

La stima della letalità
per meningite batterica mediante
l'uso di database correnti
può sottintendere una diversa
definizione di caso.

Risultati di uno studio di follow-up
sulle meningiti batteriche
nel Lazio, 1996-2000

Estimating fatality rates
of bacterial meningitis
from current health databases
suggests a different
case definition.

Results of a follow-up study
of bacterial meningitis in Lazio
Region, Italy, 1996-2000

Massimo Sangalli,¹ Stefania Palange,² Emanuele Fabrizi,³ Annunziata Faustini,² Carlo A. Perucci²

¹ Osservatorio epidemiologico ASL RME, presso il Ministero affari esteri, Roma

² Dipartimento di epidemiologia ASL RME, Roma

³ Agenzia di sanità pubblica, Regione Lazio, Roma

Corrispondenza: Annunziata Faustini, Dipartimento di epidemiologia, ASL RME, via di S. Costanza 53, 00198 Roma;
tel. 06-83060486; fax 06-83060463; e-mail: faustini@asplazio.it

Cosa si sapeva già

- La letalità è l'indicatore di elezione per stimare l'importanza della morte quale esito di malattie infettive che presentino incidenza contenuta ed elevata probabilità di morte.
- Nel caso delle malattie infettive, la causa principale di morte come riportata al ReNCaM sottostima il fenomeno reale secondo alcuni autori, mentre lo sovrastima secondo altri.
- Gli studi di follow-up clinico e/o anagrafico rappresentano l'approccio metodologico utilizzato nella maggior parte degli studi sulla letalità delle meningiti.
- Sempre più spesso l'uso di fonti correnti di dati, quali il ReNCaM e i registri SDO, viene proposto per la stima di indicatori di popolazione inclusa la letalità.

Cosa si aggiunge di nuovo

- La stima di letalità per meningite batterica basata su uno studio di follow-up, in una popolazione italiana.
- La sensibilità delle stime di letalità basate su fonti correnti di dati (ReNCaM e SDO) rispetto a quella ottenuta mediante il follow-up anagrafico in una stessa popolazione.
- Le possibili ragioni delle differenze tra le stime delle diverse fonti, identificate nella sottonotifica selettiva dei casi deceduti di meningite e in definizioni di morte per meningite batterica non confrontabili tra le fonti.

Riassunto

Obiettivi: descrivere letalità e mortalità per meningite batterica nel Lazio nel periodo 1996-2000 e confrontare le stime con quelle ottenute dai registri delle cause di morte (ReNCaM) e delle schede di dimissione ospedaliera (SDO).

Metodi: studio di follow-up dello stato in vita per i casi di meningite batterica notificati dal 1996 al 2000, residenti nel Lazio. Caso di morte per meningite batterica è stato definito un paziente deceduto durante il ricovero oppure a casa entro 30 giorni dal ricovero con meningite come causa principale di morte (codici ICD-9: 036.0, 036.1, 036.2, 320.0, 320.1, 320.2, 320.3, 320.7, 320.8, 320.9, 027.0). La letalità stimata in base ai risultati del follow-up è stata confrontata con quella derivata dal ReNCaM e dalle SDO per lo stesso periodo.

Risultati: 525 meningiti batteriche sono state notificate tra

i residenti nel Lazio in tutto il periodo. Sono stati osservati 98 decessi con una letalità del 18,7% (IC 95% 15,4-22,5); valori più elevati si osservano nei pazienti di età superiore a 64 anni (44,6%; IC 95% 33,7-55,9) e nelle meningiti da *Streptococcus pneumoniae* (27,5%; IC 95% 20,3-35,6) e da *Listeria* (32,0%; IC 95% 14,9-53,5). La letalità è di 10,1% in base al ReNCaM e di 10,9% in base alle SDO.

Conclusioni: Le stime di letalità ottenute dal follow-up sono più elevate rispetto a quelle ottenute dai registri ReNCaM e SDO. Le differenze, in parte spiegate da una sottonotifica selettiva per i casi deceduti, sembrano essere dovute alle diverse definizioni di caso usate nello studio di follow-up e nelle altre fonti dei dati.

(*Epidemiol Prev* 2005; 29(3-4): 188-94)

Parole chiave: letalità per meningite batterica, studio di follow-up, definizione di caso di decesso dovuto a meningite

Abstract

Objectives: to describe mortality and case fatality rate due to bacterial meningitis in the Lazio Region from 1996 to 2000, and to compare these estimates with those from Cause-of-death Registry (CDR) and Hospital Discharge Registry (HDR).

