



**REGIONE AUTÒNOMA DE SARDIGNA**  
**REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA**

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Direzione generale della sanità  
Servizio promozione della salute e osservatorio epidemiologico

Sorveglianza sentinella dell'influenza tra gli assistiti dei  
medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta  
Regione Sardegna – Stagione 2015- 2016

Protocollo Operativo



REGIONE AUTÓNOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Direzione generale della sanità  
Servizio promozione della salute e osservatorio epidemiologico

## INTRODUZIONE

La sorveglianza dell'influenza tra gli assistiti dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta è essenziale per rilevare e valutare tempestivamente l'inizio della circolazione stagionale dei virus e per identificare, attraverso i pazienti, le nuove varianti o sottotipi di virus influenzali. La rilevazione e la caratterizzazione di questi virus permettono di modificare ogni anno la composizione del vaccino, adattandolo alle variazioni antigeniche del virus.

Nella stagione influenzale 1999-2000, per la prima volta è stato avviato in Italia, sotto forma sperimentale, un sistema di sorveglianza sentinella a copertura nazionale basato sui medici di medicina generale e sui pediatri di libera scelta, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. Dopo l'accordo sancito dalla Conferenza Stato Regioni del 28 settembre 2000 il sistema di sorveglianza è stato organizzato in forma istituzionale.

In Sardegna hanno partecipato al sistema di Sorveglianza Influnet – stagione 2014-2015 - 10 medici di medicina generale e 6 pediatri di libera scelta, appartenenti a sette su otto ASL regionali: Sassari (2 MMG e 2 PLS) Olbia (1 MMG), Lanusei (1 PLS), Oristano (1 MMG), Sanluri (1 MMG, 2 PLS), Carbonia (2 MMG) e Cagliari (3 MMG 1 PLS). La popolazione totale di assistiti sotto sorveglianza era costituita da 19064 individui suddivisi in sei fasce d'età: 0-4, 5-14, 15-24, 25-44, 45-64 e oltre 64 anni.

I dati rilevati mostrano un'incidenza dei casi che si è mantenuta su valori bassi nel 2014 ed è progressivamente aumentata nelle prime settimane del 2015, raggiungendo valori superiori a 9 casi per 1000 abitanti a partire dalla 4° settimana, e il picco epidemico nell'8° settimana con un livello di incidenza di 12,4 casi per mille assistiti.

L'incidenza cumulativa osservata durante la stagione è stata pari a 135 casi totali per mille assistiti. L'incidenza cumulativa osservata nelle due fasce di età pediatrica è stata la seguente: 250 casi ogni 1000 assistiti nella fascia di età 0 - 4 anni, 168 casi ogni 1000 assistiti nella fascia di età 5 – 14 anni. Per la fascia di età ricompresa tra i 15 e i 64 anni, l'incidenza cumulativa è stata di 106 casi ogni mille assistiti, mentre negli anziani ultra 65enni l'incidenza è stata pari a 48 casi ogni 1000 assistiti.

La sorveglianza virologica è stata garantita nella Regione Sardegna dal Dipartimento di Scienze Biomediche, sez. Microbiologia sperimentale e clinica, dell'Università degli Studi di Sassari, accreditato dall'ISS nell'ambito della rete dei laboratori Influnet.

I campioni prelevati e processati sono stati complessivamente 98, di cui 42 sono risultati positivi per virus influenzali di tipo A (85,7%) e 7 per virus influenzali di tipo B (14,3%). I 42 campioni positivi per l'influenza A sono stati sottotipizzati con il seguente esito: 24 sono risultati di tipo A/H3N2, 12 di tipo A/H1N1, 6 di tipo A non sottotipizzabili.



REGIONE AUTONOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Direzione generale della sanità  
Servizio promozione della salute e osservatorio epidemiologico

Il Protocollo Influnet per la stagione 2015-2016 non contiene novità rispetto a quello della precedente stagione influenzale.

Per quanto riguarda la parte epidemiologica, si sottolinea l'importanza di ottenere una copertura regionale e per fascia di età pari al 2% della popolazione residente per l'intera stagione influenzale. **Analizzando i dati della precedente stagione influenzale la copertura regionale è stata ben al di sotto dell'atteso.**

Per quanto riguarda la sorveglianza virologica si richiama l'attenzione del laboratorio di riferimento regionale e dei medici sentinella sulle note integrative del protocollo nazionale concernenti:

- monitoraggio della circolazione di entrambi i lineaggi di virus B (B/Yamagata e B/Victoria);
- informazioni relative allo stato vaccinale e al tipo di vaccino somministrato (scheda raccolta dati paziente (**allegato 7 al Protocollo nazionale**))

## **OBIETTIVI PRINCIPALI**

L'obiettivo generale del sistema di sorveglianza dell'influenza è quello di costituire una base di dati per valutare in modo comparativo l'incidenza dell'influenza nel corso degli anni.

