi rispetto alla popolazione generale di Rovigo ma non rispetto ai non depressi.

## Capitolo 3

### Risultati

A seguito della scelta dei metodi e dell'approccio allo studio della coorte di Rovigo, sono stati scritti dei programmi in Sas per l'analisi che volevamo svolgere.

Fortunatamente i dataset utilizzati erano già stati ripuliti, non erano quindi presenti dati mancanti o ridondanze che avrebbero di certo reso più difficile il lavoro d'analisi.

I soggetti depressi nel periodo 2002-2007 sono risultati 16386 (Tabella 8) secondo la definizione scelta precedentemente<sup>20</sup>.

**Tabella 8 Soggetti depressi incidenti periodo 2002-2007 (senza prescrizioni nel 2001)**

<b>Anno di incidenza</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
2002	3723	22.72
2003	2898	17.69
2004	2748	16.77
2005	2314	14.12
2006	2354	14.37
2007	2349	14.34
<b>2002-2007</b>	<b>16386</b>	100

La percentuale di soggetti incidenti diminuisce con il passare degli anni, e tende a stabilizzarsi dal 2005, questo probabilmente è dovuto al fatto che nei primi anni è presente una quota di soggetti prevalenti.

Ci siamo resi subito conto che la quantità di soggetti di sesso femminile che assumono farmaci antidepressivi a Rovigo è quasi il doppio rispetto ai maschi (Tabella 9).

---

<sup>20</sup> Cfr Capitolo 2 paragrafo 2

**Tabella 9 Distribuzione coorte per genere**

<b>Genere</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
F	10874	66.36
M	5512	33.64

Questo dato, però non va confuso col fatto che le donne siano più depresse degli uomini, poiché in base al tipo di definizione utilizzata per selezionare i soggetti depressi, non si può determinare la gravità della forma depressiva. La quantità osservata di soggetti, però, dimostra un rapporto tra maschi e femmine di 2 a 1, risultato perfettamente in linea con altri studi sulla depressione (Davidson G.C et al.2000) e quindi non una peculiarità della sola popolazione di Rovigo.

Un'altra analisi, sempre di tipo descrittivo, riguardante la coorte di Rovigo è quella relativa alle fasce d'età. Per ogni soggetto l'età è stata calcolata al momento dell'ingresso nella coorte. La Tabella 10 mostra come la coorte di depressi si distribuisca in modo omogeneo nelle diverse fasce di età, sebbene sia presente un'alta percentuale di depressi tra i 65 e gli 84 anni. Questo potrebbe essere dovuto alla definizione utilizzata di depressione, difatti le prescrizioni di alcuni psicofarmaci nei pazienti anziani potrebbero non essere dovute all'effettiva cura della depressione ma di altre patologie.

**Tabella 10 Distribuzione coorte per classi di età**

<b>Classi di età</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
0-14	48	0.29
15-34	2436	14.87
35-54	5056	30.86
55-64	2388	14.57
65-74	2786	17
75-84	2849	17.39
85+	823	5.02

La percentuale dei decessi è di circa il 10% in 6 anni (Tabella 11), una percentuale molto alta considerata la media di Rovigo che si attesta attorno allo 0.015% all'anno (ISTAT 2001), questo dato può essere dovuto al fatto che spesso il culmine del processo depressivo è il suicidio e che la nostra coorte è composta da una percentuale maggiore di adulti/anziani che presentano tassi di mortalità maggiore rispetto ai bambini/giovani.

**Tabella 11 Numero di decessi nella coorte periodo 2002-2007**

<b>Decesso</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
No	14807	90.36
Si	1579	9.64

Nella seguente tabella (Tabella 12) si vede una distribuzione del differente numero di anni di follow-up. La media degli anni al follow-up è risultata pari a 3.05 (DS=1.82). Tale distribuzione appare abbastanza uniforme sebbene sembra esserci un'alta densità di soggetti che restano nello studio o pochi anni o per tutto il periodo di follow-up.