Methods: a follow-up study of mortality was conducted through Registry Offices for bacterial meningitis cases reported to surveillance in 1996-2000 among residents in the Lazio Region. Death due to bacterial meningitis was defined as a patient who died during a hospitalization for meningitis or who died within 30 days after hospitalization and whose underlying cause of death was bacterial meningitis (ICD-9: 036.0, 036.1, 036.2, 320.0, 320.1, 320.2, 320.3, 320.7, 320.8, 320.9, 027.0). Case fatality rates estimated from follow-up study were compared with estimates from CDR and HDR of the same period.

Results: 525 bacterial meningitis cases were reported among residents in the whole period; 98 deaths were detected with a case fatality rate (CFR) of 18,7% (CI 95% 15,4-22,5); estimates were higher in patients 64+ year old (44,6%; IC 95% 33,7-55,9) and in meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* (27,5%; CI 95% 20,3-35,6) or *Listeria* (32,0%; CI 95% 14,9-53,5). The CFR was 10,1% according to the CDR and 10,9% according to the HDR.

Conclusions: CFRs differ according to the database used. Differences may be partially due to a selective lower sensitivity in reporting deceased cases, but the most important factor seems to be the case definition used in follow-up study and other sources of data. (Epidemiol Prev 2005; 29(3-4): 188-94)

Key words: case fatality rate for bacterial meningitis, follow-up study, case definition of fatal bacterial meningitis

Introduzione

Le stime di mortalità per le malattie infettive si basano sui dati dei registri anagrafici e dei registri delle cause di morte nei quali viene codificata la causa principale in base ai certificati di morte. Negli Stati Uniti l'attenzione viene posta sulle malattie infettive che più di frequente sono causa di morte, come polmonite, influenza, tubercolosi, difterite, pertosse, morbillo, febbre tifoide, dissenteria, sifilide e AIDS.¹ In Italia l'Istituto Centrale di Statistica pubblica annualmente le stime di mortalità per le malattie infettive come gruppo aggregato, e lo stesso approccio è stato utilizzato in studi di mortalità a livello locale.²

Un approccio differente viene utilizzato per la stima della letalità, indicatore di elezione per alcune malattie infettive a incidenza contenuta e a elevata frequenza di decessi, quali le meningiti batteriche. Questo approccio è basato sul follow-up dei casi notificati o ricoverati, mediante recupero dell'informazione sul decesso e sulle sue cause dai registri di mortalità;^{3,4} in alcune esperienze l'informazione sul decesso per meningite batterica è stata ricavata dalle schede di notifica delle malattie infettive⁵ o dalle cartelle cliniche.⁶

L'uso dei registri delle cause di morte per stimare la mortalità causa specifica presenta ancora oggi problemi di ridotta sensibilità rispetto alla diagnosi necroscopica.⁷ Differenze di sensibilità fino all'11% a svantaggio dei registri sono state riportate anche in studi che confrontano i registri di mortalità con le diagnosi di dimissione ospedaliera.⁸ Nel caso delle malattie infettive, si registrano posizioni divergenti. Secondo alcuni autori le stime di mortalità basate sui registri delle cause di morte sottostimano l'impatto delle malattie infettive come gruppo aggregato di cause, perché i codici ICD-9 001-139 non includono tutte le possibili patologie infettive, che sono riportate anche tra le patologie d'organo.⁹ Altri autori sostengono che patologie croniche di tipo respiratorio, cardiaco, renale e metabolico possono essere i fattori determinanti il decesso nella maggior parte dei casi in cui una malattia infettiva o parassitaria viene scelta

come causa principale di morte e il relativo codice riportato sui registri di causa di morte.¹⁰

Presentiamo qui i risultati del follow-up di mortalità dei casi di meningite batterica notificati nel Lazio dal 1996 al 2000. Le stime di letalità così ottenute sono state confrontate con quelle derivate dai registri regionali delle cause di morte (ReNCaM) e delle schede di dimissione ospedaliera (SDO).

