

Lavorare in sicurezza: la gestione del rischio biologico

dr.ssa **Ludovica Segat**

Laboratorio di Infettivologia Perinatale

IRCCS Burlo Garofolo, via dell'Istria 65/1, Trieste

ludovica.segat@burlo.trieste.it

Infezioni occupazionali

- Negli ambienti sanitari le infezioni dovute ad agenti biologici (AB) trasmissibili per via ematogena riguardano diversi patogeni: **HBV, HCV e HIV** sono di primario interesse per la **frequenza di esposizione**, per le **conseguenze**, occupazionali e non, nonché per l'**impatto** di queste patologie sui costi diretti e indiretti.
- Negli operatori sanitari (OS) le punture accidentali con aghi o le ferite con oggetti taglienti rappresentano un evento piuttosto frequente; in Europa si registrano circa 1.200.000 infortuni all'anno (Direttiva 2010/32/CE).
- Uno studio AIREPSA ha evidenziato che gli infortuni in corso di esposizione a rischio biologico da malattie emotrasmesse (punture, tagli e contaminazioni mucocutanee) rappresentano **circa il 40% di tutti gli infortuni** negli ambienti ospedalieri.
- Di fronte a un elevato numero di infortuni il **tasso di sieroconversione** è limitato.

ESPOSIZIONE ≠ INFEZIONE!

- Negli OS la frazione delle infezioni attribuibile ad una causa occupazionale è pari a circa il **39%** per l'HCV, al **37%** per l'HBV e al **4,4%** per l'HIV.
- Negli ultimi anni è stata comunque osservata una riduzione dell'incidenza delle infezioni occupazionali da HBV e HIV

Principali agenti causa di infezione occupazionale

HBV, HCV, HIV

(Mycobacterium tuberculosis)

Principali agenti causa di infezione occupazionale

HBV, HCV, HIV

HBV ed epatite B

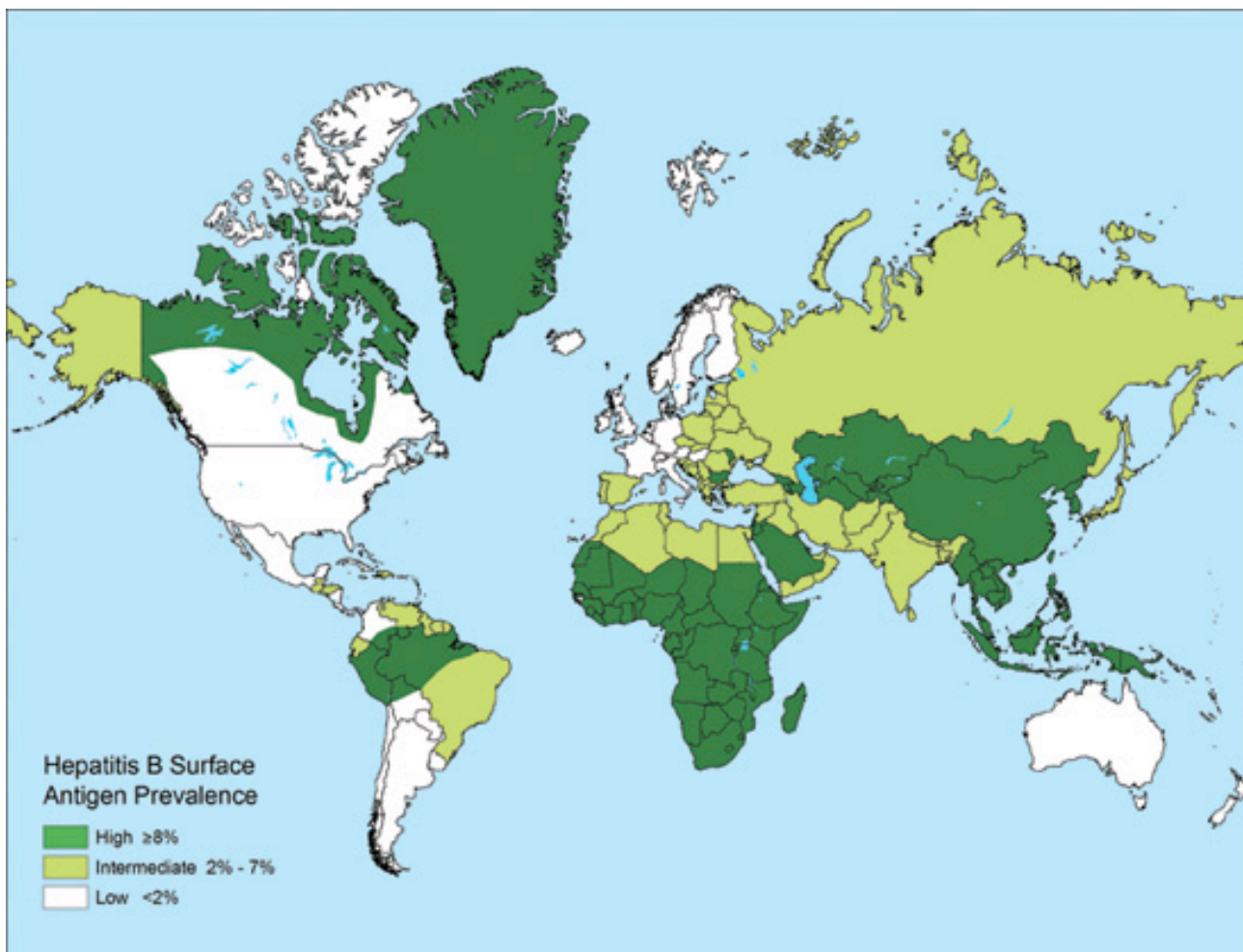
L'epatite B è una malattia infettiva grave e comune del fegato, che affligge milioni di persone in tutto il mondo.

Le gravi conseguenze patologiche di infezioni persistenti da HBV comprendono lo sviluppo di insufficienza epatica cronica, cirrosi e carcinoma epatocellulare (HCC).

Se l'infezione si verifica nella prima infanzia è spesso asintomatica e diventa cronica.

Più di 2000 milioni di persone oggi sono state infettate con HBV in qualche momento della loro vita. Di questi, circa 350 milioni rimangono cronicamente infettati e diventano portatori del virus. Tre quarti della popolazione mondiale vive in zone dove ci sono alti livelli di infezione.

