

IZS Teramo 12 dicembre 2013

Seminario

Laboratori Nazionali di Riferimento

Campylobacter e Listeria monocytogenes

LISTERIOSI NELL'UOMO

Mirella Maria Pontello
Università degli Studi di Milano
Dipartimento Scienze della Salute

indice

- Premessa: i motivi di interesse
- L'infezione da *L.monocytogenes* nell'uomo
- Epidemiologia delle forme invasive
- La sorveglianza integrata in Lombardia

Premessa:

listeriosi: “*an atypical foodborne disease*”

MOTIVI DI INTERESSE:

1. La gravità ed alta letalità della pur rara forma invasiva
2. Il comportamento dell'agente etiologico: da saprofita a patogeno intracellulare
3. La presenza nella popolazione di gruppi ad alto rischio
4. La difficoltà di controllo della contaminazione lungo le filiere alimentari
5. Le difficoltà nella gestione indagini epidemiologiche e nell'identificazione degli eventi epidemici

Premessa:

listeriosi: “*an atypical foodborne disease*”

MOTIVI DI INTERESSE IN SANITA' PUBBLICA:

criticità nella conduzione delle inchieste epidemiologiche

- lunghezza *shelf-life* dell'alimento consumo in un ampio intervallo di tempo
- lungo periodo d'incubazione (fino a 60-70 giorni!)
- diversa suscettibilità dell'ospite solo una piccola minoranza degli esposti si ammala
- rilevazione solo dei casi invasivi

scarsa utilità dell'inchiesta alimentare difficoltà nella ricostruzione della catena di contagio

difficoltà nel rilevare focolai epidemici – casi apparentemente sporadici



L'infezione da *L.monocytogenes* nell'uomo

Listeria monocytogenes

è un microrganismo in grado di passare dallo stato di

SAPROFITA

a quello di

PATOGENO INTRACELLULARE

Questo *switch* è influenzato dall'espressione di molti geni che producono fattori in grado di promuovere la diffusione *cell-to-cell* e la moltiplicazione batterica nel *cytosol* dell'ospite

L'infezione da *L. monocytogenes*: quali conseguenze?

Infezione asintomatica



portatori fecali

2-6% degli adulti infetti



Infezione clinicamente grave

(dose minima infettante: > 100 CFU/g)



- letalità: 20-30% dei casi sia nelle forme epidemiche che per i casi sporadici
- 38-45% nei pazienti anziani ed immunocompromessi

La listeriosi: quali forme cliniche?

Forme invasive

•Correlate con la gravidanza:

nella madre: infezioni asintomatiche o forme *influenza-like*

rispetto all'evoluzione della gravidanza si possono verificare: aborto, parto prematuro, morte fetale in utero

nel neonato: forme setticemiche (più precoci, < 7 giorni), forme meningitiche (più tardive)

•Non correlate con la gravidanza:

setticemie, meningiti, altre localizzazioni

Forme non invasive:

gastroenterite febbrile

Le forme non invasive

La gastroenterite da *L.monocytogenes*:
una forma poco conosciuta
e ancor meno diagnosticata



L.monocytogenes:
a causative agent of gastroenteritis?
Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2001

ed anche delle epidemie di gastroenterite

Epidemie di gastroenterite da *L. monocytogenes*

N.B. nei casi di listeriosi non invasiva carica infettante elevata e periodo di incubazione breve

	N° persone	Siero-tipo	Carica nell'alimento	Tasso d'attacco	Incubazione media (range)	veicolo
1993	18	1/2b	non noto	90	18 h (11-60)	insalata di riso
1994	45	1/2b	10^{8-9} cfu/mL	75	20 h (9-32)	latte al cioccolato
1997	1566	4b	$>10^6$ cfu/mL	84	24 h (6-51)	insalata tonno e mais
1998	5	1/2a	10^5 cfu/mL	100	< 27 h	trota affumicata
2000	32	1/2	10^{2-7} cfu/mL	88	anno	carne e prosciutto
2001	16	1/2a	10^9 cfu/mL	73	25 (6-49)	preparato a base di carne
2001	48	1/2a	10^{1-7} cfu/mL	52	31 (10-240)	formaggio