Metodi

I casi di meningite batterica verificatisi nel Lazio nel periodo 1996-2000 sono stati identificati attraverso la sorveglianza integrata di tre fonti (Sistema informativo malattie infettive SIMI, Sorveglianza speciale delle meningiti batteriche SSMB, e Sorveglianza di laboratorio LAB).^{11,12}

Sono state incluse tutte le patologie invasive da *Neisseria meningitidis* secondo la definizione di malattia meningococcica adottata nella sorveglianza nazionale; le meningiti tubercolari sono state escluse.

Per i casi residenti nel Lazio, il follow-up di mortalità è stato condotto richiedendo lo stato in vita alle anagrafi dei comuni di residenza o di nascita.

Per gli stessi casi, dal registro regionale delle SDO è stato identificato il ricovero «indice», definito come quello in cui è stata posta la diagnosi di meningite batterica; il ricovero indice è stato identificato mediante la data di ricovero riportata nella scheda di notifica oppure ricercando i ricoveri avvenuti in un intervallo di 7 giorni prima o dopo la data di notifica della malattia; dal ricovero indice è stato ricostruito il percorso di ospedalizzazione del caso e sono state rilevate le seguenti informazioni: data del ricovero, tipo di dimissione (limitatamente al decesso) e diagnosi di dimissione, principale e secondarie.

Dal ReNCaM regionale sono stati rilevati tutti i decessi di residenti nel Lazio verificatisi nello stesso intervallo di tempo e attribuiti a meningite batterica (codici ICD-9: 036.0, 036.1, 036.2, 320.0, 320.1, 320.2, 320.3, 320.7, 320.8, 320.9, 027.0). Sono state inoltre rilevate le cause di morte

anno di notifica	casi		incidenza ^b		tassi ^a letalità		mortalità ^b	
	notificati	deceduti						
	n.	n.	(x 100.000)	IC 95%	(x 100)	IC 95%	(x 1.000.000)	IC 95%
1996	105	19	2,0	1,7 - 1,4	18,1	11,3 - 26,8	3,7	2,2 - 5,7
1997	86	14	1,6	1,3 - 2,0	16,3	9,2 - 25,8	2,7	1,5 - 4,5
1998	103	15	2,0	1,6 - 2,4	14,6	8,4 - 22,9	2,9	1,6 - 4,7
1999	120	22	2,3	1,9 - 2,8	18,3	11,9 - 26,4	4,3	2,7 - 6,5
2000	111	28	2,1	1,7 - 2,6	25,2	17,5 - 34,4	5,4	3,6 - 7,7
Totale	525	98	2,0	1,8 - 2,2	18,7	15,4 - 22,2	3,8	3,1 - 4,6

^a tassi grezzi

^b tassi calcolati secondo la distribuzione di Poisson

Tabella 1. Tassi di incidenza, letalità e mortalità da meningite batterica, per anno. Follow-up dei casi residenti. Lazio 1996 - 2000.

Table 1. Bacterial meningitis incidence, lethality and mortality in residents, by year. Lazio 1996 - 2000.

diverse dalla meningite batterica per i casi inclusi nel follow-up. Infine è stata rilevata l'informazione sul luogo di morte (ospedale, casa).

Un caso di meningite batterica è stato definito come morto per meningite batterica se il ricovero ospedaliero in cui è stata posta la diagnosi si è concluso con il decesso, oppure se il paziente è deceduto a casa entro 30 giorni dal ricovero o dalla notifica di malattia, con meningite batterica come causa principale di morte registrata al ReNCaM.

In base ai risultati del follow-up, sono stati calcolati i tassi di incidenza, di mortalità e di letalità per anno di notifica, agente eziologico, età e genere. Per il calcolo dei tassi di mortalità è stata utilizzata la popolazione residente all'inizio di ciascun anno (ISTAT). Gli intervalli di confidenza dei tassi di incidenza e di mortalità sono stati calcolati secondo la distribuzione di Poisson.

Le stime di letalità sono state quindi confrontate con quelle ottenute in base alle informazioni dei registri ReNCaM e SDO.

Risultati

Seicentodue casi di meningite batterica sono stati notificati nel Lazio dal 1996 al 2000, 525 in residenti nella regione, 36 in

residenti fuori regione (21 in altre regioni d'Italia e 15 all'estero), 41 in pazienti per cui non è stato possibile ottenere l'informazione sulla residenza. Il follow-up di mortalità è stato completato per tutti i casi residenti. I deceduti che rispondevano alla definizione di caso di morte da meningite batterica sono stati 98.