**Tabella 12 Distribuzione numero di anni al follow-up**

<b>Numero anni</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Percentuale</b>
0-1	3039	18.55
1-2	2523	15.40
2-3	2333	14.24
3-4	2606	15.90
4-5	2614	15.95
5-6	3271	19.96

I tassi di incidenza calcolati secondo le diverse definizioni di evento infettivo sono molto diversi tra loro, soprattutto per quanto riguarda la definizione dell'evento infettivo utilizzando i farmaci antibatterici (Tabella 13), questi, nell'ASL di Rovigo sono prescritti a quasi il 50% della popolazione assistita. Di sicuro ciò fa supporre che le prescrizioni di tali farmaci siano utilizzate per diverse patologie.

I tassi annuali per i diversi eventi infettivi non presentavano invece importanti variazioni e per questo motivo è stato deciso di applicare un unico tasso medio all'intero periodo di follow-up.

**Tabella 13 Tassi grezzi in base alla definizione di evento infettivo periodo di follow-up 2002-2007**

<b>Evento infettivo</b>	<b>Casi incidenti</b>	<b>Popolazione Rovigo (soggetti)</b>	<b>Tasso inc/100 periodo 2002-2007</b>
<b>Ricoveri tutte diagnosi</b>	15008	1029165	1.46
<b>Ricoveri diagnosi principale</b>	9205	1029165	0.89
<b>Farmaci antibatterici</b>	484339	1029165	47.06
<b>Farmaci antivirali</b>	11094	1029165	1.08

Di seguito sono riportati i risultati dello studio suddivisi per tipo di evento infettivo, genere, classi di età quinquennale e periodo di follow-up (intero periodo o a breve termine<sup>21</sup>).

Ciò che immediatamente si può notare è che vi è un maggior rischio di contrarre una patologia di tipo infettivo nella popolazione dei depressi di Rovigo rispetto alla popolazione generale<sup>22</sup> (Tabella 14). Tale rischio è maggiore (65%) quando si vanno a considerare tutte le diagnosi di ricovero, ed inferiore considerando i farmaci antibatterici (21% circa) Questo è probabilmente dovuto al fatto che i farmaci antibatterici sono molto diffusi e quindi tale diffusione potrebbe attenuare l'effetto del rischio.

**Tabella 14 SIR totale intero periodo follow-up**

<b>Evento infettivo</b>	<b>osservati</b>	<b>attesi</b>	<b>SIR* x100</b>	<b>IC LI</b>	<b>IC LS</b>
Ricoveri tutte diagnosi	1272	770.86	<b>165.01</b>	156.07	174.33
Ricoveri diagnosi principale	627	392.33	<b>159.81</b>	147.55	172.83
Farmaci antibatterici	28254	23403.75	<b>120.72</b>	119.32	122.14
Farmaci antivirali	665	504.52	<b>131.81</b>	121.98	142.22

\*standardizzato per genere e classe di età quinquennale

<sup>3</sup> Con breve si intende il solo anno successivo alla diagnosi di depressione

<sup>22</sup> La popolazione generale comprende anche i depressi, capitolo 2 paragrafo 7

Nel caso di un solo anno successivo all'episodio depressivo i rischi si comportano diversamente a seconda della definizione scelta. Esaminando le diagnosi dei ricoveri, sia considerando tutte le diagnosi che solo la principale, l'aumento di rischio è ben evidente, circa un 10% di rischio in più rispetto all'intero periodo di follow-up (f.u.). Diversamente i SIR calcolati in base alle prescrizioni di antibatterici e antivirali, soprattutto nel caso degli antivirali, mostrano sebbene di poco, una diminuzione. Questo potrebbe essere dovuto al numero inferiore di eventi dato dalle prescrizioni di farmaci antivirali e quindi ad una conseguente inconsistenza del valore ottenuto, sebbene l'intervallo di confidenza al 95% risulti statisticamente significativo.

**Tabella 15 SIR totale effetto a breve termine (follow-up 1 anno)**

<b>Evento infettivo</b>	<b>osservati</b>	<b>attesi</b>	<b>SIR* x100</b>	<b>IC LI</b>	<b>IC LS</b>
Ricoveri tutte diagnosi	443	249.54	<b>177.52</b>	161.38	194.85
Ricoveri diagnosi principale	216	125.62	<b>171.95</b>	149.78	196.47
Farmaci antibatterici	8528	6934.66	<b>122.98</b>	120.38	125.61
Farmaci antivirali	188	149.52	<b>125.74</b>	108.40	145.05

\*standardizzato per genere e classe di età quinquennale

Molto interessanti sono i risultati ottenuti suddividendo la coorte per genere e per classi di età.