da saprofita a patogeno intracellulare: le forme invasive

L'infezione inizia con la colonizzazione del tratto
gastrointestinale

Fegato: principale sede di moltiplicazione

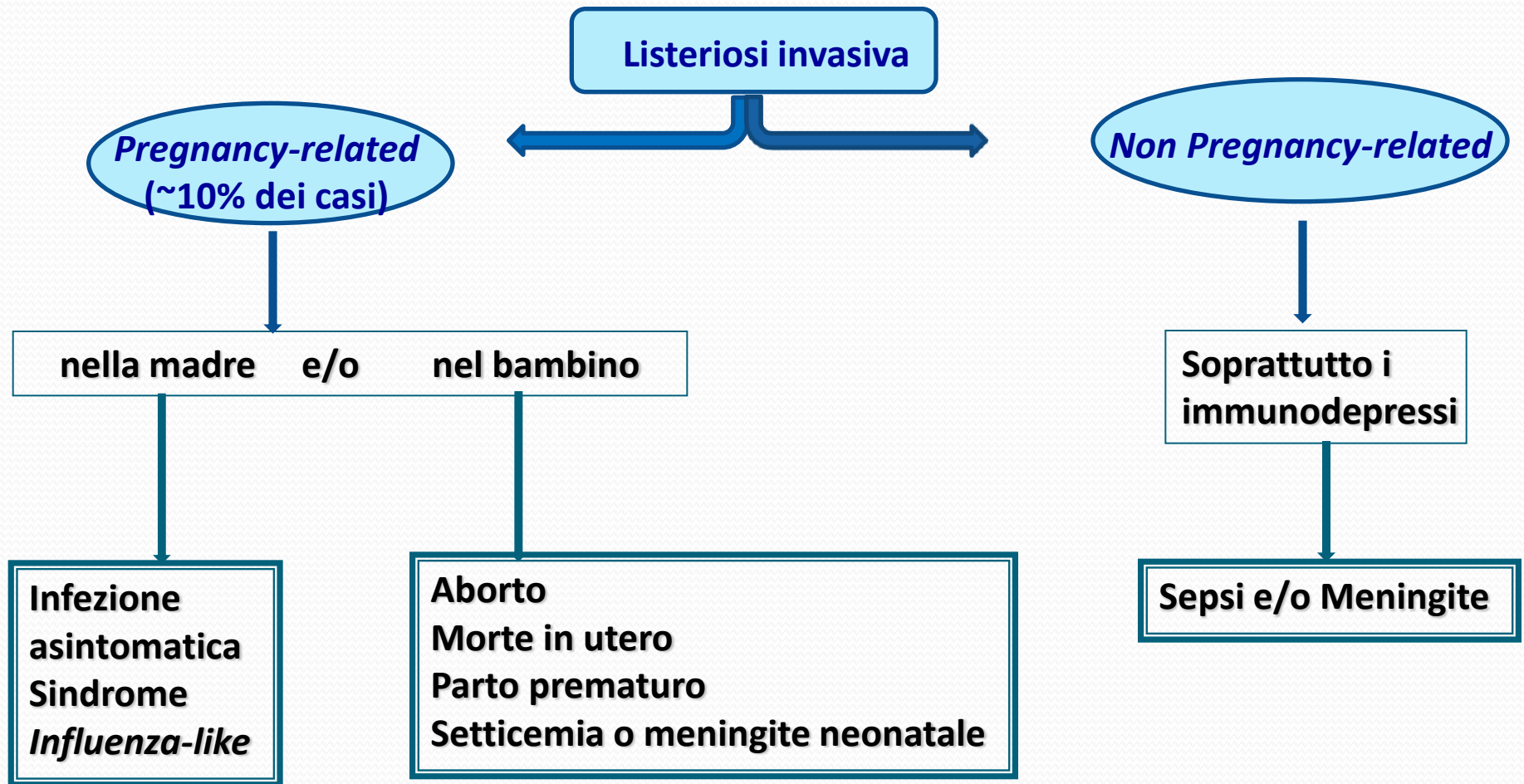
diffusione batteriemica

encefalo

utero gravido

**Tempo di incubazione: per le forme invasive fino a 70 giorni,
in media 21**

da saprofita a patogeno intracellulare: le forme invasive



Review:

i casi correlati / non correlati con la gravidanza

Casi di listeriosi dai dati della letteratura	Primo autore						
	(anno)						
Paese	McLauchlin (1990) England	Gellin (1991) USA	Cherubin (1991) USA	Craig (1996) Australia	Nolla-Sales (1998) Spagna	Siegman (2001) Israele	Pontello (2012) Italia
Periodo di studio	1967-85	1986	1982-99	1983-94	1990-96	1995-99	2000-2011
N° totale di casi di esaminati	722	246	119	24	135	156	251
N° casi pregnancy-related	248	67	65	24	21	69	24
% sul totale dei casi	34	27	55	//	16	44	9,6
Stima incidenza/10 ⁴ nascite	n.d.	0,8-2,4	n.d.	2	0-4,1	1,4	0,04

casi di listeriosi non correlati alla gravidanza

rischio relativo (Inghilterra e Galles)

(da Mook P, O'Brien S e Gillespie A, 2011)

	Rischio relativo (IC 95%)	
	Versus altre condizioni	Età \geq 60 versus \leq 60 anni
alcune malattie infettive e parassitarie	1,3 (0,9-2,0)	2,5 (1,1-5,9)
neoplasie	4,9 (4,4-5,5)	2,9 (2,3-3,6)
malattie ematologiche *	1,3 (0,9-2,0)	0,8 (0,4-1,8)
malattie endocrino-nutrizionali-metaboliche **	5,3 (4,2-6,6)	6,3 (3,5-11,2)
disordini mentali e del comportamento	3,1 (2,4-4,1)	1,7 (1,0-2,8)
malattie neurologiche	0,6 (0,4-1,0)	nc
malattie cardiocircolatorie	1,4 (1,2-1,6)	nc
pneumopatie	0,9 (0,7-1,1)	nc
malattie del tratto digerente	1,3 (1,1-1,5)	1,9 (1,4-2,6)
malattie della pelle e del sottocute	nc	nc
malattie muscolo-scheletriche e del connettivo	1,3 (1,1-1,6)	4,5 (2,7-7,3)
malattie del tratto genito-urinario	1,2 (0,99-1,5)	5,3 (3,2-8,6)
totale	nc	4,6 (4,1-5,3)



Epidemiologia delle forme invasive

Quanto è «rara» la listeriosi?

0,2 - 1,1 per 100.000

(Stati Uniti, Gran Bretagna, Francia)

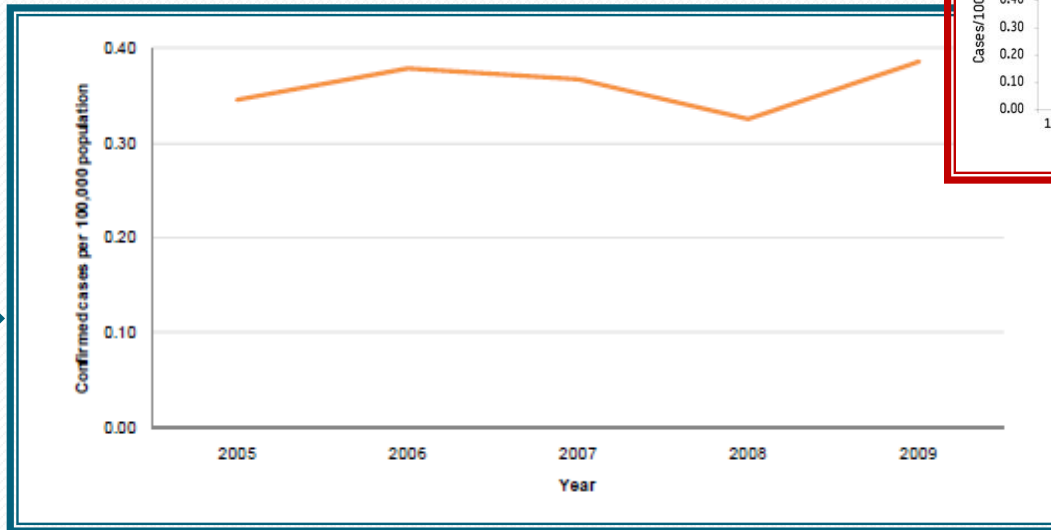
in relazione a:

- diverse abitudini alimentari
- diversi tipo di consumo
- sistemi diagnostici
- metodi di sorveglianza

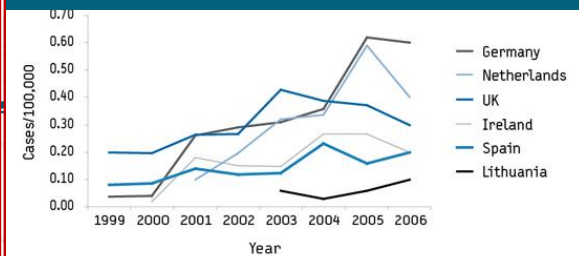
quanto è "rara" la listeriosi?