L'incidenza delle meningiti batteriche, per l'intero periodo, è di 2,0 casi per 100.000 abitanti, con un minimo di 1,6 nel 1997 e un massimo di 2,3 nel 1999; la mortalità per meningite batterica è di 3,8 casi per 1.000.000 di abitanti e la letalità è di 18,7 morti per 100 casi; non si osservano variazioni importanti negli anni per nessuno di questi indicatori (tabella 1). Non sono stati osservati eventi epidemici, ma è stato osservato un cluster familiare di due casi di meningite meningococcica nel 1998.

Non si osservano differenze importanti tra i generi anche se le stime di incidenza (2,3 *vs* 1,8 per 100.000) e di letalità (19,5% *vs* 17,6%) sono lievemente più elevate nei maschi che nelle femmine.

I tassi di letalità per meningite batterica differiscono invece tra le classi d'età e tra gli agenti eziologici.

I pazienti con più di 64 anni presentano il tasso più elevato

agente eziologico	classi età (anni)								
	0 - 4			5 - 24			25 - 44		
	casi	morti	letalità	casi	morti	letalità	casi	morti	letalità
	n.	n.	%	n.	n.	%	n.	n.	%
<i>Neisseria meningitidis</i>	24	1	4,2	39	5	12,8	17	1	5,9
<i>Haemophilus influenzae</i>	62	3	4,8	1	0		3	1	33,3
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^a	27	4	14,8	14	3	21,4	27	6	22,2
Listeria	1	0		0			2	1	50,0
Altri agenti batterici ^b	30	3	10,0	5	1	20,0	11	1	9,1
Non identificato	20	1	5,0	34	0		27	4	14,8
Totale ^a	164	12		93	9		87	14	
letalità %			7,3			9,7			16,1
IC 95%			3,8 - 12,4			4,5 - 17,6			9,1 - 25,5

^a per 1 caso di meningite da *Streptococcus pneumoniae* manca l'informazione sulla età. Il caso è stato riportato nel gruppo di tutte le età.

^b include *Streptococcus spp* (28 casi, 8 morti), *Staphylococcus spp* (14 casi, 4 morti), altri batteri (26 casi, 3 morti).

(44,6%; IC 95% 33,7-55,9), che differisce in modo statisticamente significativo dal tasso complessivo (18,7%; IC 95% 15,4-22,2); la letalità si riduce progressivamente al diminuire dell'età, fino al gruppo dei bambini di 0-4 anni che presentano il tasso di letalità più basso (7,3%; IC 95% 3,8-12,4); anche in questo caso si apprezza una differenza statisticamente significativa rispetto alla stima di letalità totale. I bambini entro l'anno di vita contribuiscono con il maggior numero di decessi (8/12) in questa classe d'età (tabella 2).

Rispetto agli agenti eziologici il valore più basso di letalità (6,9%; IC 95% 2,3-15,5) si osserva per le meningiti da *Haemophilus influenzae* cui si devono 5 decessi; i valori più elevati si osservano per la *Listeria* (32,0%; IC 95% 14,9-53,5) e lo *Streptococcus pneumoniae* (27,5%; IC 95% 20,3-35,6), cui si devono rispettivamente 8 e 39 decessi. La letalità per meningite da *Neisseria meningitidis* è di 13,4% e un valore molto simile di 14,9% si osserva per le meningiti da agente sconosciuto. I bambini tra 0 e 4 anni d'età contribuiscono con tre delle cinque morti osservate nelle meningiti da *Haemophilus influenzae* (tabella 2).

Tutti i 98 decessi verificatisi tra i casi di meningite batterica residenti nel Lazio sono stati trovati nel ReNCaM; per un solo caso la causa di morte non era stata registrata; la meningite batterica è stata riportata in 53 casi, mentre per gli altri 44 la causa di morte era differente (tabella 3). I tumori (11 casi), la meningite di causa non specificata (6 casi), l'encefalomielite (5 casi) erano riportate più di frequente tra le cause di morte diverse dalla meningite batterica (per l'elenco completo vedi tabella 4). Per i residenti a Roma nell'anno 2000 è stato possibile verificare i certificati di morte; su 19 decessi 8 avevano una causa di morte diversa dalla meningite batterica, per uno di loro la meningite batterica era citata tra le altre cause di morte.