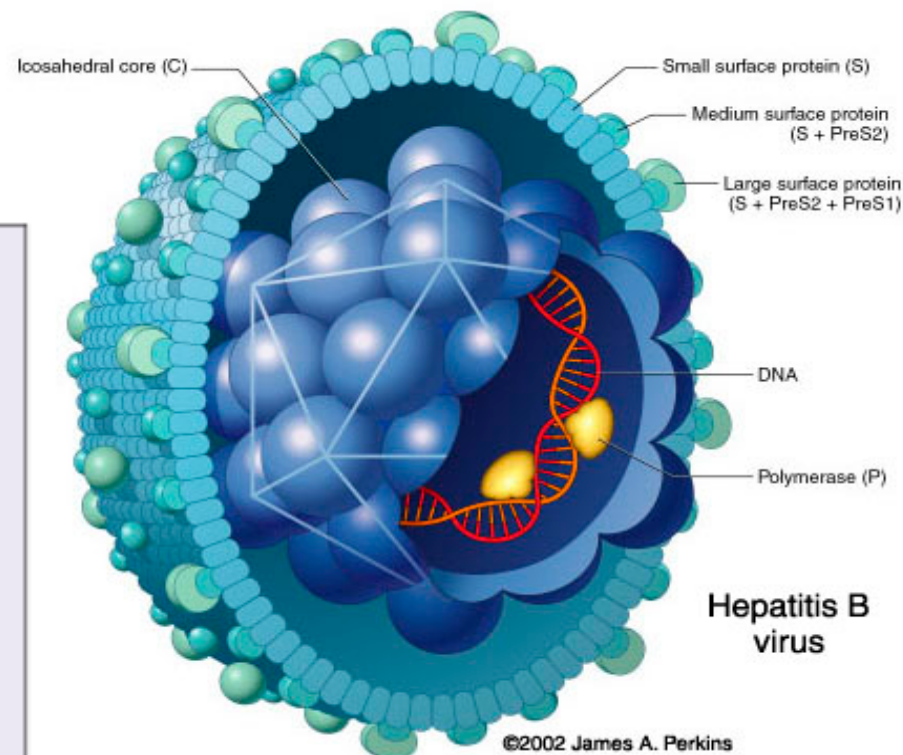
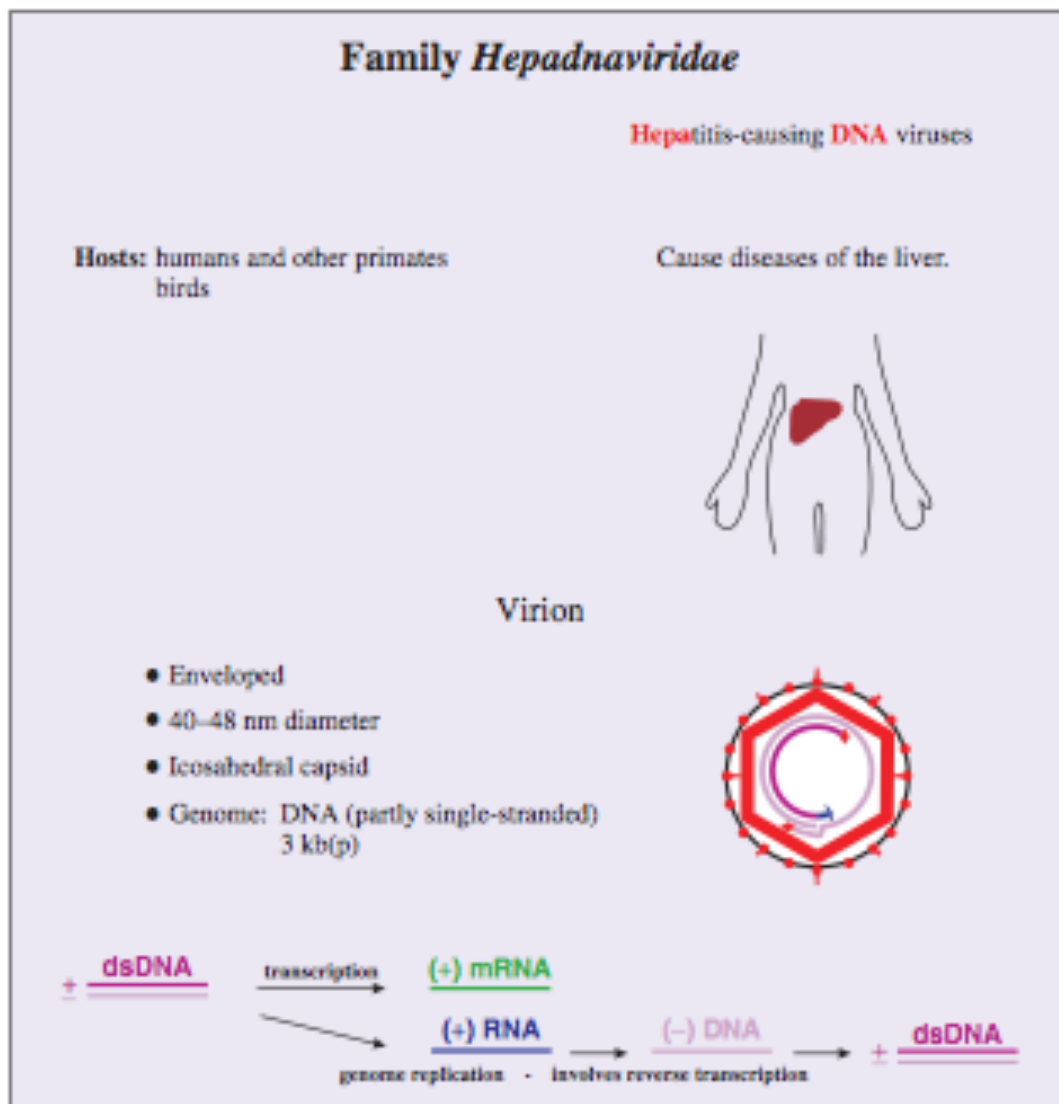
HBV: epidemiologia



Caratteristiche epidemiologiche dell'infezione da HBV in Italia

- Basso livello endemico (prevalenza di HBsAg: 1%) senza differenze geografiche tra nord e sud;
- Prevalenza dell'infezione da HBV tra i pazienti ricoverati in ospedale per epatopatie: 10% circa;
 - Incremento del rischio di trasmissione per via sessuale tra i maschi non vaccinati e con età tra i 30 e i 50 anni;
- Persistente rischio di trasmissione intrafamiliare e tra tossicodipendenti;
- Prevalenza di HBsAg tra gli immigrati dall'Africa, dall'Asia e dall'Europa dell'Est: 5%-10%

HBV: il virus



HBV è un virus della famiglia degli *Hepadnaviridae*

L'**HBsAg** o proteina s è la proteina principale dell'involucro, del rivestimento esterno, all'interno del quale c'è una proteina nota come core (**HBcAg**), che rappresenta un secondo rivestimento, quello interno che circonda il DNA e la polimerasi virale (proteina in grado di produrre genoma del virus). Viene prodotta poi un'altra proteina nota come **HBeAg** che definisce il grado di replicazione del virus

HBV: incidenza

Tabella 1 - Tassi di incidenza (x 100,000) di casi riportati di epatite virale acuta per età e per anno

Età	'86	'87	'88	'89	'90	'91	'92	'93	'94	'95	'96	'97	'98	'99	'00	'01	'02	'03	'04
Epatite B																			
0-14	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0.5	0.4	0.3	0.1	0.5	0.2	0.1	0.1
15-24	35	31	22	19	17	12	10	10	6	6	5	5	4	3	2	1.5	1.3	0.9	0.7
25 e +	9	8	5	5	4	4	3	4	4	3	3	4	3	3	2	2.5	2	2.3	2.3
Total	12	10	7	6	5	5	4	4	3	3	3	3	3	2	2	2	1.5	2	1.6

Prevalenza delle infezioni da HBV

(ISS consensus conference, 2009)

	Popolazione generale	Soggetti ospedalizzati	Operatori sanitari
HBV	1-2%	2%	2%

HBV: modalità di contagio

L' HBV può essere trasmesso per:

- **Trasmissione parenterale:** inoculazione di sangue e derivati del sangue infetto, uso di aghi, siringhe, strumenti chirurgici contaminati, trapianto di organi infetti. HBV è in grado di rimanere sulle superfici con cui entra in contatto per circa una settimana, senza perdere la sua infettività
- **Trasmissione parenterale inapparente:** penetrazione del virus proveniente da materiali biologici infetti attraverso lesioni della cute o delle mucose. HBV non attraversa la pelle o la barriera mucosa, ma è in grado di farlo se la barriera o la cute non sono integre. Si realizza attraverso lesioni della mucosa oro-faringea, l'uso di articoli da toilette come i rasoi, gli spazzolini da denti, le forbici per unghie, di persone con l'infezione.
- **Trasmissione sessuale**
- **Trasmissione verticale:** i figli di madri infette con elevati livelli di replicazione virale (caratterizzati da elevati livelli di HBV-DNA e da HbeAg positività), hanno un rischio del 70-90% di infezione perinatale (alla nascita) in assenza di prevenzione.

... il lavoro in strutture sanitarie, le trasfusioni, la dialisi, l'agopuntura, i tatuaggi, pratiche odontostomatologiche in condizioni di scarso controllo e igiene sono tutti fattori di rischio.