I dati di Incidenza in Europa (ECDC-EFSA)

Tasso per
 10^5
2006-2009



Europa: 1999-2006: aumento incidenza statisticamente significativo



N.B.
ECDC: la listeriosi è tra le sei priorità del *Food and water borne diseases Programme*

Incidenza in Europa

Incidenza della listeriosi nei Paesi Europei nel 2009

(solo i Paesi con un numero di casi notificati ≥ 20 ; fonte: rapporto EFSA-ECDC)

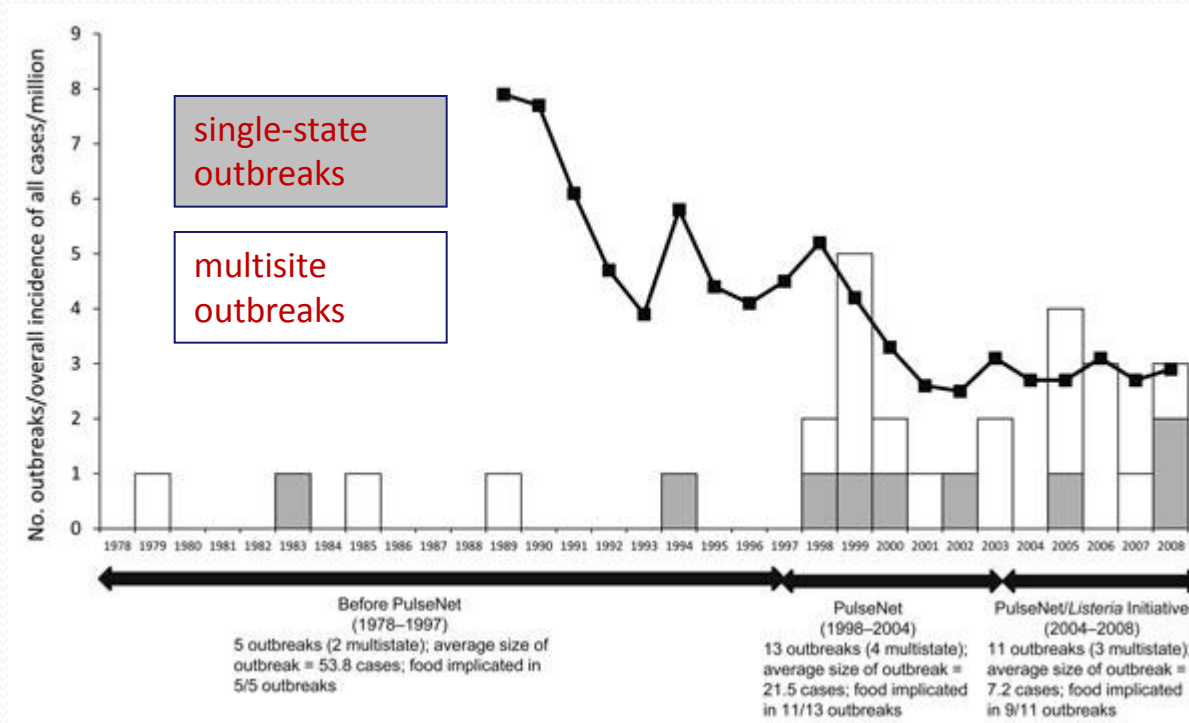
Paese	N° casi	Incidenza (per 10 ⁵)	Paese	N° casi	Incidenza (per 10 ⁵)
Polonia	32	0,08	Belgio	58	0,54
Italia	88	0,15	Austria	46	0,55
Olanda	44	0,27	Finlandia	34	0,64
Rep. Ceca	32	0,31	Norvegia	31	0,65
Regno Unito	235	0,38	Svezia	73	0,79
Germania	388	0,47	Spagna	121	1,06
Francia	328	0,51	Danimarca	97	1,76
Svizzera	41	0,53	Unione Europea	1645	0,36

Tasso minimo →

← Tasso massimo

quanto è “rara” la listeriosi?

i dati di incidenza per 10^6 ed outbreaks 1978-2008 negli USA (strategia “zero tolerance”)



Quali i gruppi a rischio?

- Anziani
- Diabetici
- Immunodepressi per sottostanti malattie
- Immunodepressi per trattamenti in corso
- Minoranze etniche
- Categorie disagiate
- Donne in gravidanza

ENGLAND AND WALES

Eurosurveillance 2010; 15 (27):

Human listeriosis in England, 2001–2007: association with neighbourhood deprivation

Eurosurveillance 2010; 15 (27):

Emergence of pregnancy-related listeriosis amongst ethnic minorities in England and Wales.

casi di listeriosi correlati alla gravidanza

rischio relativo per il fattore etnico (Inghilterra e Galles)

da P Mook P, Grant KA, Little CL, Kafatos G, Gillespie A

anni	N° casi di listeriosi in madri nate all'estero	N° casi di listeriosi in madri nate in Inghilterra e Galles	RR (IC 95%)
2001	3	15	1,01 (0,29-3,5)
2002	3	7	1,99 (0,52-7,719)
2007	11	24	2,01 ((0,98-4,09)
2008	6	15	1,65 (0,64-4,26)
2005	7	17	1,57 (0,65-3,78)
2006	10	15	2,38 (1,07-5,29)
2007	15	13	3,82 (1,82-8,03)
2008	11	8	4,33 (1,74-10,77)
Totale	66	114	

La sorveglianza epidemiologica della listeriosi

**le fonti informative disponibili
in Italia e in Lombardia**

Le fonti informative in Italia

1. **Notifica: dato ufficiale – obbligatoria dal 1993 – classe II**
2. **SDO: dato corrente «non epidemiologico», ma utile**
3. **Laboratorio: dato integrativo raccolto attraverso una sorveglianza su base volontaria – connesso alla rete Enter-Net**