Tutti i casi sono morti in ospedale tranne tre deceduti a casa entro i trenta giorni dal ricovero o dalla notifica; la meningite batterica era registrata come causa principale di morte in tutti e tre i casi. Nel ReNCaM sono stati inoltre trova-

ti 15 decessi attribuiti a meningite batterica e relativi a persone residenti nel Lazio e non segnalate come casi dai sistemi di sorveglianza (tabella 3).

I ricoveri indice sono stati identificati nel registro SDO per l'89% (466/525) dei casi di meningite batterica e per il 98% di quelli deceduti (96/98). Tra i dimessi deceduti, la meningite batterica era indicata come diagnosi principale di dimissione in 57 casi; in altri 16 casi questa patologia era riportata tra le diagnosi secondarie, mentre in 23 casi essa non era affatto menzionata (tabella 3). Per i due pazienti il cui ricovero indice non è stato individuato, il ricovero era riportato nella scheda di notifica.

Nel registro SDO sono stati trovati 16 pazienti deceduti in ospedale per i quali la diagnosi principale è stata una meningite batterica e 19 pazienti con diagnosi secondaria che non erano stati notificati alla sorveglianza (tabella 3).

Eseguendo il follow-up di mortalità utilizzando la fonte ReNCaM, ossia definendo come deceduti per meningite batterica solo i casi notificati presenti nel ReNCaM con questa causa di morte, si sarebbe ottenuta una stima di letalità pari a 10,1% (53/525). Utilizzando invece la fonte SDO, ossia definendo come deceduti per meningite batterica i casi notificati, deceduti in ospedale e dimessi con questa diagnosi principale, si otterrebbe una stima di letalità di 10,9% (57/525), che salirebbe al 13,9% (73/525) includendo anche le diagnosi di dimissione secondarie.

Discussione

La letalità per meningite batterica

La letalità che abbiamo osservato nel Lazio per tutte le meningiti batteriche (18,7%) è inferiore alla stima di 25%-27% riportata negli Stati Uniti d'America (USA) per le meningiti di comunità^{13,14}. La differenza osservata potrebbe dipendere almeno in parte da un difetto di sensibilità dei sistemi di sorveglianza che si manifesta preferibilmente nei casi ad esito infu-

Tabella 2. Letalità per meningite batterica, secondo agente eziologico e classi d'età. Follow-up dei casi residenti. Lazio 1996 - 2000.

Table 2. Bacterial meningitis lethality in residents, by etiological agent and patient's age. Lazio 1996 - 2000.

classi età (anni)									
45 - 64			> 64			tutte			
casi	morti	letalità	casi	morti	letalità	casi	morti	letalità	IC 95%
n.	n.	%	n.	n.	%	n.	n.	%	
10	2	20,0	7	4	57,1	97	13	13,4	7,3 - 21,8
1	0		5	1	20,0	72	5	6,9	2,3 - 15,5
37	11	29,7	36	15	41,7	142	39	27,5	20,3 - 35,6
9	2	22,2	13	5	38,5	25	8	32,0	14,9 - 53,5
12	4	33,3	10	6	60,0	68	15	22,1	12,9 - 33,8
28	7	25,0	12	6	50,0	121	18	14,9	9,1 - 22,5
97	26		83	37		525	98		
		26,8			44,6			18,7	
		18,3 - 36,8			33,7 - 55,9			15,4 - 22,2	

Tabella 3. Morti per meningite batterica, secondo la fonte. Lazio 1996 - 2000.

Table 3. Bacterial meningitis deaths according to the source of data. Lazio 1996 - 2000.

fonte	morti per				
	meningite batterica			altre cause ^a	tutte le cause
	tra i casi inclusi nel follow-up	tra i casi non inclusi nel follow-up		tra i casi inclusi nel follow-up	tra i casi inclusi nel follow-up
follow-up	98	0	98		98
ReNCaM	53	15	68	45	98
SDO ^b	57	16	73	39	96
SDO ^c	73	35	108	23	96

^a cause di morte diverse da meningite batterica
^b in base alla diagnosi principale di dimissione. Per 2 casi non è stato identificato il ricovero indice
^c in base alla diagnosi principale o secondaria di dimissione. Per 2 casi non è stato identificato il ricovero indice.