Un effetto che si può facilmente notare è che i soggetti di sesso maschile, sebbene siano in media meno affetti da depressione come visto in precedenza (Tabella 9), presentano un rischio maggiore di eventi di tipo infettivo. Ciò è ben evidenziato dalla prima definizione di evento infettivo che considera tutte le diagnosi, tale rischio è superiore del 50% tra i maschi rispetto alle femmine considerando l'intero periodo di follow-up (Tabella 16) e addirittura del 70% considerando il solo anno successivo alla diagnosi (Tabella 17).

Per quanto riguarda il consumo di antibatterici ed antivirali, sebbene meno evidente, è sempre presente un rischio maggiore nella popolazione maschile rispetto a quella femminile.

**Tabella 16 SIR per genere intero periodo follow-up**

<b>Evento infettivo</b>	<b>genere</b>	<b>osservati</b>	<b>attesi</b>	<b>SIR* x100</b>	<b>IC LI</b>	<b>IC LS</b>
Ricoveri tutte diagnosi	F	744	501.35	<b>148.40</b>	137.93	159.46
	M	528	269.51	<b>195.91</b>	179.55	213.36
Ricoveri diagnosi principale	F	369	246.33	<b>149.80</b>	134.90	165.89
	M	258	146.00	<b>176.72</b>	155.81	199.65
Farmaci antibatterici	F	19823	16502.24	<b>120.12</b>	118.46	121.81
	M	8431	6901.51	<b>122.16</b>	119.57	124.80
Farmaci antivirali	F	489	374.48	<b>130.58</b>	119.26	142.68
	M	176	130.04	<b>135.35</b>	116.09	156.89

\*standardizzato per classe di età quinquennale (utilizzando tassi maschi e femmine separatamente)

**Tabella 17 SIR per genere effetto a breve termine (follow-up 1 anno)**

<b>Evento infettivo</b>	<b>genere</b>	<b>osservati</b>	<b>attesi</b>	<b>SIR* x100</b>	<b>IC LI</b>	<b>IC LS</b>
Ricoveri tutte diagnosi	F	243	159.42	<b>152.43</b>	133.87	172.85
	M	200	90.13	<b>221.91</b>	192.22	254.89
Ricoveri diagnosi principale	F	117	77.40	<b>151.15</b>	125.01	181.16
	M	99	48.21	<b>205.33</b>	166.88	249.99
Farmaci antibatterici	F	5829	4822.84	<b>120.86</b>	117.78	124.01
	M	2699	2111.82	<b>127.80</b>	123.03	132.72
Farmaci antivirali	F	131	109.49	<b>119.64</b>	100.03	141.97
	M	57	40.03	<b>142.41</b>	107.85	184.51

\*standardizzato per classe di età quinquennale (utilizzando tassi maschi e femmine separatamente)

La suddivisione in fasce d'età rispecchia una situazione molto diversificata e di difficile interpretazione.

Per quanto riguarda i ricoveri la fascia più a rischio in tutto il periodo di studio risulta essere la fascia che va dai 55 ai 74 anni (Tabella 18). Tale classe di età presenta un rischio decisamente alto nel caso in cui si considerino gli eventi infettivi caratterizzati dai ricoveri, mentre assume valori tra i più bassi, o comunque intorno alla media nel caso in cui l'evento infettivo sia caratterizzato dall'assunzione di farmaci antibatterici o

antivirali. Per questi out-come infettivi i SIR più elevati sono presenti tra i soggetti delle fasce più giovani.

Probabilmente considerando anche le diagnosi secondarie è possibile che molti pazienti di età avanzata presentino patologie di tipo infettivo in concomitanza con altre di entità più grave, tali patologie registrate come secondarie e non direttamente dipendenti dalla depressione potrebbero andare a distorcere il valore assunto dal rischio per i pazienti più anziani.