La listeriosi in Italia: notifiche 2009 per Regione

regione	m	f	totale	regione	m	f	totale
PIEMONTE	3	2	5	MARCHE	1	0	1
VALLE D`AOSTA	0	1	1	LAZIO	2	2	4
LOMBARDIA	30	19	49	ABRUZZO	0	0	0
PROV. AUTON. BOLZANO	0	2	2	MOLISE	0	0	0
PROV. AUTON. TRENTO	1	1	2	CAMPANIA	2	2	4
VENETO	11	9	20	PUGLIA	1	1	2
FRIULI VENEZIA GIULIA	1	0	1	BASILICATA	0	0	0
LIGURIA	1	0	1	CALABRIA	0	0	0
EMILIA ROMAGNA	7	6	13	SICILIA	1	1	2
TOSCANA	2	0	2	SARDEGNA	0	0	0
UMBRIA	0	0	0	ITALIA	63	46	109

incidenza Italia: 0,18/10⁵

incidenza Lombardia: 0,50/10⁵

Listeriosi in Lombardia

Dalle banche dati:

- Notifiche (MAINF) 2000-2009: 275 casi
- SDO 2000-2009: 610 casi

- Notifiche (MAINF) 2005-2012: 369 casi
- sorveglianza di laboratorio 2005-2012: 184 casi

Domanda: se le fonti «catturano» numeri così diversi quale è l'incidenza? Quanto sottostimiamo?

 **applicazione del metodo cattura-ricattura**

Caratteristiche dei casi

fonte: SDO 2000-2009



Fonte SDO: Condizioni cliniche associate	N°casi (%)
malattie cardiovascolari	54 (17%)
ematopatie maligne	48 (15%)
malattie croniche del fegato	45 (14%)
altre forme maligne	44 (14%)
insufficienza cronica respiratoria	29 (9%)
diabete mellito	26 (8%)
insufficienza cronica renale	23 (7%)
malattia autoimmune	15 (5%)
coagulopatie	9 (3%)
trombosi	7 (2%)
trapianti d'organo	6 (2%)
AIDS/HIV	4 (1%)
Immunodeficienza (agranulocitosi, aplasia)	3 (0%)
candidiasi sistemica	2 (0%)

Dalle SDO identificati
610 casi di cui

- 14 casi *pregnancy-related*
- 357 *non pregnancy-related*

(il dato non è noto per i
rimanenti 239 casi)

SDO e notifiche

Distribuzione sesso -
classi di età:

simile per le due fonti:

Sesso:

maschi 52-54%

Età:

< 1 anno 6%

> 50 anni 45%

Cattura-ricattura:

fonti notifiche - SDO / 2000-2009

anno	Totale casi da		Casi riportati		
	notifica	SDO	solo da notifica	solo da SDO	da entrambe le fonti
2000	24	28	11	15	13
2001	21	25	7	11	14
2002	20	29	6	15	14
2003	14	31	6	23	8
2004	12	28	3	19	9
2005	19	22	8	11	11
2006	32	39	12	19	20
2007	34	146	14	119	20
2008	53	130	19	85	34
2009	46	132	13	99	33
Totale	275	610	99	416	176

Variazione 2000-2009

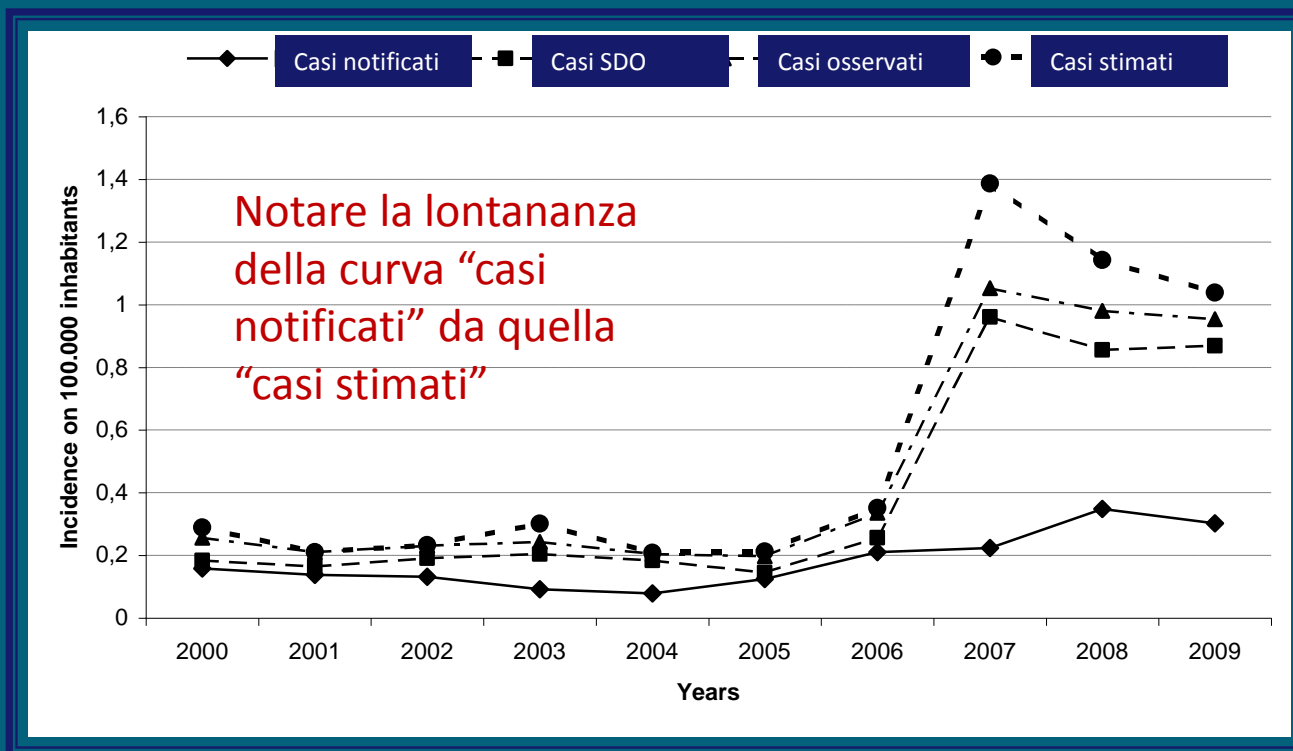
Notifiche: +92%

SDO: +371,4%

Totale casi osservati nel periodo = 691
incidenza per anno = 0,7/10⁵

Cattura-ricattura:

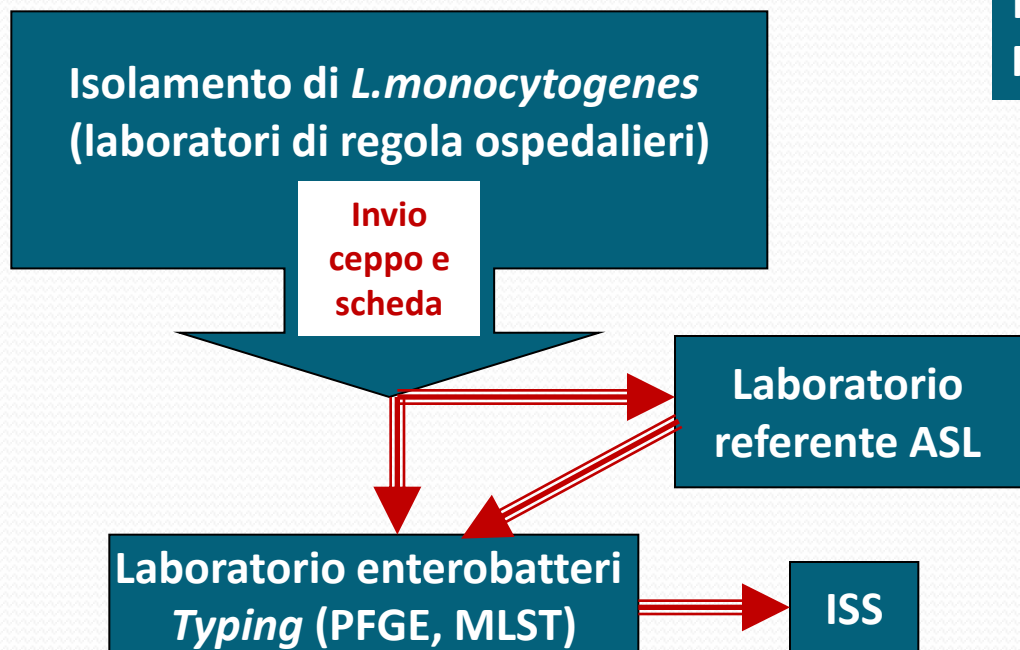
fonti notifiche - SDO / 2000-2009



La sorveglianza di laboratorio

È lo strumento indispensabile per affrontare
le difficoltà nella gestione dei casi in Sanità Pubblica

Flusso:



Attivata nel 2005, con il
formale supporto della
Regione dal 2006

Caratteristiche dei casi

fonte: sorveglianza di laboratorio 2006-2012

Sorveglianza di laboratorio: definizione caso:

«Stipite di *L.monocytogenes* isolato da un sito normalmente sterile [es. sangue o liquido cerebrospinale]o da prodotti del concepimento.»

Casi di listeriosi invasiva: 184

- *pregnancy-related*: 19

- *non pregnancy-related*: 165

Isolamenti:

147 (79,9%) da sangue o liquor

caratteristica	No. dei pazienti (%)
Sesso/Età	n = 165
Femmina	86 (52.1)
Maschio	79 (47.9)
≥ 65 anni	94 (57)
Età media	60.2 ± 22.9 anni
Caratteristiche Cliniche	n = 128
Condizioni sottostanti	116 (90.6)
Cancro	40 (31.3)
Terapia immunosoppressiva	34 (26.6)
Neoplasia ematologiche	19 (14.8)
Diabete mellitus	20 (15.6)
Insufficienza renale	20 (15.6)
Cirrosi epatica/Epatite cronica	20 (15.6)
HIV/AIDS	6 (4.7)
Alcolismo	3 (2.3)
Manifestazione Clinica	n = 141
Setticemia	102 (72.3)
Meningite	33 (23.4)
Altre infezioni	5 (3.5)
Letalità (dato noto per 98 casi)	26 (26.5)

Sorveglianza di laboratorio: dati clinici e microbiologici (2006-2010)*

Cluster	periodo	M/F*	età (n. di casi >65 ys/totale)*	Dati clinici - n° casi				Dati microbiologici			
				correlati alla gravida nza	Tipo di infezione		Condi zioni sottosta nti	N. isolati	Serotipo	ST/CC	EC
					setticemia	meningite					
2	2006-2010	7/5	8/12	1	9	3	4	13	4b	1	I
3	2006-2010	5/2	3/7	1	3	4	6	8	4b	1	I
4	2006-2010	6/5	5/11	none	10	1	7	11	1/2b	3	
5	2007-2010	5/2	4/7	1	3	4	6	8	4b	2	IV
6	2007-2010	1/3	1/3	2	2	1	3	5	4b	4	
7	2006, 2007, 2010	1/4	4/5	2	3	2	5	7	4b	6	II
8	2007, 2008, 2010	2/2	2/4	2	4	0	2	6	1/2a	29	
9	2006-2010	5/3	3/8	3	7	1	6	5	1/2a	398	
	8							1/2a	8		
11	2006-2010	18/12	26/30	1	20	4	26	31	1/2a	38	
12	2006-2009	4/2	1/6	none	4	1	5	6	1/2a	21	