HBV: modalità contagio

il rischio di contagio dipende da

- variabili epidemiologiche
- variabili virologiche
- tipo/entità esposizione

ex: carica virale / concentrazione virus
volume inoculo
modalità (percutanea > mucocutanea)

Elevata	Moderata	Bassa/appena rilevabile*
		Urine
Sangue	Seme	Feci
Siero	Fluidi vaginali	Sudore
Essudati	Saliva	Lacrime
		Latte materno

Infettività HBeAg > Anti-HBe (30 vs 6%, maggiore carica virale)

Probabilità di infezione a seguito di esposizione percutanea = 6-30%

HBV: infettività e stabilità

HBV è notevolmente resistente agli agenti chimici e fisici

HBV resiste (mantiene l'infettività) per almeno:

- 15 anni -15°C
- 6 mesi a temperatura ambiente
- 1 settimana nel sangue essiccato su una superficie
- 10 ore 60°C
- 2 ore 150°C (secco)
- 15 minuti 120°C (umido)

HBV è inattivato:

- autoclave a 121° C per 20 min o trattamento termico a secco a 160° C per 1 h
- esposizione ad ipoclorito di sodio (500 mg di cloro libero per litro) per 10 min
- esposizione a 2% glutaraldeide acquosa a temperatura ambiente per 5 min
- esposizione a formaldeide a 18,5 g/l (5 % di formalina in acqua)
- esposizione a 70% alcool isopropilico o alcool etilico 80% a 11°C per 2 min

HBV: modalità di contagio

Table 4. Risk factors reported by persons with acute HBV infection* in Italy (SEIEVA 2010)

Risk factor	Age group (in years)						Total	
	0-14		15-24		≥25			
	n.	(%)	n.	(%)	n.	(%)	n.	(%)
Blood transfusion	0	(0)	0	(0)	8	(2)	8	(2)
Surgery	0	(0)	4	(20)	51	(14)	55	(15)
Nosocomial exposure	0	(0)	1	(5)	13	(4)	14	(4)
Cosmetic treatment with percutaneous exposure**	0	(0)	10	(50)	118	(33)	128	(34)
Dental therapy	0	(0)	7	(37)	122	(35)	129	(35)
Intravenous drug use	0	(0)	0	(0)	6	(2)	6	(2)
Living with drug user	0	(0)	0	(0)	4	(1)	4	(1)
Contact with jaundiced person in the previous six months	0	(0)	0	(0)	11	(3)	11	(3)
Promiscuous sexual activity (> 2 sexual partners in the previous six months)	0	(0)	5	(31)	114	(44)	119	(43)
Cohabitation/sexual partnership with a HBsAg+ carrier	0	(0)	2	(25)	26	(9)	28	(9)
No reported risk factor	0	(0)	4	(19.1)	79	(21.6)	83	(21.5)
Total cases of HBV infection ***	0		21		367		388	

* Cases may have more than one risk factor.

** Piercing, tattooing, manicule/pedicure, barber shop shaving and acupuncture.

*** For some cases, the information on certain risk factors was not available.

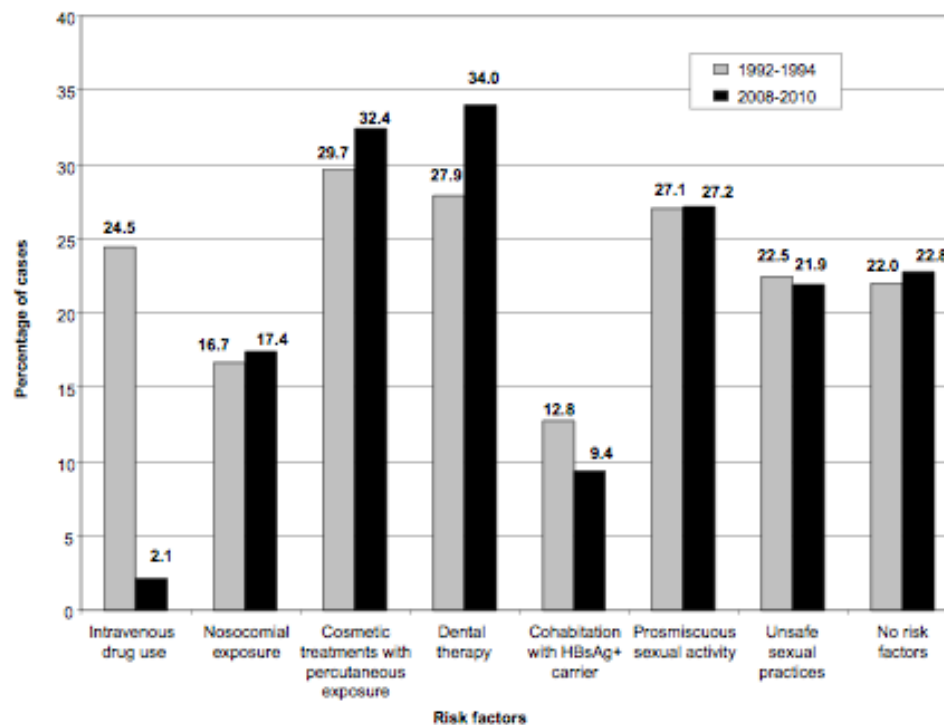


Figure 8. Risk factors reported by persons with acute HBV infection in Italy (SEIEVA 1992-1994 and SEIEVA 2008-2010)

HBV: infezione e marcatori

Il virus penetra nell'organismo e dopo due mesi **HbsAg** viene rilevato nel sangue e precede generalmente di pochi giorni l'aumento delle transaminasi. Successivamente può comparire la sintomatologia con sensazione di malessere ed talvolta ittero per una durata di 40-60 giorni fino quindi alla scomparsa di HbsAg. La comparsa dell'anticorpo specifico (**Anti-HBs**) si presenta al termine della fase di convalescenza fino quindi alla guarigione: compare generalmente dopo due mesi dalla scomparsa dell'antigene.

HbeAg/Anti-HBe

La presenza dell' Antigene "e" rappresenta un indice di attiva replicazione del virus che si moltiplica e si trova in grandi quantità nel sangue e nei fluidi biologici, altamente infettanti. Compare circa 7-10 giorni dopo HbsAg e scompare dopo 2-3 settimane, con la formazione del rispettivo anticorpo.