**Tabella 18 SIR per classe di età intero periodo follow-up**

<b>Evento infettivo</b>	<b>età</b>	<b>osservati</b>	<b>attesi</b>	<b>SIR* x100</b>	<b>IC LI</b>	<b>IC LS</b>
Ricoveri tutte diagnosi	0-34	98	61.20	<b>160.13</b>	130.00	195.15
	35-54	135	82.25	<b>164.13</b>	137.61	194.26
	55-74	402	183.32	<b>219.28</b>	198.37	241.80
	75+	637	444.08	<b>143.44</b>	132.52	155.03
Ricoveri diagnosi principale	0-34	66	47.87	<b>137.87</b>	106.62	175.41
	35-54	69	52.35	<b>131.79</b>	102.54	166.79
	55-74	182	92.75	<b>196.23</b>	168.75	226.90
	75+	310	199.36	<b>155.50</b>	138.67	173.81
Farmaci antibatterici	0-34	4426	3545.21	<b>124.84</b>	121.19	128.58
	35-54	9194	7302.70	<b>125.90</b>	123.34	128.50
	55-74	9388	7866.26	<b>119.35</b>	116.94	121.78
	75+	5246	4689.58	<b>111.87</b>	108.86	114.93
Farmaci antivirali	0-34	93	70.18	<b>132.52</b>	106.96	162.34
	35-54	233	143.77	<b>162.06</b>	141.92	184.26
	55-74	216	182.61	<b>118.29</b>	103.04	135.16
	75+	123	107.96	113.93	94.68	135.93

\*standardizzato per genere e classe di età quinquennale

Andando a considerare il comportamento delle differenti classi d'età nel singolo anno successivo alla depressione i rischi assumono inaspettatamente dei valori diversi rispetto a quelli considerando l'intero periodo di f.u. (Tabella 19). Se si considerano i ricoveri e si identificano gli eventi infettivi in base alla diagnosi principale e alle diagnosi secondarie, le due fasce d'età 0-34 e 35-54 anni presentano i SIR più elevati.

Nel caso dei farmaci antibatterici non si presentano fasce d'età sensibilmente più a rischio, mentre per i farmaci antivirali la fascia 35-54 risulta comunque quella con il SIR più elevato.

**Tabella 19 SIR per classe di età effetto a breve termine (follow-up 1 anno)**

<b>Evento infettivo</b>	<b>età</b>	<b>osservati</b>	<b>attesi</b>	<b>SIR* x100</b>	<b>IC LI</b>	<b>IC LS</b>
Ricoveri tutte diagnosi	0-34	41	17.58	<b>233.21</b>	167.33	316.38
	35-54	54	23.22	<b>232.52</b>	174.67	303.40
	55-74	115	53.61	<b>214.53</b>	177.11	257.51
	75+	233	155.13	<b>150.20</b>	131.53	170.77
Ricoveri diagnosi principale	0-34	28	13.75	<b>203.63</b>	135.28	294.32
	35-54	24	14.78	<b>162.42</b>	104.04	241.68
	55-74	45	27.12	<b>165.93</b>	121.02	222.03
	75+	119	69.97	<b>170.07</b>	140.89	203.51
Farmaci antibatterici	0-34	1298	1019.92	<b>127.26</b>	120.43	134.38
	35-54	2599	2062.97	<b>125.98</b>	121.19	130.92
	55-74	2740	2276.84	<b>120.34</b>	115.88	124.93
	75+	1891	1574.92	<b>120.07</b>	114.72	125.61
Farmaci antivirali	0-34	21	20.16	104.19	64.47	159.28
	35-54	61	40.59	<b>150.30</b>	114.96	193.07
	55-74	69	52.78	<b>130.74</b>	101.72	165.46
	75+	37	36.00	102.78	72.35	141.67

\*standardizzato per genere e classe di età quinquennale

## Capitolo 4

### Conclusioni

L'obiettivo dello studio era quello di indagare i possibili effetti dello stato depressivo sul sistema immunitario.

A fronte dei risultati ottenuti, si può dire che un collegamento tra depressione e patologie che agiscono sul sistema immunitario è effettivamente presente. Purtroppo, l'entità di tale collegamento è difficile da quantificare in maniera univoca, poiché dipende molto dalla definizione di evento infettivo che viene assunta.