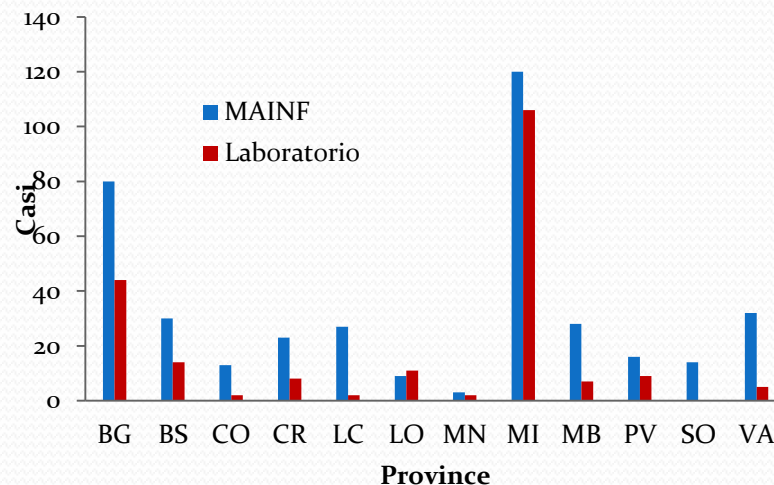
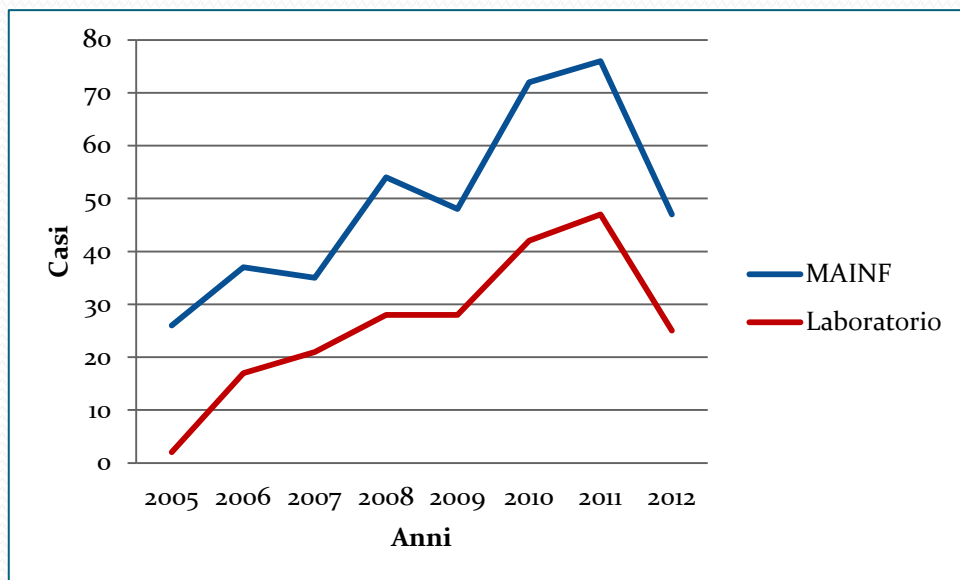
* [Mammina C](#), [Parisi A](#), [Guaita A](#), [Aleo A](#), [Bonura C](#), [Nastasi A](#), [Pontello M](#) Enhanced surveillance of invasive listeriosis in the Lombardy region, Italy, in the years 2006-2010 reveals major clones and an increase in serotype 1/2a [BMC Infect Dis](#) . 2013 Mar 26;13:152. doi: 10.1186/1471-2334-13-152

Fonti: notifiche - sorveglianza di laboratorio

anno	Totale casi da		Casi riportati		
	notifica	Sorveglianza laboratorio	Solo da Notifica	Solo da Sorveglianza laboratorio	Da entrambe le fonti
2005	26	2	25	1	1
2006	35	17	26	8	9
2007	33	21	23	11	10
2008	50	28	28	6	22
2009	46	27	31	12	15
2010	71	32	46	7	25
2011	73	44	42	13	31
2012	32	21	21	10	11
Totale	366	192	242	68	124
	Media/ anno		% sul totale dei casi osservati		
	45,75	24,0	55,6	15,7	28,6
Totale casi osservati nel periodo = 434 (media 54,25/anno) incidenza media per anno = 0,6/10⁵					

Caratteristiche dei casi

fonti notifiche – sorveglianza di laboratorio



▪ 369 casi in MAINF e 193 ceppi nella Rete di Laboratorio

▪ MAINF: da 26 casi nel 2005 a 76 casi nel 2011 e 47 casi nel 2012

▪ Rete di Laboratorio: da 2 ceppi nel 2005 a 47 nel 2011 e 25 nel 2012

Caratteristiche dei casi

fonti notifiche – sorveglianza di laboratorio

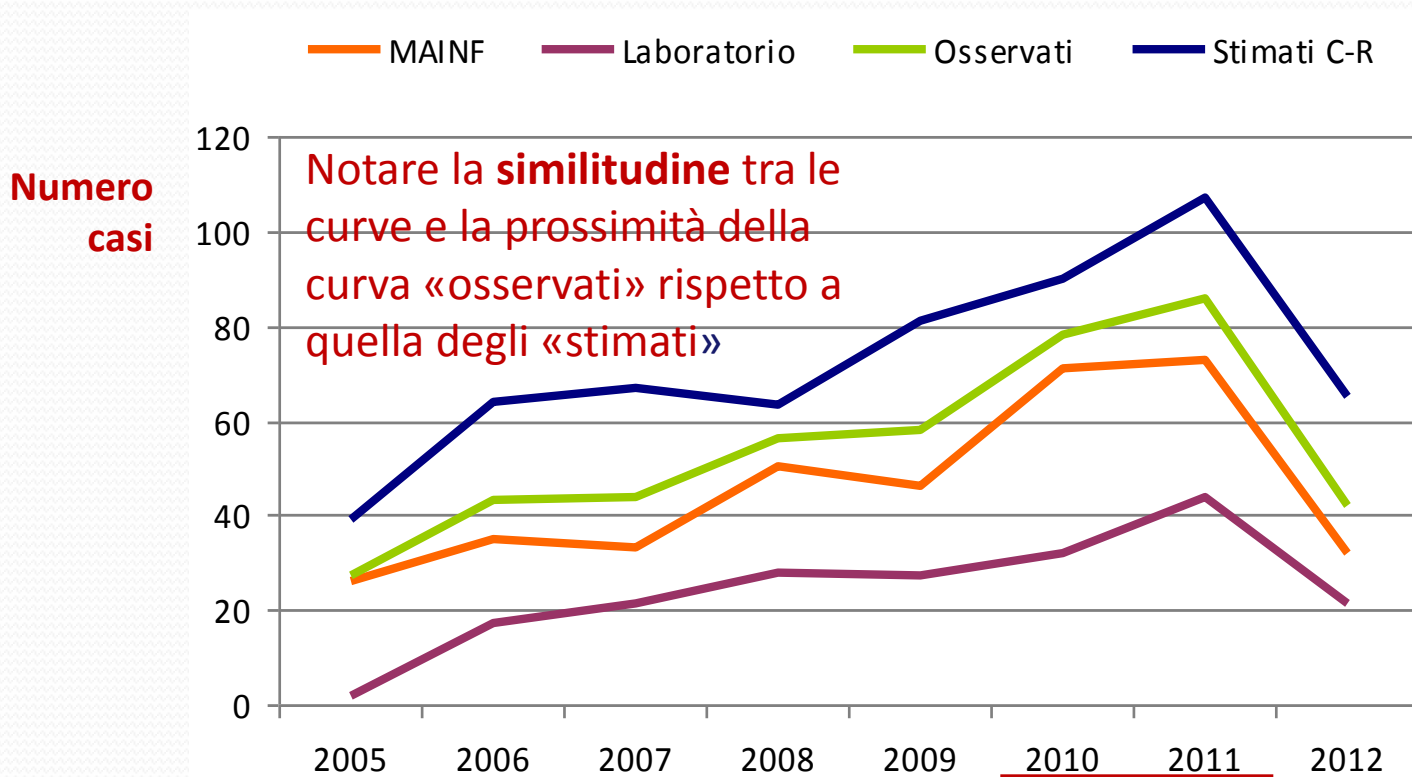
Casi di listeriosi **notificati** in Regione Lombardia per anno e provincia

tra parentesi è indicato **il numero di isolamenti** segnalati dalla rete di laboratori