HbcAg/anti-HBc

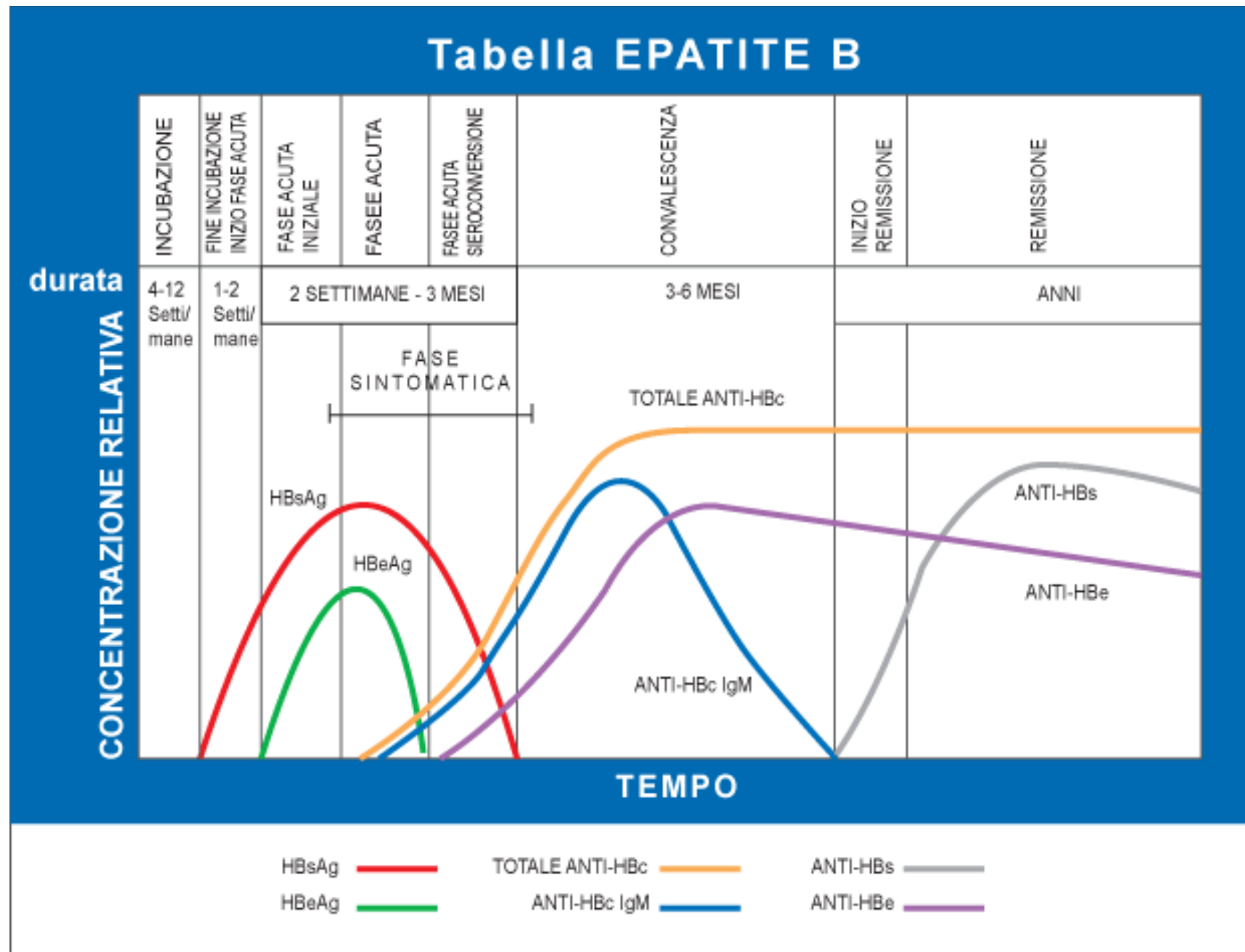
L'antigene non è rilevabile in circolo, ma solo l'anticorpo rispettivo della classe IgM che compare precocemente, indica un'attiva replicazione del virus e persiste quando HbsAg scompare e non sono comparsi gli anti-HBs. L'anticore IgG persiste per anni senza indicare replicazione in atto.

HBV-DNA

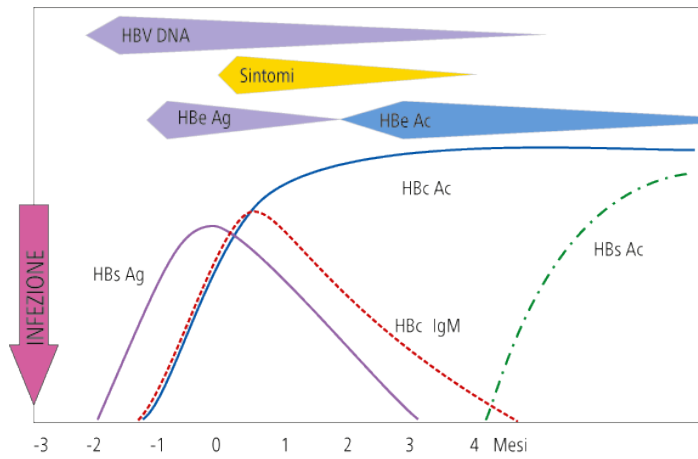
Indica la presenza del virus nel sangue, generalmente è correlato alla positività per HbeAg indice di elevata replicazione del virus.

Tutte le persone che sono antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) positive sono potenzialmente infettive. Il Sangue è infettivo molte settimane prima della comparsa dei primi sintomi e durante la fase acuta della malattia. L'infettività delle persone cronicamente infette varia da altamente infettiva (HBeAg positivo) a scarsamente infettive (anti-HBe positivo e HBV DNA bassa carica).