Il sistema prevede di raggiungere i seguenti obiettivi specifici:

- descrivere in termini di spazio, tempo e persona tutti i casi di sindrome influenzale (stagionale e pandemica) osservati da un campione di medici sentinella del Servizio Sanitario Nazionale;
- stimare la settimana di inizio, la durata e l'intensità dell'epidemia influenzale;
- stimare i tassi di incidenza per settimana nella stagione influenzale;
- stimare i tassi di incidenza per fasce di età;
- utilizzare i dati di incidenza per la messa a punto di modelli matematici per la previsione di impatto sia della pandemia che delle misure di contenimento e mitigazione applicate;
- condividere i dati di sorveglianza a livello nazionale e internazionale.

## **METODI**

### **COPERTURA GEOGRAFICA E STIMA DEL CAMPIONE DI MEDICI NECESSARI**

Come negli anni precedenti, per stimare l'incidenza delle sindromi influenzali è necessario arruolare un campione di medici sentinella sufficiente a garantire la



REGIONE AUTONOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Direzione generale della sanità  
Servizio promozione della salute e osservatorio epidemiologico

sorveglianza di almeno il 2% della popolazione (33.266 persone in totale- dati Istat al 1° gennaio 2015) (**REQUISITO MINIMO**).

Pertanto si ritiene importante stimolare l'adesione alla rete INFLUNET del maggior numero possibile di Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di Libera scelta, in modo da poter migliorare la sensibilità della rete ed ottenere informazioni più accurate.

Si raccomanda particolare attenzione al reclutamento in tutte le Aziende Sanitarie di una quota di Pediatri di Libera scelta all'interno della rete INFLUNET in modo da garantire il monitoraggio del fenomeno almeno nel 2% dei bambini nella fascia d'età 0-4 e 5-14 anni.

Nella regione Sardegna, lo studio è coordinato dal Servizio promozione della Salute e osservatorio epidemiologico dell'Assessorato Igiene e Sanità, che promuove e controlla la continuità di partecipazione da parte dei medici, mantiene lo scambio di informazioni e di risultati tra i medici partecipanti al progetto e con i responsabili nazionali dello stesso.

Le ASL sono chiamate a collaborare con il Servizio promozione della salute e osservatorio epidemiologico nella promozione del sistema di sorveglianza nei confronti dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta.

**La partecipazione è volontaria;** è importante che i medici che aderiscono al sistema di sorveglianza garantiscano una continuità di partecipazione almeno per tutto il periodo invernale. Il progetto non dispone di risorse economiche per finanziare in maniera diretta i medici sentinella. I medici sentinella hanno accesso riservato al data-base gestito dall'Istituto Superiore di Sanità che renderà disponibili, con modalità interattive, i risultati delle elaborazioni settimanali sull'incidenza dell'influenza per regione e fasce d'età.

### **ATTIVITA' DEI MEDICI SENTINELLA**

Al momento dell'adesione alla sorveglianza ogni medico dovrà fornire al referente regionale i seguenti dati (**Allegato 2 al protocollo nazionale**):

- il proprio nome e cognome;
- indirizzo e-mail al quale inviare le comunicazioni;
- recapito telefonico per comunicazione sui dati di sorveglianza e gli orari preferibili;
- il numero totale di pazienti assistiti distinti per le seguenti fasce di età:
  - numero di assistiti da 0 a 4 anni



REGIONE AUTONOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Direzione generale della sanità  
Servizio promozione della salute e osservatorio epidemiologico

- numero di assistiti da 5 a 14 anni
- numero di assistiti di età compresa tra 15 e 24 anni
- numero di assistiti di età compresa tra 25-44 anni
  
- numero di assistiti da 45-64 anni
- numero di assistiti di età 65 anni e oltre

## Rilevazione dei casi di ILI

Ai medici che partecipano alla sorveglianza si richiede di identificare e annotare giornalmente, sul proprio registro cartaceo, ogni nuovo paziente affetto da sindrome influenzale. Le informazioni individuali raccolte dovranno essere aggregate e i totali trasmessi ogni settimana al Centro di Riferimento attraverso il sito Web "INFLUNET" appositamente predisposto (ISS).