sottonotifica dei casi di meningite, pari al 15,7%;¹⁵ il fatto che in questo studio 15 pazienti il cui decesso è stato attribuito a meningite batterica nel ReNCaM e altri 11 pazienti morti in ospedale con diagnosi principale di meningite batterica non siano stati segnalati dai sistemi di sorveglianza ci permette di concludere che la sottonotifica per i pazienti deceduti è più elevata; essa infatti raggiunge valori di 21% (26/124). La scelta di non includere nello studio di follow-up i casi non riportati alla sorveglianza delle malattie infettive segue l'approccio utilizzato in altri studi.^{3,4}

La differenza osservata potrebbe anche essere dovuta alla definizione di caso di morte per meningite batterica che abbiamo usato nel follow-up. Tale definizione, già utilizzata in altri studi,^{3,4} prevedeva o la morte in ospedale durante il ricovero indice (senza considerare la causa principale di morte) o la morte extraospedaliera entro trenta giorni dall'esordio dei sintomi. L'obiettivo era quello di utilizzare una definizione indipendente dal registro delle cause di morte e basata su criteri clinici. Tuttavia l'aver potuto utilizzare solo le informazioni dei database delle sorveglianze anziché dati clinici diretti, come è stato fatto in analoghi studi condotti in USA^{13,14} può aver influito negativamente sulla validità delle stime prodotte. Anche la scelta dell'intervallo di tempo è stata discussa in letteratura; alcuni autori hanno suggerito un intervallo di tempo di 14 giorni piuttosto che di 30 come quello che meglio discrimina tra i decessi dovuti a meningite e quelli dovuti ad altra causa in pazienti affetti da meningite batterica.¹⁶ Inoltre noi abbiamo utilizzato questo intervallo di tempo solo per i pazienti morti a casa; tra i pazienti morti durante il ricovero la durata della malattia fino al decesso è stato più lunga di 30 giorni in 13 casi (range 32-156); questo potrebbe aver introdotto un *bias* in quanto tra i casi morti in ospedale sarebbero stati inclusi selettivamente pazienti deceduti per sequele della meningite.

La letalità per le meningiti batteriche dovute a singoli agenti

Stime di letalità molto simili al 13,4% da noi osservato sono state riportate per le malattie invasive da *Neisseria meningitidis* nel Regno Unito (12%)¹⁷ e negli USA (9-12%).¹⁸ Nonostante i valori non siano molto elevati, è stato osservato che la letalità della malattia meningococcica si mantiene stabile da molti

anni a dispetto della disponibilità di una terapia antimicrobica appropriata e adottata universalmente.¹⁸ Le stime più basse e più alte di letalità le abbiamo osservate per le meningiti da *Haemophilus influenzae* (6,9%) e da *Streptococcus pneumoniae* (27,5%). I nostri risultati sono coerenti con le stime di letalità riportate in letteratura: 3-6 % per le prime e 19-26 % per le seconde.¹⁹ In Italia una letalità del 17,9% per meningite da *Streptococcus pneumoniae* è stata stimata in base ai dati di sorveglianza delle malattie infettive, ma nel 40-80 % dei casi il dato relativo all'esito non era disponibile.⁵ Il dato della letalità dovuta a meningite da altri batteri riconosce un contributo elevato (80%) da parte delle specie *Streptococcus spp.*, escluso lo *pneumoniae*, e *Staphylococcus spp.* Nonostante in letteratura siano riportati valori di letalità fino al 27% per lo *Streptococcus agalactiae* gruppo B e fino al 77% per lo *Staphylococcus aureus*¹⁹ è possibile che un bias di selezione abbia influito su questa stima, nel senso che le meningiti dovute a questi batteri potrebbero essere state notificate più di frequente in caso di morte oppure che la stessa diagnosi eziologica sia stata più accurata nei casi clinicamente più gravi. A stime di letalità tanto elevate, 20,7% per lo *Streptococcus* e 46,2% per lo *Staphylococcus*, corrispondono 12 decessi e soltanto 42 casi notificati. Anche per le meningiti da *Listeria monocytogenes* sono riportati valori di letalità fino al 29% in letteratura, affatto coerenti con quanto abbiamo osservato.