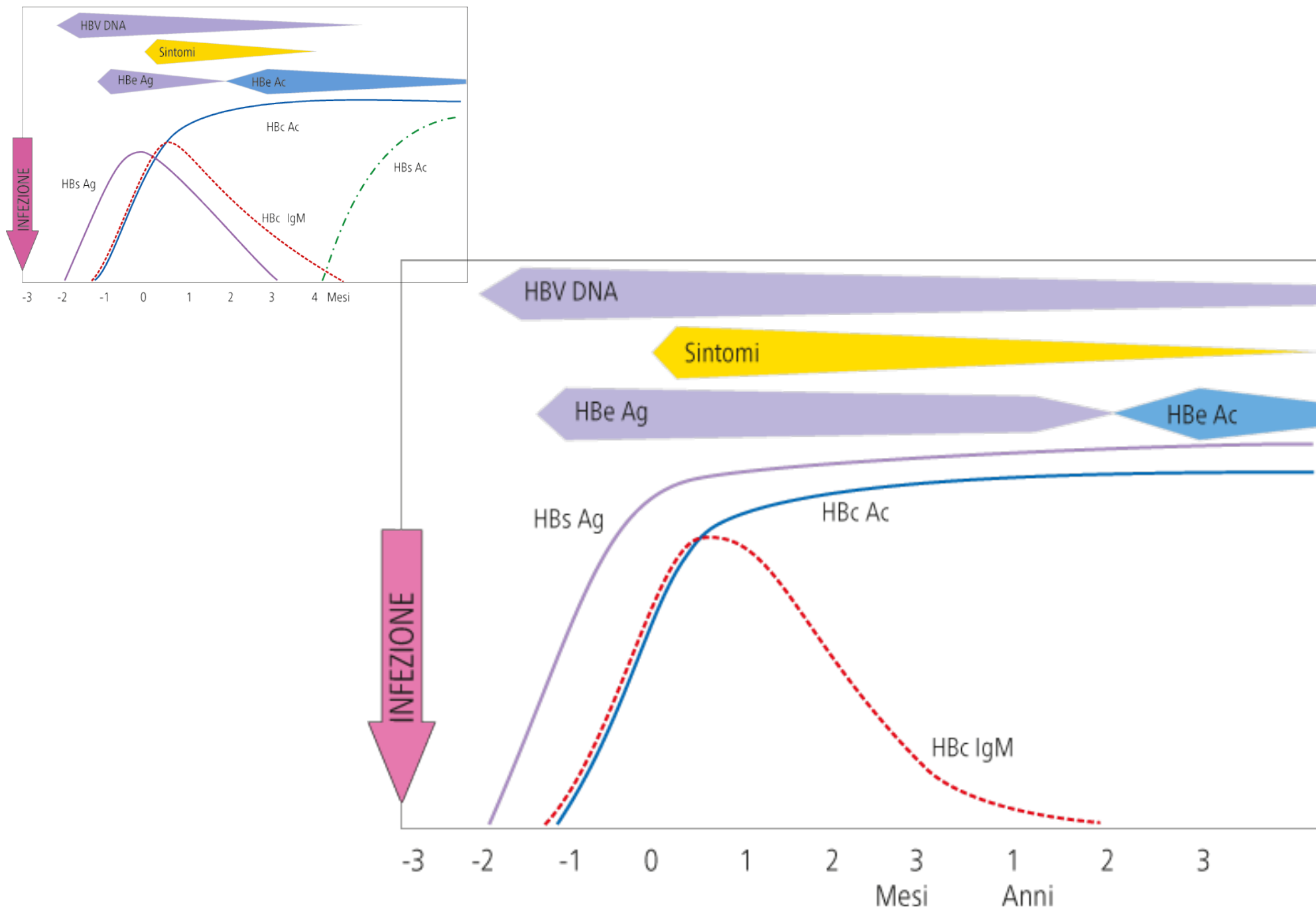
HBV: infezione e marcatori



HBV: infezione e marcatori



HBV: infezione e marcatori



HBV: infezione e marcatori

Ag HBs	Ag HBe	IgM HBc	Ac HBc	Ac HBe	Ac HBs qn IU/L	Significato diagnostico
reattivo			neg			Fase precoce di sieroconversione, vaccinazione recente opp. Ag HBs falso reattivo. Controllo nelle successive 4 w ca.
		pos	pos			Nell'epatite B acuta le IgM HBc vengono prodotte nei primi 10 d dall'esordio della malattia e persistono di regola per 6 m. In ca. il 2% dei casi le IgM HBc sono rilevabili anche per un periodo più lungo a basse concentrazioni.
pos			pos			Infezione attiva. Per una valutazione più precisa dello stadio e dell'indicazione per un trattamento raccomandiamo il completamento della sierologia HBV con HBc IgM, HBe Ag + Ac ed il carico virale HBV DNA PCR qn
pos	pos		pos	neg		Infezione attiva. Se HBe Ag > 6 m positivi: infezione persistente con carico virale alto
pos	neg		pos	pos		Infezione attiva. Se HBs Ag > 6 m positivi: infezione persistente con carico virale basso. Per escludere una mutazione pre-core raccomandiamo la HBV DNA PCR qn
neg			pos			Probabile infezione passata. Per una valutazione più precisa dello stadio raccomandiamo il completamento della sierologia HBV con HBc IgM, HBe e HBs Ac
neg	neg	neg	pos	neg	< 10	Ac HBc è l'unico marcatore di infezione precedente con HBV circa nell'1%. Nel < 3% dei pazienti immunodeficienti con questo quadro si trova un'infezione attiva con viremia osservabile con PCR. Specificità del test: 99%.
neg			pos		≥ 10	Infezione passata in precedenza
neg			neg	neg	≥ 10	Immunità vaccinica

HBV: varianti

Nelle prime fasi dell'infezione il virus replica in maniera costante o altalenante; indipendentemente tuttavia dal modello di replica virale, i ceppi virali che replicano esprimono la proteina HBeAg e vengono definiti "ceppi selvaggi" o "wild type". Si possono determinare però delle varianti del virus, dovute ad una mutazione del virus stesso. Le forme di mutazioni più importanti sono rappresentate da varianti pre-core e varianti della proteina s.

Pre core-core (HbeAg negativo e anti-Hbe positivo): in molti pazienti cronici di HbsAg, la presenza di anti-Hbe nel siero non indica sempre infezione non-attiva, ma anzi può essere correlata ad una grave e progressiva epatite che si accompagna a produzione epatica di HbcAg e alti HBV-DNA. Questi pazienti sono infettati da una variante di HBV che possiede una mutazione che permette la sintesi di proteine del "core" (HbcAg) ma interrompe la sintesi e la secrezione di HbeAg (mutanti pre-core). In questi pazienti HBV-DNA può avere ampie fluttuazioni. Nel soggetto cronicamente infettato convivono la variante pre-core e il virus selvaggio. Attualmente la stragrande maggioranza dei portatori cronici di HbsAg in Italia (90%) ha selezionato la variante pre-core. La comparsa della mutazione si associa spesso ad un decorso grave e progressivo della malattia.

Gene "s": le mutazioni di una determinata regione dell'antigene, porta alla formazione di mutanti che sfuggono alla vaccinazione.

HBV: profilassi e vaccinazione

Esistono tre strategie principali per prevenire l'infezione da HBV:

- **modificazioni comportamentali** per prevenire la trasmissione (l'utilizzo di siringhe monouso nel caso dei tossicodipendenti, l'uso del profilattico nei rapporti a rischio, il miglioramento dello screening dei donatori e degli emoderivati nelle banche del sangue...)
- **immunoprofilassi passiva**: consiste nella somministrazione di immunoglobuline, quindi di anticorpi specifici contro il virus dell'epatite B. Viene utilizzata solo in situazioni specifiche:
 - neonati di madri infette HBsAg positive (la somministrazione viene effettuata immediatamente dopo il parto o entro le prime 12 h, combinata con la prima dose di vaccino. Questa combinazione porta ad un livello di protezione superiore al 90%);
 - puntura di aghi infetti o contatti sessuali (dopo puntura con aghi o contatti sessuali le attuali raccomandazioni sono di somministrare le Immunoglobuline entro 48 h e non più di 7 giorni dopo.
 - dopo trapianto epatico in pazienti già HBsAg positivi.
- **immunizzazione attiva (Vaccino)** Il vaccino è estremamente sicuro ed efficace, gli anticorpi di protezione si sviluppano nel 95% dei soggetti. I vaccini plasma-derivati sono stati i primi disponibili, ma per le preoccupazioni sulla trasmissione di altre infezioni hanno portato allo sviluppo di vaccini ricombinanti che vengono comunemente utilizzati e sono estremamente sicuri.

HBV: vaccinazione

Il protocollo del personale sanitario prevede la vaccinazione in 3 dosi con controllo della risposta anticorpale (antiHBsAg)

Prima vaccinazione: tre dosi standard (secondo quanto indicato dalla casa produttrice) di vaccino ricombinante per l'epatite B, somministrato a 0, 1 e 6 mesi.

È indicata la valutazione della risposta anticorpale a distanza di almeno un mese dal completamento del ciclo primario della vaccinazione contro l'epatite virale B.

Responder: soggetto che ha sviluppato un titolo di anticorpi anti-HBs uguale o maggiore a 10 mUI/mL determinato ad 1-2 mesi dalla terza dose di vaccino.

Non responder: soggetto che ha sviluppato un titolo di anticorpi anti-HBs inferiore a 10 mUI/mL determinato ad 1-2 mesi dalla terza dose di vaccino. Nei "non responders" al ciclo primario deve essere somministrata una quarta dose e ripetuto il controllo dopo un mese

HBV: profilassi post-esposizione

- Nei **non vaccinati**: HBIg e la prima di quattro dosi di vaccino in due sedi differenti del corpo; si segue lo schema accelerato di immunizzazione (0,1,2, 6-12 mesi); la risposta anticorpale deve essere controllata dopo 1-2 mesi dal termine del ciclo vaccinale. Le HBIg, per essere efficaci devono essere somministrate entro 7 gg e il vaccino entro 14 gg dall'esposizione, ma tali tempi devono essere considerati come estrema dilazione della somministrazione che deve comunque avvenire il più presto possibile rispetto all'esposizione (entro 24-48 ore). L'uso delle sole HBIg ha dimostrato in operatori sanitari una efficacia del 75%; si ritiene di poter assimilare all'ambito occupazionale l'efficacia riscontrata dalla profilassi combinata in ambito perinatale. L'uso di HBIg è quindi comunque consigliato e deve essere parte integrante del trattamento di profilassi.
- Nei **vaccinati** di cui non è nota la risposta anticorpale: esecuzione del test entro 24 ore; se il soggetto non è immune (riscontrati antiHBs-negativi - non responders), la profilassi post-esposizione va effettuata mediante somministrazione di immunoglobuline specifiche
- Nei **vaccinati** con avvenuta (e documentata) risposta anticorpale $>10\text{mUI/ml}$: nessun trattamento.