L'accesso sarà regolato dal riconoscimento del medico mediante codice identificativo e password, seguito da una successiva schermata per l'immissione dei dati della settimana di riferimento. Sarà inoltre possibile consultare i dati inviati fino a quel momento.

Per consentire una stima corretta dell'incidenza dell'influenza è necessario che il medico comunichi anche l'eventuale assenza di casi per quella specifica settimana (**zero reporting**).

**Il possesso di adeguate attrezzature informatiche e la connessione a Internet, rappresenta un elemento che semplifica e agevola la partecipazione al sistema di sorveglianza.** Sarà compito del referente regionale provvedere all'inserimento dei dati nel database, tramite Internet, per quei medici sentinella sprovvisti di connessione.

Per garantire la massima omogeneità diagnostica, viene fornita una definizione clinica del caso da segnalare.

### **Definizione clinica di Sindrome influenzale**

La definizione clinica di "sindrome influenzale" è quella adottata in Europa dell'ECDC (decisione della Commissione Europea del 28/IV/2008).

Definizione:

La definizione clinica include le manifestazioni acute con sintomi generali e respiratori.

Qualsiasi soggetto che presenti improvviso e rapido insorgere di almeno uno tra i



REGIONE AUTONOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Direzione generale della sanità  
Servizio promozione della salute e osservatorio epidemiologico

seguenti **sintomi generali**:

- febbre o febricola;
- malessere/spossatezza;
- mal di testa;
- dolori muscolari

e almeno uno tra i seguenti **sintomi respiratori**:

- tosse;
- mal di gola;
- respiro affannoso.

Per la diagnosi clinica di influenza nel **bambino** è *importante considerare quanto indicato per gli adulti tenendo conto che*:

1) i bambini più piccoli non sono in grado di descrivere la sintomatologia sistemica che invece si può manifestare con irritabilità, pianto e inappetenza;

2) nel lattante l'influenza è spesso accompagnata da vomito e diarrea e solo eccezionalmente da febbre;

3) occhi arrossati e congiuntivite sono caratteristici dell'influenza nei bambini in età prescolare, in caso di febbre elevata;

4) nel bambino di 1-5 anni la sindrome influenzale si associa frequentemente a laringotracheite e bronchite e a febbre elevata.

#### *PERIODO DI RACCOLTA DATI*

I dati dovranno essere raccolti a partire dalla 42<sup>a</sup> settimana del 2015 (da lunedì 12 Ottobre 2015) fino alla 16<sup>a</sup> settimana del 2016 (domenica 24 aprile 2016), salvo diverse indicazioni legate alla situazione epidemiologica nazionale.



REGIONE AUTONOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Direzione generale della sanità  
Servizio promozione della salute e osservatorio epidemiologico

## *DATI VIROLOGICI*

Alla rilevazione epidemiologica è inoltre affiancata un'indagine virologica su un numero limitato di campioni. Ogni mese un numero ristretto di medici preleverà una quota prefissata di tamponi naso-faringei che verranno analizzati nel laboratorio regionale della rete influent presso il Dipartimento di Scienze Biomediche, sez. Microbiologia sperimentale e clinica, dell'Università degli Studi di Sassari, accreditato dall'ISS. Il laboratorio regionale provvederà alla identificazione e/o isolamento virale utilizzando modalità e metodologie concordate con il NIC.

Per la raccolta dovranno essere seguite le istruzioni di cui all'**Allegato 6 al protocollo nazionale** e compilata, per ciascun campione prelevato, la scheda raccolta dati paziente di cui all'**Allegato 7 al protocollo nazionale**.

## *ANALISI DEI DATI*

La raccolta dei dati e la loro analisi ed elaborazione, verranno effettuate dal centro di riferimento nazionale, presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), che si occuperà anche della circolazione nazionale delle informazioni raccolte e dell'integrazione con altri sistemi analoghi di rilevazione.

L'analisi dei dati verrà effettuata con le seguenti modalità:

- **ogni settimana:** descrizione della distribuzione geografica dell'incidenza delle sindromi influenzali;
- **alla fine della stagione invernale:** descrizione delle caratteristiche della popolazione campionata; distribuzione temporale e geografica dell'incidenza totale e per fasce d'età delle sindromi influenzali; descrizione della distribuzione dei casi sulla base dello stato vaccinale degli assistiti. Inoltre, sulla base dei campioni prelevati nel corso della stagione, sarà illustrato l'andamento settimanale e la distribuzione geografica degli isolamenti virali.