La letalità per età

La letalità nei diversi gruppi d'età presenta tassi coerenti con l'atteso, con il valore più elevato nel gruppo di pazienti di età superiore ai 64 anni che contribuiscono con il 38% dei decessi per meningite. L'età superiore a 60 anni è stata riportata come il fattore predittivo più importante di morte per la meningite batterica.^{6,14,20} Per i bambini di età compresa tra 0 e 4 anni il tasso (7,3%) non è così elevato come viene riportato in altri Paesi.¹⁹ Va sottolineato che i bambini entro l'anno di vita contribuiscono con il maggior numero di decessi (8/12) in questa classe d'età; inoltre tre delle cinque morti da meningite dovute ad *Haemophilus influenzae* si osservano in questa classe d'età. Osserviamo infine che la letalità per i casi di meningite da *Streptococcus pneumoniae* è la più elevata in quasi tutte le classi d'età: tra i bambini (0-4 anni), i giovani (5-24 anni) e gli adulti (25-44 anni), non considerando nell'ultimo caso le sti-

causa	codici ICD-9	Fonte		
		ReNcaM	SDO	di cui meningite batt. secondaria
		n.	n.	
non riportata		1		
sepsi	038		1	
meningite causa non spec.	322	6	4	
encefalomielite	323	5	4	
infezione HIV	042		2	1
diabete con complicanza	2507		1	
deficit immunità cellulare	2791	3		
patologia cardiaca acuta (arresto cardiaco, edema polmonare, infarto del miocardio, insuff. cardiaca)	4100, 415, 4275 4284, 5184	5	5	3
emorragia subaracnoidea	430		1	
emorragia e vasculopatia cerebrale	4310, 4360	5		
insufficienza renale cronica	5850	2	1	
shock	7855		3	2
dispnea	7860		10	6
tumore del SNC (cervello, encefalo, ipofisi, meningi)	1910,1921,1943 2273, 2396	4	1	
tumori altre sedi (polmone, sigma, fegato, mieloma multiplo, linfoma maligno)	1533,1550,1629 2028, 2030	7	1	
polmonite	486	1	1	1
insufficienza respiratoria	5188		1	1
LES	7100	1	1	
alterazione della coscienza escl coma	7800		2	2
altro (porpora non tromb., senilità demenza aterosclerotica, laringofaringite, gastrite emorragica)	2872, 2908, 4640 53501, 7970	5		
Totale		45	39	16

Tabella 4. Cause di morte diverse da meningite batterica, per i casi di meningite notificati e inclusi nel follow-up, secondo la fonte. Lazio 1996 - 2000.

Table 4. Death causes different from bacterial meningitis among notified meningitis cases included in the follow-up according to the source of data. Lazio 1996 - 2000.

me calcolate per un solo decesso; nella classe d'età 45-64 anni essa è ancora la più elevata, se consideriamo che il dato relativo ad altri agenti batterici è dovuto in massima parte alle specie *Streptococcus* (4 casi di cui 1 deceduto) e *Staphylococcus* (3 casi, 1 dei quali deceduto). Diversa è la situazione per i pazienti d'età più avanzata (>64 anni), tra i quali si osserva una letalità più elevata in caso di meningite da *N. meningitidis* e da *Streptococcus* e *Staphylococcus*, con un numero di decessi pari a 3, 2 e 3 rispettivamente. E' possibile che lo studio delle patologie concomitanti, dei sierotipi batterici e della sensibilità agli antibiotici possa contribuire a una migliore comprensione di questi dati.

La validità delle stime di letalità

Per quanto inferiore alle stime riportate in altri paesi, la letalità ottenuta nello studio è più elevata di quella calcolata in base ai dati dei registri di mortalità e a quelli delle dimissioni ospedaliere. In merito si deve considerare che la scelta della causa di morte del ReNcaM può correttamente essere attribuita ad una patologia diversa dalla meningite, anche se quest'ultima sia intervenuta nel decorso clinico del paziente. I dati del registro SDO confermano questa ipotesi in quanto la meningite bat-

terica è riportata come causa secondaria in pazienti deceduti per una diversa patologia principale. D'altro canto tra le cause di morte diverse da meningite compaiono le sepsi, le encefalomielite, le meningiti di causa non specificata; alcune di queste potrebbero essere meningiti batteriche. Alla luce di queste considerazioni possiamo concludere che il problema della codifica della causa di morte nei casi di meningite batterica esiste, tuttavia il quesito sulla sua validità non trova sufficienti elementi di discussione dai nostri risultati e dovrebbe essere meglio affrontato in base a uno studio clinico.

Conclusioni

Lo studio di follow-up attivo stima una mortalità per meningite batterica nella nostra regione più elevata rispetto a quella basata sui dati dei registri ReNcaM e SDO.