HBV: profilassi post-esposizione

Figura 6 - Linee di condotta in post-esposizione per HBV in funzione dello stato vaccinale nell'operatore sanitario esposto e dello stato sierologico del soggetto fonte

Stato vaccinale OS esposto ¹ ↓	Stato sierologico del soggetto fonte →	HbsAg ² +	HbsAg ² -	Sorgente non nota o non testabile
Non vaccinato		HBIg ³ x 1 iniziare la vaccinazione secondo il ciclo accelerato 0,1,2 e 12 mesi	Iniziare la vaccinazione secondo il ciclo standard	Iniziare la vaccinazione secondo il ciclo accelerato 0,1,2 e 12 mesi
Vaccinato responder ⁴		Nessun intervento	Nessun intervento	Nessun intervento
Vaccinato non responder ⁵ (valutare HbsAg e Anti-HBs)		HBIg x 1 iniziare la vaccinazione secondo il ciclo accelerato di vaccinazione o HBIg ³ x 2	Nessun intervento	Se ritenuta una fonte ad alto rischio, trattare come HbsAg +
Risposta anticorpale non nota		Eseguire una ricerca degli anticorpi Anti-HBs ⁷ 1. Se adeguata ⁶ , nessun trattamento 2. Se inadeguata ⁶ , HBIg x 1 e un ciclo accelerato di vaccino	Eseguire una ricerca degli anticorpi Anti-HBs ⁷ 1. Se adeguata ⁶ , nessun trattamento 2. Se inadeguata ⁶ , somministrare dose booster di vaccino e rivalutare la risposta	Eseguire una ricerca degli anticorpi Anti-HBs ⁷ 1. Se adeguata ⁶ , nessun trattamento 2. Se inadeguata ⁶ , somministrare un ciclo accelerato di vaccino e ritestare il titolo dopo 1-2 mesi

1. Soggetti che hanno precedentemente contratto il virus dell'HB sono immuni e non richiedono nessuna profilassi post esposizione
2. Antigene dell'Epatite B
3. Immunoglobuline Epatite B, dose 0,06 ml su Kg intramuscolo
4. Responder: soggetto che ha sviluppato un titolo di anticorpi AntiHBs > di 10 mIU/mL determinato ad 1-2 mesi dalla terza dose del vaccino
5. Non responder: soggetto che ha sviluppato un titolo di anticorpi AntiHBs < di 10 mIU/mL determinato ad 1-2 mesi dalla terza dose del vaccino
6. Ai soggetti non responder che hanno completato la IV/III dose di vaccino è preferibile somministrare una dose di HBIg e riprendere la somministrazione del vaccino dalla prima dose. Nei soggetti sottoposti a due cicli di vaccinazione senza sviluppare risposta immunitaria è preferibile somministrare due dosi di HBIg
7. Anticorpi all'HBsAg

HBV e infezione occupazionale

- L'infezione occupazionale da HBV rappresenta un rischio ben riconosciuto nell'ambito delle attività legate all'assistenza sanitaria.
- Gli studi, ormai da considerare storici, condotti prima dell'avvento della vaccinazione dimostravano una prevalenza di marcatori di infezione da HBV tra gli operatori sanitari significativamente più alta di quella osservabile nella popolazione generale.
- La frequenza di epatite B acuta in seguito ad una singola esposizione percutanea a paziente portatore dell'antigene di superficie dell'HBV (HBsAg) era stimata, in assenza di interventi, essere compresa tra il 5% in caso di fonte negativa per l'antigene dell'envelope virale (HBeAg) e il 30% in caso di fonte HBeAg positiva.
- La disponibilità di un vaccino efficace sia come prevenzione che nella gestione post-esposizione ha profondamente modificato tali statistiche: l'Italia è oggi un paese ad endemia molto bassa – la prevalenza stimata di soggetti HBsAg positivi negli anni 2000 in Italia è scesa al di sotto dell'1% – e pur persistendo un apprezzabile pericolo di esposizione a fonte HBV positiva l'infezione occupazionale è divenuta un evento raro.

HBV e infezione occupazionale

- In Italia, nel decennio 1995-2004 l'incidenza di epatite B acuta negli operatori sanitari e nella popolazione generale è risultata sovrapponibile ed è in discesa in entrambi i gruppi;
- negli operatori sanitari al contempo è significativamente aumentata la copertura vaccinale, che ha raggiunto oltre l'85% nel 2006, pur persistendo significative differenze tra nord (93%) e sud (78%) del paese.

Dati studio SIROH relativo a 35.000 esposizioni di operatori sanitari avvenute in Italia, in 100 ospedali, nel periodo 1990-2002:
1 sola sieroconversione HBV in operatore non vaccinato in seguito ad esposizione percutanea

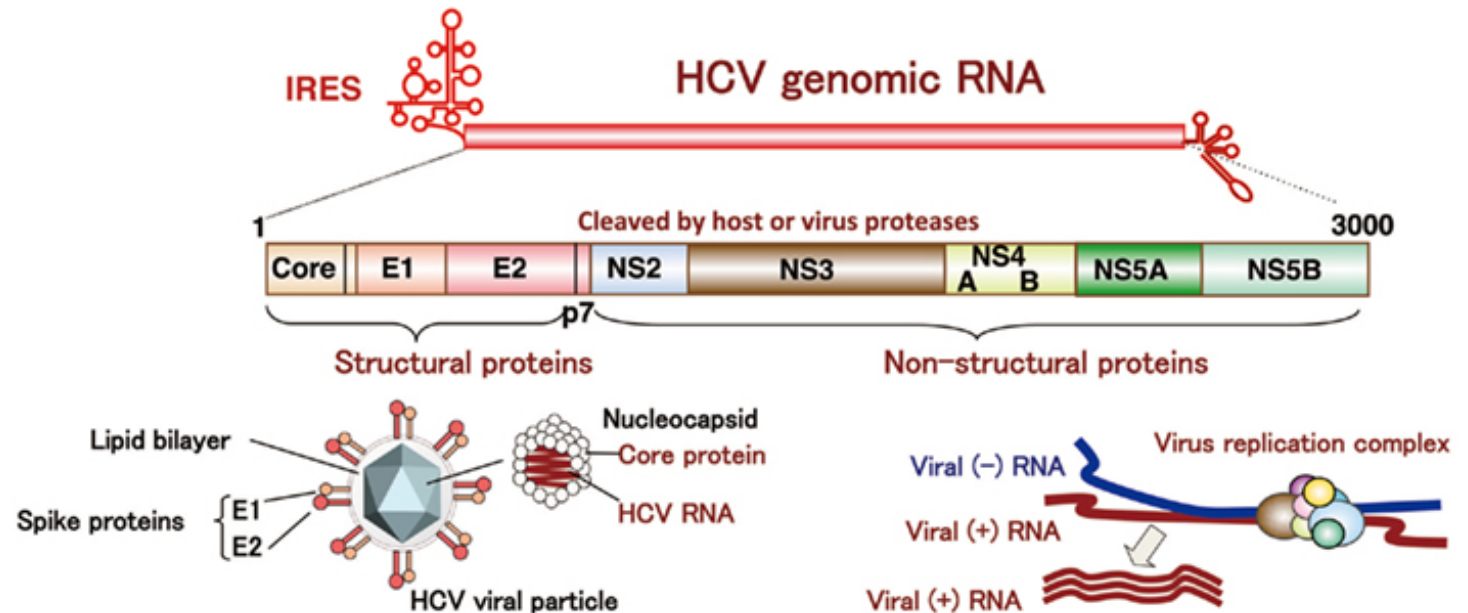
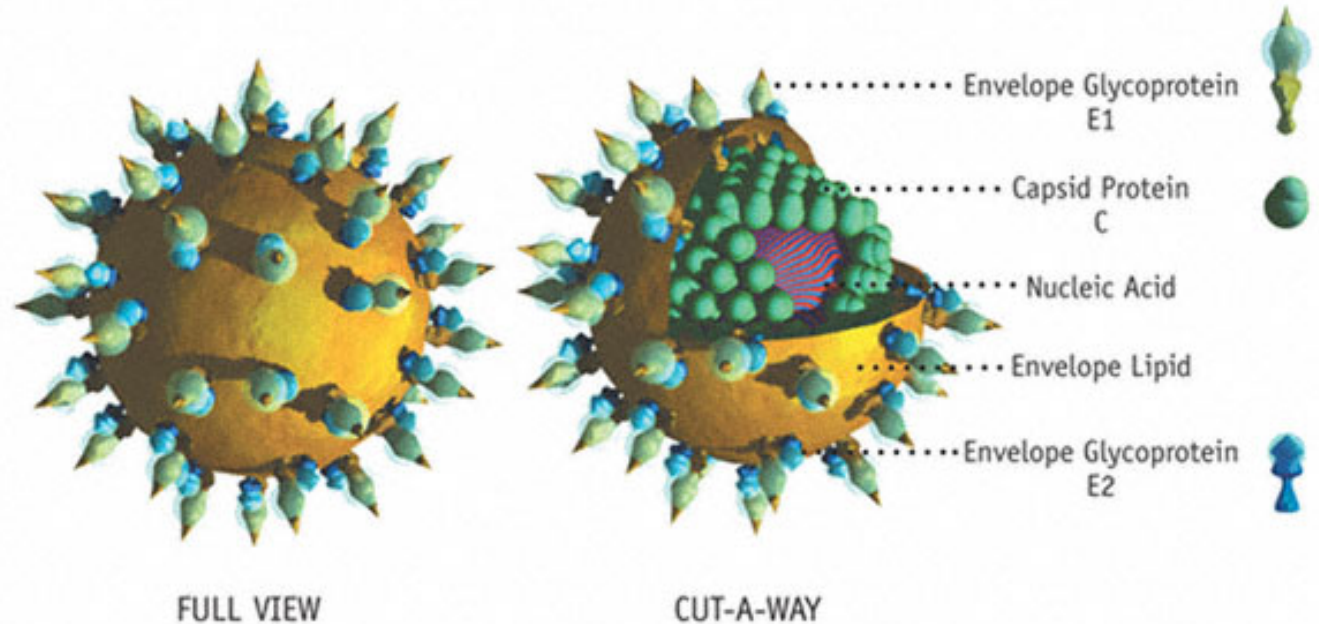
Probabilità di infezione a seguito di esposizione percutanea = 6-30%