La scelta di adottare i farmaci antidepressivi per l'identificazione dei soggetti depressi può essere considerato un buon metodo di selezione della popolazione da analizzare poiché la validità di tale algoritmo è già stata dimostrata in studi precedenti esclusivamente mirati ad analizzare l'efficacia del metodo di identificazione (L. West et al., 2000). Nel lavoro di West, sono stati incrociati i dati ottenuti attraverso l'algoritmo che utilizza i farmaci antidepressivi per l'identificazione (lo stesso utilizzato nel nostro studio), con quelli forniti dai medici di base. Gli indici di specificità e di sensibilità sono risultati rispettivamente del 90% e del 84% quindi molto buoni per ritenere valido tale algoritmo.

Considerando i ricoveri dei pazienti assistiti dell'ASL 18 il rischio di essere colpiti da un evento di tipo infettivo nell'intero periodo di follow-up per i soggetti depressi è molto più alto di quello della popolazione generale (SIR=165.01), in maniera specifica per i soggetti di sesso maschile i quali hanno un rischio più elevato (SIR=195.91) rispetto alle donne (SIR=148.40). Questo rischio è ancora più elevato considerando per l'intera coorte nel solo anno successivo alla depressione (SIR=177.52), per i maschi si arriva persino a raddoppiare la probabilità di ammalarsi (SIR=221.91).

Comportamento completamente diverso si osserva considerando gli eventi infettivi identificati dall'assunzione di farmaci antibatterici e antivirali. Per questi eventi è sempre presente un rischio maggiore nella coorte rispetto all'intera popolazione dell'ASL di Rovigo, questo rischio è però meno elevato di quello ottenuto considerando le diagnosi di ricovero, sia per i farmaci antibatterici (SIR=120.72) che per gli antivirali (SIR=131.81). Anche con questa definizione di evento infettivo rimane

presente un rischio maggiore per la popolazione maschile, mentre non si rilevano grosse differenze considerando l'intero periodo di follow-up rispetto al follow-up di 1 anno. E' opportuno notare, quindi, che la popolazione depressa maschile in esame, sembra essere più suscettibile al rischio di un abbassamento delle difese immunitarie. Un dato però spinge ad una riflessione, la popolazione femminile soggetta a depressione nella coorte in studio è circa il doppio di quella maschile (66% donne contro 34% uomini), le donne sembrano quindi essere più soggette a depressione ma senza presentare lo stesso rischio degli uomini di contrarre patologie del sistema immunitario rispetto alla popolazione generale. Si possono quindi formulare due ipotesi esplicative. Probabilmente le donne hanno una più alta probabilità di essere soggette a forme depressive lievi e quindi più facilmente curabili, entro il primo anno dall'inizio della depressione, di fatto uscendo prima dalla fascia temporale più a rischio infettivo. Inoltre, è possibile che la popolazione femminile abbia una maggiore attenzione a curare i possibili eventi depressivi, anche se lievi, rispetto a quella maschile. Questo, probabilmente porta le donne a evitare che la sospetta depressione assuma forme più gravi e quindi che aumenti il rischio di ulteriori complicazioni alla patologia.

L'effetto registrato in base alle classi d'età è molto diversificato, risulta più alto nella fascia tra i 55 e i 74 anni ( $SIR=219.28$ ) considerando i ricoveri ospedalieri per l'intero periodo di studio, mentre nel solo anno successivo alla depressione la fascia d'età più a rischio si abbassa, andando a colpire i pazienti compresi nel range di età 35-54 anni ( $SIR=232.52$ ). Volendo dare una lettura d'insieme si può dire che, nello studio effettuato, la fascia d'età media (35-54 anni) ha un maggior rischio entro l'anno successivo alla depressione, mentre in generale il rischio è maggiore tra i pazienti adulti-anziani, ma non negli ultra 75-enni in accordo con studi precedenti (Glaser et al. 2005).