Le differenze tra le stime delle diverse fonti sono in parte spiegate da una sottonotifica selettiva per i casi deceduti, in parte sembrano dovute alla diversa definizione di caso usata nello studio di follow-up rispetto alle fonti correnti dei dati.

La coerenza delle stime ottenute rispetto a quelle riportate dalla letteratura internazionale conforta l'ipotesi della loro

validità, tuttavia lo studio clinico dei casi in cui la meningite batterica concorre alla morte del paziente, ma non è riportata quale causa principale, potrebbe portare ad una migliore comprensione dei dati di mortalità.

Gli studi clinici consentirebbero inoltre di approfondire quale intervallo di tempo tra l'insorgenza dei sintomi e la morte del paziente contribuisca meglio ad una più accurata attribuzione della causa di morte alla meningite batterica.

Conflitti di interesse: nessuno

Ringraziamenti: Ringraziamo Claudia Cimaglia e Paola Colais per il prezioso supporto nella estrazione dei dati dal registro SDO e Mariangela D'Ovidio per il supporto nella gestione dei dati ReNCaM.

Bibliografia

1. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA* 1999; 281: 61-66.
2. Rabagliati C, Fratti C, Moreschi A, Tenconi MT. Trends di mortalità totale e causa-specifica nella Provincia di Pavia dal 1991 al 2001. *Ann Ig* 2003; 15: 1013-25.
3. Goldacre MJ, Roberts SE, Yates D. Case fatality rates for meningococcal disease in an English population, 1963-98: database study. *BMJ* 2003; 327: 596-97.
4. Moura AS, Pablos-Mendez A, Layton M, Weiss D. Epidemiology of meningococcal disease, New York City, 1989-2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 355-61.
5. Pompa MG, Salmaso S, Caporali MG, Rizzato E. Meningiti da Streptococcus pneumoniae in Italia - 1994-98. *Ann Ig* 1999; 11: 261-63.
6. Tang L-M, Chen S-T, Hsu W-C, Lyu R-K. Acute bacterial meningitis in adults: a hospital-based epidemiological study. *Q J Med* 1999; 92: 719-25.
7. Singleton JD, Cottrell BJ. Analysis of the sensitivity of death certificates in 440 hospital deaths: a comparison with necropsy findings. *J Clin Pathol* 2002; 55: 499-502.
8. Johansson LA, Westerling R. Comparing hospital discharge records with death certificates: can the differences be explained? *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 301-08.
9. Pinner RW, Teutsch SM, Simonsen L et al. Trends in infectious diseases mortality in the United States. *JAMA* 1996; 275: 189-93.
10. Bi P, Parton KA, Whitby M. Co-existing conditions for deaths from infectious and parasitic diseases in Australia. *Int J Infect Dis* 2004; 8: 121-25.
11. Faustini A, Sangalli M, Fabrizi E, Giorgi Rossi P, Perucci CA. *Sistema di sorveglianza delle malattie infettive. Lazio 1997-1998*. Progetto Salute n.46, Osservatorio Epidemiologico della regione Lazio, Roma, 1999.
12. Faustini A, Sangalli M, Fabrizi E, Giorgi Rossi P, Perucci CA. *Sistema di sorveglianza delle malattie infettive. Lazio 1999-2000*. Progetto Salute, monografia, Agenzia Sanità Pubblica della regione Lazio, Roma, 2002.
13. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ et al. Acute bacterial meningitis in adults - A review of 493 episodes. *NEJM* 1993; 328: 21-28.
14. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliariello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med* 1998; 129: 862-69.
15. Faustini A, Fano V, Sangalli M et al. Estimative incidence of bacterial meningitis with capture-recapture method, Lazio Region, Italy. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 843-48.
16. McMillan DA, Lin CY, Aronin SI, Quagliariello VJ. Community-acquired bacterial meningitis in adults: categorization of causes and timing of death. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 969-75.
17. Jones D. Epidemiology of meningococcal disease in Europe and the USA. In: Cartwright K. *Meningococcal disease*. Wiley & Sons, New York, 1995, pp. 147-57.
18. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1378-88.
19. Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell CL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, pp. 959-63.
20. Barquet N, Domingo P, Caylà JA et al. Prognostic factors in meningococcal disease. Development of a bedside predictive model and scoring system. *JAMA* 1997; 278: 491-96.