Principali agenti causa di infezione occupazionale

HBV, **HCV**, HIV

HCV: il virus

- famiglia Flaviviridae
- genere Hepacivirus
- diametro di 55-65 nm
- pericapside a composizione prevalentemente lipidica
- capside icosaedrico
- genoma ad RNA a filamento singolo con polarità positiva, lungo circa 9.4 kb



HCV: epidemiologia

- l'epatite da virus C è la più frequente causa di epatopatia cronica, incluse la cirrosi epatica e il carcinoma epatocellulare, ed è la più frequente causa di trapianto di fegato nei paesi industrializzati.
- secondo le stime OMS circa il 2.35% della popolazione mondiale (~170 milioni) è infetto da HCV, con prevalenze variabili da <0.5% nelle regioni a bassa endemicità (nord Europa-USA) fino al 20% nelle aree ad endemia elevata (delta del Nilo in Egitto)
- le differenze epidemiologiche sono verosimilmente correlate alle condizioni igienico sanitarie e socio-demografiche
- si stimano 3-4 milioni di nuovi casi di infezione/anno con incidenza di 0.4/100000 abitanti negli USA e 0.5/100000 abitanti in Italia

HCV: epidemiologia

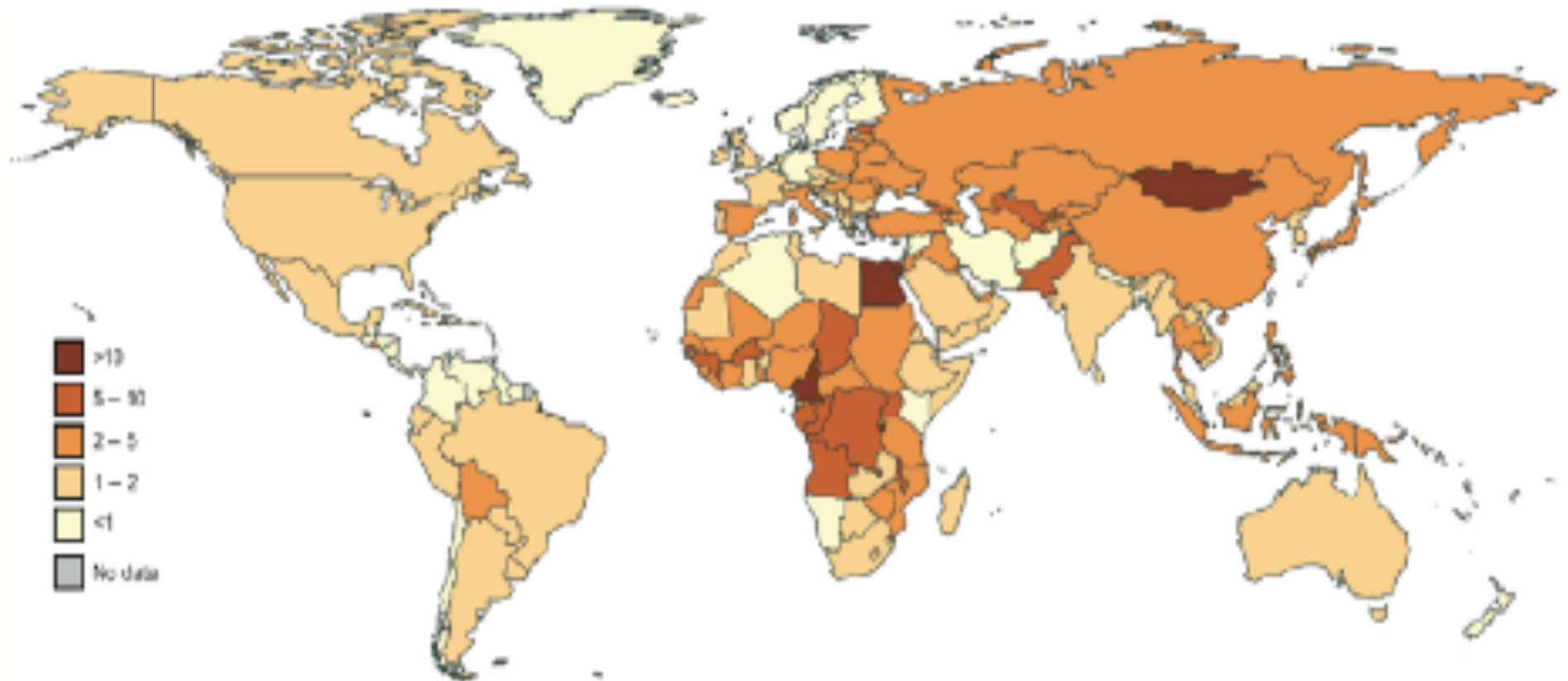
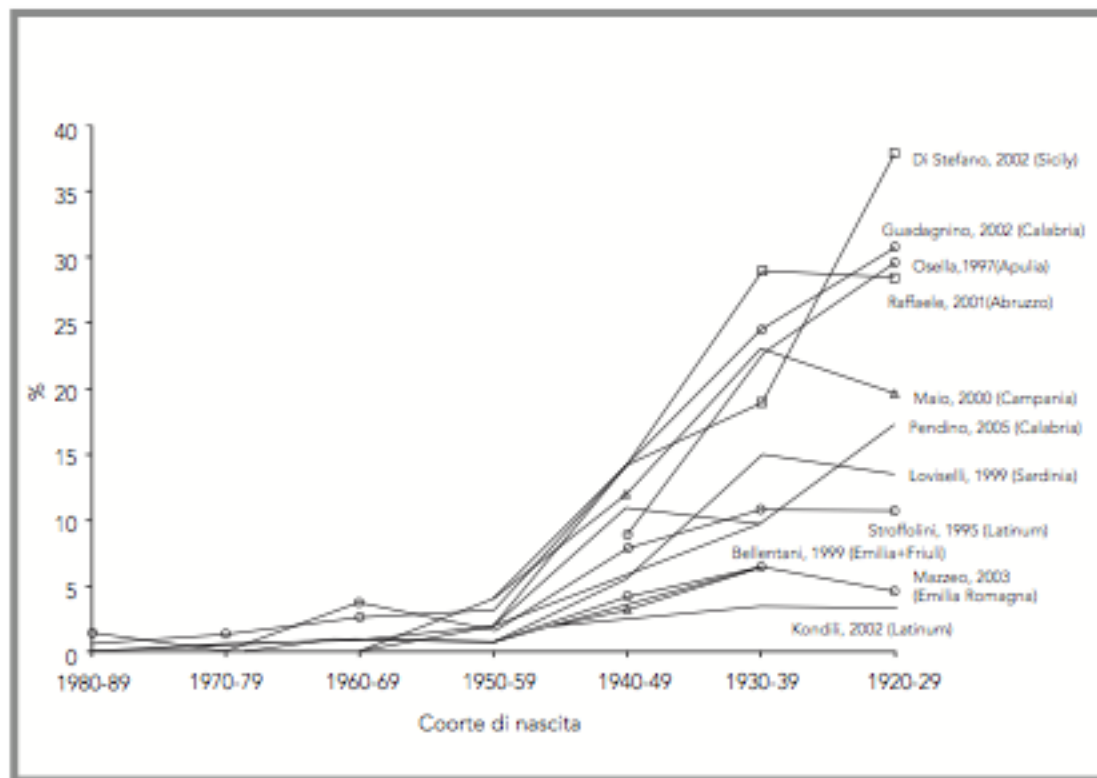