L'effetto di collegamento tra depressione e malattie infettive, considerando i soli farmaci antibatterici e soprattutto gli antivirali, oltre ad essere presente in ogni fascia d'età, è maggiore nei soggetti di età media, questi farmaci probabilmente vengono assunti prevalentemente da soggetti più giovani. Nel complesso l'effetto a breve termine, e quindi nel solo anno successivo alla depressione, porta ad un rischio maggiore o al più analogo a quello dell'intero periodo di studio, questo indipendentemente dall'età e dal genere del soggetto. Come detto nell'introduzione, in altri studi precedenti, si è evidenziato un certo legame tra lo stress, la depressione e il virus dell'herpes (Glaser et al. 2005), tale legame è evidente anche in questo studio,

poiché i farmaci antivirali presi in considerazione nell'analisi erano per l'85% circa, farmaci per la cura dell'Herpes<sup>23</sup>, ed un alto rischio per i depressi soprattutto nella fascia d'età medio alta (35-54 anni) è presente e di una certa rilevanza (SIR=162.06). Considerando le diagnosi, ed in particolare quelle principali, è altresì evidente una suscettibilità maggiore alle infezioni delle vie respiratorie per i soggetti depressi<sup>24</sup>, anch'essa già riscontrata in studi precedenti (Cohen S. et al. 1991).

Un ultimo dato da non sottovalutare, comune a tutto lo studio, mostra come i soggetti identificati dalla sola diagnosi principale di malattia infettiva presentino quasi sempre dei rischi più bassi rispetto a quelli scelti attraverso l'inclusione delle sotto diagnosi, ciò probabilmente evidenzia come il maggior rischio di infezione, calcolato con questo tipo di evento infettivo, sia dovuto all'interazione della depressione con altre patologie le quali paradossalmente alimentano la depressione stessa, creando un circolo vizioso che porta, di fatto, la patologia ad autoalimentarsi indebolendo le difese immunitarie del soggetto malato (Irwin et al. 2007).

Questo studio ha perciò identificato, grazie alle risorse messe a disposizione dal SEI di Rovigo, un effettivo rischio di eventi infettivi dovuto alla depressione, che rimane valido anche utilizzando definizioni diverse di evento infettivo. Uno dei possibili obiettivi futuri per la ricerca in questo campo sarà quello di concentrarsi su specifiche patologie tra quelle fino ad ora studiate, verificando anche il tipo di effetto (a lungo o breve termine) che si vuole indagare. Evoluzioni della ricerca in questo campo dovrebbero peraltro tenere in considerazione anche alcuni confondenti, uno tra tutti il fumo, poiché è stata provata una sua interazione con la depressione la quale può portare ad un più veloce indebolimento delle cellule Natural Killer (Jung et. al, 1999). Nello studio non è stato possibile tenerne in considerazione, poiché tali dati non erano ovviamente disponibili nell'archivio informatizzato presente nel SEI di Rovigo.

Altro possibile modificatore d'effetto è di certo lo stato socio-economico dei soggetti analizzati. Coloro i quali appartengono alle fasce medio basse spesso possono essere più facilmente suscettibili a disturbi depressivi e nello stesso tempo risultano a maggior rischio di eventi infettivi. L'impossibilità di poter incrociare i dati dell'anagrafe sanitaria con quelli dell'anagrafe comunale, non ha permesso l'uso di informazioni importanti tra le quali il titolo di studio o la professione dei soggetti in esame, che sarebbero risultate utili per svolgere analisi più approfondite.

---

<sup>23</sup> Cfr. Capitolo 1 paragrafo 5

<sup>24</sup> Cfr. Capitolo 2 paragrafo 3.1

Un ulteriore ambito di ricerca interessante, potrebbe essere quello di analizzare i soggetti più giovani. Nella coorte analizzata esiste un 15% di soggetti<sup>25</sup> depressi nella fascia d'età che arriva fino a 34 anni ed un rischio di infezione è presente anche per tali soggetti (SIR=160.13), per questi pazienti si prospetta una situazione particolare poiché si suppone un possibile effetto a lungo termine in seguito alla modificazione del sistema endocrino nel soggetto giovane, tale effetto è definito a lungo termine poiché, modificando il sistema ormonale in un soggetto ancora in via di sviluppo, potrebbe comprometterne il corretto funzionamento in eventi stressanti futuri (Glaser et al. 2005).