Provincia	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Totale casi	incidenza x 10 ⁶ dei casi notificati
BG	7	9 (5)	6 (4)	9 (6)	8 (5)	19 (10)	13 (6)	9 (8)	80 (44)	7.28
BS	0	2 (4)	2	6 (2)	3 (2)	6 (2)	9 (3)	2 (1)	30 (14)	2.39
CO	1	1 (1)	1 (1)	3	2	4	0	1	13 (2)	2.18
CR	2	2	1 (1)	1 (1)	1 (1)	4 (1)	6 (3)	6 (1)	23 (8)	6.33
LC	3	3	2	3	5 (2)	5	5	1	27 (2)	7.94
LO	1	1 (1)	2 (2)	1	2 (4)	(1)	2 (3)	0	9 (11)	3.83
MN	0	0	1	0	(2)	0	1	1	3 (2)	0.72
MI	5 (2)	11 (6)	9 (11)	20 (16)	17 (7)	24 (28)	18 (22)	16 (14)	120 (106)	3.81
MB	3	3	5 (2)	3 (2)	3 (3)	1	4	6	28 (7)	3.3
PV	2	-	1	3	2 (1)	2	4 (7)	2 (1)	16 (9)	2.92
SO	1	1	2	2	2	2	3	1	14 (0)	7.64
VA	1	4	3	3 (1)	3 (1)	5	11 (3)	2	32 (5)	3.62
Lombardia	26 (2)	37 (17)	35 (21)	54 (28)	48 (28)	72 (42)	76 (47)	47 (25)	395(210)	

Cattura-ricattura

fonti: notifiche – sorveglianza di laboratorio



Incidenza osservata ($\times 10^5$)

0,30 0,48 0,49 0,62 0,64 0,87 0,95 0,46

Incidenza stimata ($\times 10^5$)

0,42 0,67 0,70 0,65 0,83 0,90 1,15 0,70

Sensibilità: MAINF 63%

Rete di Laboratorio 33%

Conclusioni

- **Epidemiologia:**

- **incidenza in aumento in Lombardia dal 2005 al 2011 (da 0,3 del 2005 a 0,95 del 2011)**
 - ✓ **L'aumento osservato è reale? È aumentata la sensibilità della rete?**
 - ✓ **nel 2012 inizia il declino? è un vero calo?**
 - ✓ **Con il metodo cattura-ricattura l'incidenza stimata risulta pari a 0,6-0,7/10⁵ : non proprio trascurabile!**
 - ✓ **La sensibilità è diversa per i casi correlati e non correlati con la gravidanza?**
- **2012: : vistose differenze tra le province lombarde**
- **Il riconoscimento delle outbreak non è soddisfacente**

Conclusioni

Sistemi di sorveglianza:

- MAINF “cattura” meno delle SDO:
 - come si spiegano i casi accertati ma non notificati?
- La sorveglianza di laboratorio “cattura” meno delle notifiche ma in proporzione non uniforme
 - il dato dalla sorveglianza di laboratorio è atteso, data la volontarietà della partecipazione alla rete dei laboratori,
 - il dato è influenzato dalla “distanza” dal centro
- La Rete di Laboratorio ha margini di miglioramento
 - in termini di sensibilità
 - in termini di tempestività

Conclusioni: le prospettive

I nostri lavori in corso:

- a livello ospedaliero:
 - ✓ favorire la notifica dei casi accertati sensibilizzando le direzioni sanitarie degli ospedali (la gran parte degli casi sono identificati in regime di ricovero)
 - ✓ aumentare la sensibilità della diagnosi dei casi *pregnancy-related*
- a livello della ASL
 - ✓ rilevare eventuali cluster di casi, nel caso la frequenza delle notifiche si riveli superiore all'atteso
 - ✓ al momento della notifica, segnalare il caso al nostro laboratorio e verificare che lo stipte isolato ed eventuali altri stipti correlati ci siano rapidamente inviati per la tipizzazione
- da parte nostra
 - ✓ procedere rapidamente alla tipizzazione
 - ✓ segnalare alla Regione e alle AA.SS.LL. interessate il riscontro di cluster, identificati sulla base delle analisi molecolare
 - ✓ verificare le correlazioni con gli stipti tipizzati dall'IZS



Grazie!!!!!!

- a chi ha avuto la pazienza di ascoltare
 - a chi ha collaborato negli anni

Appendice:

1. I criteri di sorveglianza in Europa
2. Il metodo cattura-ricattura

Appendice 1. i criteri europei per la definizione dei casi

a. casi correlati con la gravidanza

Clinical Criteria

Any person with at least one of the following three:

1. **Listeriosis of newborns** defined as

- Stillbirth

OR

At least one of the following five in the **first month of life**:

- Granulomatosis infantiseptica
- Meningitis or meningoencephalitis
- Septicaemia
- Dyspnoea
- Lesions on skin, mucosal membranes or conjunctivae

2. **Listeriosis in pregnancy** defined as at least one of the following three:

- Abortion, miscarriage, stillbirth or premature birth
- Fever
- Influenza-like symptoms

La definizione di caso secondo l'ECDC

b. casi non correlati con la gravidanza

3. **Other form of listeriosis** defined as at least one of the following four:
- **Fever**
 - **Meningitis or meningoencephalitis**
 - **Septicaemia**
 - **Localized infections such as arthritis, endocarditis, and abscesses**

i criteri europei per la definizione dei casi

Laboratory Criteria

At least one of the following two:

- Isolation of *Listeria monocytogenes* from a normally sterile site
- Isolation of *Listeria monocytogenes* from a normally non-sterile site in a foetus, stillborn, newborn or the mother at or within 24 hours of birth