Le richieste di partecipazione dovranno essere inviate all'Assessorato Igiene e Sanità e Assistenza Sociale della Regione Sardegna – Servizio promozione della salute e osservatorio epidemiologico per via *e-mail* ([san.prev.@regione.sardegna.it](mailto:san.prev.@regione.sardegna.it)) Per ulteriori informazioni è possibile contattare la Sig.ra Rosella Meloni al numero telefonico 070/6065231.

## **Allegati:**

allegato 2 al Protocollo nazionale – informazioni sul medico sentinella

allegato 6 al Protocollo nazionale – raccolta dei campioni

allegato 7 al Protocollo nazionale – raccolta dati su paziente sottoposto a tampone faringeo



REGIONE AUTONOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Direzione generale della sanità  
Servizio promozione della salute e osservatorio epidemiologico

## Allegato 2

# Informazioni sul medico sentinella

**Regione:** \_\_\_\_\_ **Asl :** \_\_\_\_\_  
**Cognome** : \_\_\_\_\_  
**Nome** : \_\_\_\_\_  
**Recapito: Via** : \_\_\_\_\_  
**Città** : \_\_\_\_\_ **CAP :** \_\_\_\_\_  
**Telefono** : \_\_\_\_\_ **Fax :** \_\_\_\_\_  
**E-mail** : \_\_\_\_\_

**N° assistiti 0-4 anni :**

**N° assistiti 5-14 anni :**

**N° assistiti 15-24 anni :**

**N° assistiti 25-44 anni :**

**N° assistiti 45-64 anni :**

**N° assistiti 65 anni e oltre :**

### Istruzioni per la compilazione:

- compilare in stampatello;
- l'indirizzo da specificare è quello a cui deve essere inviata la documentazione o altro materiale tramite corriere o posta;
- e-mail: indicarla solo se consultata regolarmente.
- il numero degli assistiti suddivisi per fascia d'età è indispensabile per lo studio. Le ASL dovrebbero fornire l'informazione se non disponibile dal medico.

Ad ogni medico verrà assegnato un codice identificativo ed una password per la connessione al sito Internet per la consultazione dei dati.

Da inviare, per l'adesione, all'indirizzo e mail [san.prev@regione.sardegna.it](mailto:san.prev@regione.sardegna.it)



REGIONE AUTONOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Direzione generale della sanità  
Servizio promozione della salute e osservatorio epidemiologico

## **Allegato 6**

### PROTOCOLLO OPERATIVO PER LA RACCOLTA DEI CAMPIONI CLINICI

Il campione clinico (tampone naso-faringeo) dovrà essere prelevato durante la fase acuta dell'infezione, caratterizzata solitamente dalla presenza di febbre.

Se la raccolta del materiale clinico avverrà utilizzando i tamponi Virocult, il prelievo dovrà avvenire secondo le modalità di seguito riportate:

#### **PRELIEVO DEL TAMPONE FARINGEO (Kit Virocult)**

1. Rimuovere l'involucro del Virocult contenente il tampone e la provetta di trasporto;
2. Portare il tampone a contatto con la parte posteriore della gola e cercare di far aderire al tampone frammenti di essudato, esercitando un'adeguata pressione ed un lieve movimento di raschiamento;
3. Rimuovere il tappo della provetta ed inserirvi il tampone;
4. Richiudere la provetta e scrivere sull'etichetta posta su di essa i dati relativi al paziente;
5. Spremere delicatamente la base della provetta, affinché il tampone venga bagnato dal terreno;
6. Conservare a +4°C, fino al momento della consegna al corriere

#### **TERRENO VTM DA UTILIZZARE IN ALTERNATIVA AL KIT VIROCULT**

Composizione:

- 100 mL di MEM (Minimal Essential Medium), GIBCO Life Technologies.
- 1 mL di Pen-Strep Solution (Pen: 10000 U/mL, Strep: 10 mg/mL), GIBCO Life Technologies.
- 0,5 mL di Bovine Albumin Fraction V, 7,5% Solution, GIBCO Life Technologies.

Aliquotare 1,5 mL di VTM in criotubo. Effettuare il prelievo, utilizzando un tampone sterile, e conservare il campione clinico come sopra riportato.