Nonostante i limiti citati sopra, il Sistema Epidemiologico Integrato presente a Rovigo ha dimostrato una buona versatilità in ambito epidemiologico, evidenziando la possibilità di essere utilizzato non solo in campo descrittivo ma anche in campo analitico, rendendo possibile la creazione e l'analisi di una coorte di soggetti utilizzando i soli dati sul consumo di farmaci antidepressivi. Inoltre, sebbene per il calcolo dei rischi l'utilizzo dei tassi calcolati con al denominatore l'intera popolazione servita dall'ASL (compresi i soggetti depressi), porti a una piccola distorsione dei risultati, l'errore di stima risulta abbastanza trascurabile, poiché la popolazione depressa è di fatto una piccola parte di quella generale (15%) e quindi la distorsione apportata non è tale da sconvolgere pesantemente le conclusioni fatte. I risultati ottenuti devono essere quindi considerati come un buon punto iniziale per possibili ricerche future, consci della vastità di variabili presenti nell'ambito di studio della mente umana e delle complesse interazioni tra essa e l'intero organismo.

---

<sup>25</sup> Cfr. Capitolo 3 Tab. 3

## BIBLIOGRAFIA

- Andreoli A.V., Keller S.E., Rabaeus M., Marin P., Bartlett J.A., Taban C., *Depression and immunity: age, severity, and clinical course* Brain, Behavior, and Immunity 7 (1993) 279-292.
- Biondi Massimo (1997), *Mente, cervello e sistema immunitario*, McGraw-Hill.
- Cohen S., Tyrrell D. A., Smith A. P. *Psychological stress and susceptibility to the common cold*. N. Engl. J. Med. 325, 606-612 1991.
- Davidson Gerald C. e Neale John M. *Psicologia Clinica* Zanichelli, Anno 2000.
- Evans D.L., Folds J.D., Petitto J.M., Golden R.N., Pedersen C.A., Corrigan M., Gilmore J.H., Silva S.G., Quade D., Ozer H., *Circulating natural killer cell phenotypes in man and women with major depression* Arch. Gen. Psychiatry 49 (1992) 388-395.
- Galeazzi Aldo, Meazzini Paolo, *Mente e comportamento. Trattato italiano di psicoterapia cognitivo-comportamentale*, Anno 2004.
- Glaser Ronald, Kiecolt-Glaser Janice K., *Stress-induced immune dysfunction: implication for Health* Nature Reviews Immunology 2005 Mar; 5(3):243-51.
- Irwin M., Miller A. *Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery* Brain, Behavior, and Immunity 21 (2007) 374-383.
- Irwin M., Daniels M., Smith T.L., Bloom E., Weiner H., *Impaired natural killer cell activity during bereavement* Brain, Behavior, and Immunity 1, 98-104 (1987).
- ISTAT *Decessi: caratteristiche demografiche e sociali*. Silvia Bruzzone e Luisa Frova, Anno 2001.

- Jung, W., Irwin, M., Reduction of *natural killer cytotoxic activity in major depression: Interaction between depression and cigarette smoking*. Psychosom. Med. (1999).
- Pavan L. (2006), *Clinica Psichiatrica*, Padova, Cleup.
- Schleifer S.J., Keller S.E., Czaja S., *Major depression and immunity in alcohol-dependent persons*. Brain, Behavior, and Immunity 20, 80-91 (2006).
- Seyle Hans *The Stress of Life*, 1978 McGraw-Hill.
- West Suzanne L., Richter Anke, Melfi Catherine A., McNutt Mary, Nennstiel Marianne E., Mauskopf Josephine A., *Assesing the Saskatchewan database for outcomes research studies of depression and its treatment*. Journal of Clinical Epidemiology 53 (2000).
- Zorrilla Eric P., Lubrosky Lester, McKay James R. *The Relationship of depression and stressors to immunological assay: a meta-analytic review*. Brain, Behavior, and Immunity 15, 199-226 (2001).

## RINGRAZIAMENTI

Ringrazio tutti coloro i quali mi hanno supportato durante lo studio e durante la stesura di questo elaborato.

In primo luogo ringrazio il prof. Lorenzo Simonato, che con pazienza mi ha aiutato nella scelta dell'argomento di discussione e nella stesura dell'elaborato; la professoressa Cristina Canova che mi ha seguito durante tutto lo studio, insegnandomi con grande disponibilità quali sono le dinamiche che permettono l'evoluzione di un'indagine epidemiologica; ringrazio tutto il gruppo di lavoro LAB6, senza il quale il progetto non potrebbe essere andato avanti.

Un grosso ringraziamento alla mia famiglia, che mi ha sempre sostenuto con grande affetto.