Epidemiological Criteria

At least one of the following three epidemiological links:

- Exposure to a common source
- Human to human transmission (vertical transmission)
- Exposure to contaminated food / drinking water

i criteri europei per la definizione dei casi

Case Classification

A. (Possible case: non applicabile per la listeriosi)

B. Probable case


Any person meeting the clinical criteria and with an epidemiological link

C. Confirmed case

Any person meeting the laboratory criteria

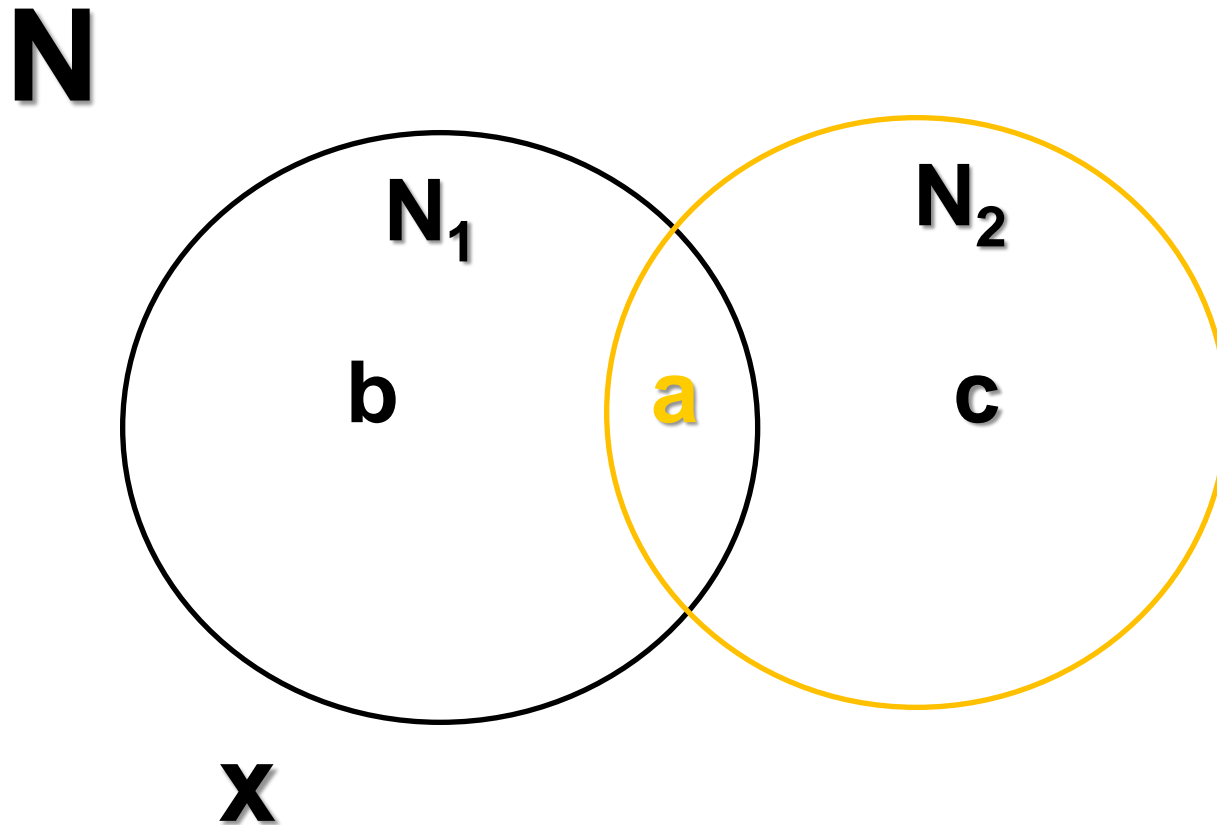
OR

Any mother with a laboratory confirmed listeriosis infection in her foetus, stillborn or newborn



Appendice 2.
come stimare l'incidenza:
il metodo cattura-ricattura

Un intermezzo: la stima dell'incidenza attraverso il metodo cattura- ricattura



N = numero totale degli eventi

X = numero degli eventi non rilevati dalle fonti

N₁: eventi rilevati dalla fonte 1

N₂: eventi rilevati dalla fonte 2

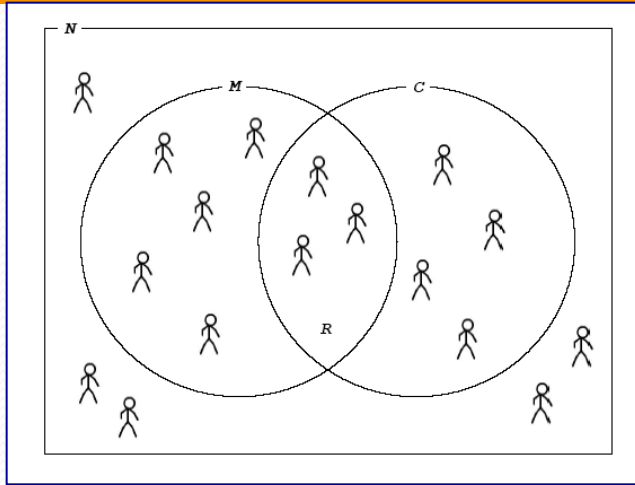
a = eventi rilevati da entrambe le fonti

b = eventi rilevati solo dalla fonte 1

c = eventi rilevati solo dalla fonte 2

Un intermezzo:

la stima dell'incidenza attraverso il metodo cattura-ricattura



		Casi rilevati dalla fonte 2	
		sì	no
Casi rilevati dalla fonte 1	sì	a	b
	no	c	x

$$N_1 = a + b$$

a = casi catturati e ricatturati

$$N_2 = a + c$$

X = casi non catturati da nessuna fonte

$$N \text{ (tutta la popolazione)} = a + b + c + x$$

Un intermezzo:

la stima dell'incidenza attraverso il metodo cattura-ricattura

Fonti disponibili nel caso "listeriosi":

- Fonti: notifiche
- SDO
- Sorveglianza di laboratorio

Requisiti di applicabilità:

- le due fonti devono essere **indipendenti** l'una dall'altra
- tutti gli individui della popolazione devono avere la **medesima probabilità** di essere "catturati" all'interno di ciascuna delle fonti
- la popolazione deve essere "**chiusa**"
- tutti gli individui devono essere **riconosciuti** in maniera univoca e precisa