#### **IMPORTANTE:**

La diagnosi virologica è fortemente condizionata dalla rapidità di invio del campione raccolto al Laboratorio. E' importante, dunque, che il medico dia tempestiva comunicazione (entro 24-48 ore) dell'avvenuto prelievo al Laboratorio di Riferimento Regionale.

#### **REGISTRAZIONE DATI**

Riportare nell'Allegato 7 i dati relativi al paziente sottoposto a prelievo.

#### **SPEDIZIONE**

Per le modalità di spedizione, prendere accordi con il Laboratorio di Riferimento Regionale.



REGIONE AUTONOMA DE SARDIGNA  
REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

ASSESSORADU DE S'IGIENE E SANIDADE E DE S'ASSISTÈNTZIA SOTZIALE  
ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

Direzione generale della sanità  
Servizio promozione della salute e osservatorio epidemiologico

## Allegato 7

### SCHEDA RACCOLTA DATI SUL PAZIENTE SOTTOPOSTO A TAMPONE PER LA CONFERMA DI LABORATORIO

COGNOME e NOME MEDICO (per esteso): \_\_\_\_\_ INDIRIZZO: \_\_\_\_\_

CODICE REGIONALE: \_\_\_\_\_ LABORATORIO DI RIFERIMENTO: \_\_\_\_\_

#### DATI PAZIENTI

Iniziali paziente	Sesso	Età (anni*)	Eventuali Patologie concomitanti che favoriscono le complicanze	Data inizio sintomi	Data prelievo	Vaccinato	Eventuale Terapia Antivirale
			<input type="checkbox"/> Malattie croniche apparato respiratorio1 <input type="checkbox"/> malattie apparato cardio-circolatorio2 <input type="checkbox"/> immunosoppresso3 <input type="checkbox"/> malattie metaboliche4			<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> non adiuvato <input type="checkbox"/> adiuvato <input type="checkbox"/> intradermico <input type="checkbox"/> quadrivalente	<input type="checkbox"/> Oseltamivir  <input type="checkbox"/> Zanamivir
			<input type="checkbox"/> Malattie croniche apparato respiratorio1 <input type="checkbox"/> malattie apparato cardio-circolatorio2 <input type="checkbox"/> immunosoppresso3 <input type="checkbox"/> malattie metaboliche4			<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> non adiuvato <input type="checkbox"/> adiuvato <input type="checkbox"/> intradermico <input type="checkbox"/> quadrivalente	<input type="checkbox"/> Oseltamivir  <input type="checkbox"/> Zanamivir
			<input type="checkbox"/> Malattie croniche apparato respiratorio1 <input type="checkbox"/> malattie apparato cardio-circolatorio2 <input type="checkbox"/> immunosoppresso3 <input type="checkbox"/> malattie metaboliche4			<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> non adiuvato <input type="checkbox"/> adiuvato <input type="checkbox"/> intradermico <input type="checkbox"/> quadrivalente	<input type="checkbox"/> Oseltamivir  <input type="checkbox"/> Zanamivir
			<input type="checkbox"/> Malattie croniche apparato respiratorio1 <input type="checkbox"/> malattie apparato cardio-circolatorio2 <input type="checkbox"/> immunosoppresso3 <input type="checkbox"/> malattie metaboliche4			<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> non adiuvato <input type="checkbox"/> adiuvato <input type="checkbox"/> intradermico <input type="checkbox"/> quadrivalente	<input type="checkbox"/> Oseltamivir  <input type="checkbox"/> Zanamivir
			<input type="checkbox"/> Malattie croniche apparato respiratorio1 <input type="checkbox"/> malattie apparato cardio-circolatorio2 <input type="checkbox"/> immunosoppresso3 <input type="checkbox"/> malattie metaboliche4			<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> non adiuvato <input type="checkbox"/> adiuvato <input type="checkbox"/> intradermico <input type="checkbox"/> quadrivalente	<input type="checkbox"/> Oseltamivir  <input type="checkbox"/> Zanamivir

\* Se si tratta di bambini al di sotto dell'anno di età indicare il numero di mesi seguito dalla lettera M;

- 1: inclusa l'asma grave, la displasia broncopulmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO;
- 2: comprese le cardiopatie congenite e acquisite;
- 3: malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;
- 4: diabete mellito, obesi con BMI >30 e gravi patologie concomitanti.