FIG. 1. Hepatitis C global prevalence 2010 (%).

HCV: prevalenza

- In **Italia** le stime della prevalenza dell'infezione da HCV nella popolazione generale sono state ottenute tramite studi di sieroprevalenza in differenti regioni
- la prevalenza è inferiore al 3% nei soggetti di età inferiore ai 50 anni e aumenta con il crescere dell'età, con punte di oltre il 40% tra gli ultrasessantenni in alcune aree.
- le prevalenze tendono a essere maggiori nel Sud Italia e nelle isole rispetto alle regioni del Nord e del Centro Italia.

■ **Figura 3** - Prevalenza dell'HCV-RNA nella popolazione generale italiana, per coorti di nascita.



Prevalenza delle infezioni da HCV (ISS consensus conference, 2009)

	Popolazione generale	Soggetti ospedalizzati	Operatori sanitari
HCV	2-16%	4%	2%

Fonte: dati provenienti da differenti studi epidemiologici in alcune regioni italiane

HCV: modalità di contagio

Modalità di trasmissione

- **parenterale** (trasfusioni di sangue ed emoderivati, trapianto d'organo e riutilizzo di strumentazione medica infetta, consumo di droghe per via endovenosa - modalità a più alto rischio) **e parenterale inapparente**
- **sessuale** (piuttosto rara, il rischio di trasmissione aumenta nei casi di coinfezione con HIV)
- **verticale** (tasso di trasmissione <5% per donne HCV-RNA positive)

HCV: modalità di contagio

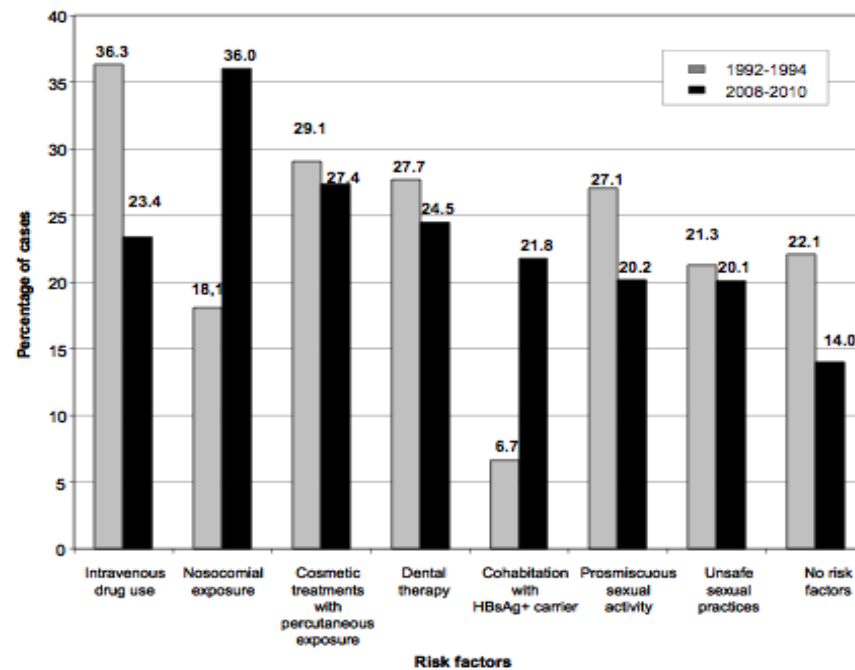


Figure 13. Risk factors reported by acute hepatitis C cases in Italy (SEIEVA 1992-1994 and SEIEVA 2008-2010)

Table 5. Risk factors reported by acute hepatitis C cases* notified in Italy (SEIEVA 2010)

Risk factor	Age group (in years)						Total	
	0-14		15-24		≥25		n.	(%)
	n.	(%)	n.	(%)	n.	(%)		
Blood transfusion	0	(0)	1	(6)	6	(8)	7	(8)
Surgery	0	(0)	1	(6)	22	(31)	23	(26)
Nosocomial exposure	0	(0)	2	(11)	5	(7)	7	(8)
Cosmetic treatment with percutaneous exposure**	0	(0)	7	(41)	19	(26)	26	(29)
Dental therapy	0	(0)	4	(24)	16	(23)	20	(23)
Intravenous drug use	0	(0)	13	(76)	13	(18)	26	(29)
Living with drug user	0	(0)	4	(24)	5	(7)	9	(10)
Contact with jaundiced person in the previous six months	0	(0)	5	(29)	3	(5)	8	(10)
Promiscuous sexual activity (> 2 sexual partners in the previous six months)	0	(0)	7	(47)	11	(27)	18	(32)
Cohabitation/sexual partnership with a HBsAg+ carrier	0	(0)	7	(41)	6	(10)	13	(17)
No reported risk factor	0	(0)	0	(0)	11	(14.7)	11	(11.6)
Total cases***	0		18		74		92	

* Cases may have more than one risk factor.

** Piercing, tattooing, manicure/pedicure, barber shop shaving and acupuncture.

*** For some cases, the information on certain risk factors was not available.

HCV: modalità di contagio

il rischio di contagio dipende da

- variabili virologiche (carica virale)
- tipo/entità esposizione
- fattori non completamente noti

Presente nelle lacrime, feci, sudore, urine, secrezioni vaginali, latte; scarso nella saliva

Non sono stati registrati casi di infezioni associate con esposizioni di membrane mucose o contatti con cute non intatta

Probabilità di infezione a seguito di esposizione percutanea = 0.5-1.8%

HCV: infettività e stabilità

HCV è molto meno resistente agli agenti chimici/fisici di HBV

Presente nel sangue coagulato fino a 4 gg

HCV in medium di coltura sopravvive a 37°C e a temperatura ambiente per 2 e 16 giorni rispettivamente, a 4°C per circa 6 settimane.

HCV è inattivato da:

- calore a 60°C per 30 minuti o a 100°C per 5 min
- irradiazione con UV per 2 min (lunghezza d'onda= 253.7 nm, intensità 450 μ W/cm²)
- esposizione a formaldeide, glutaraldeide, detergenti ionici o non ionici

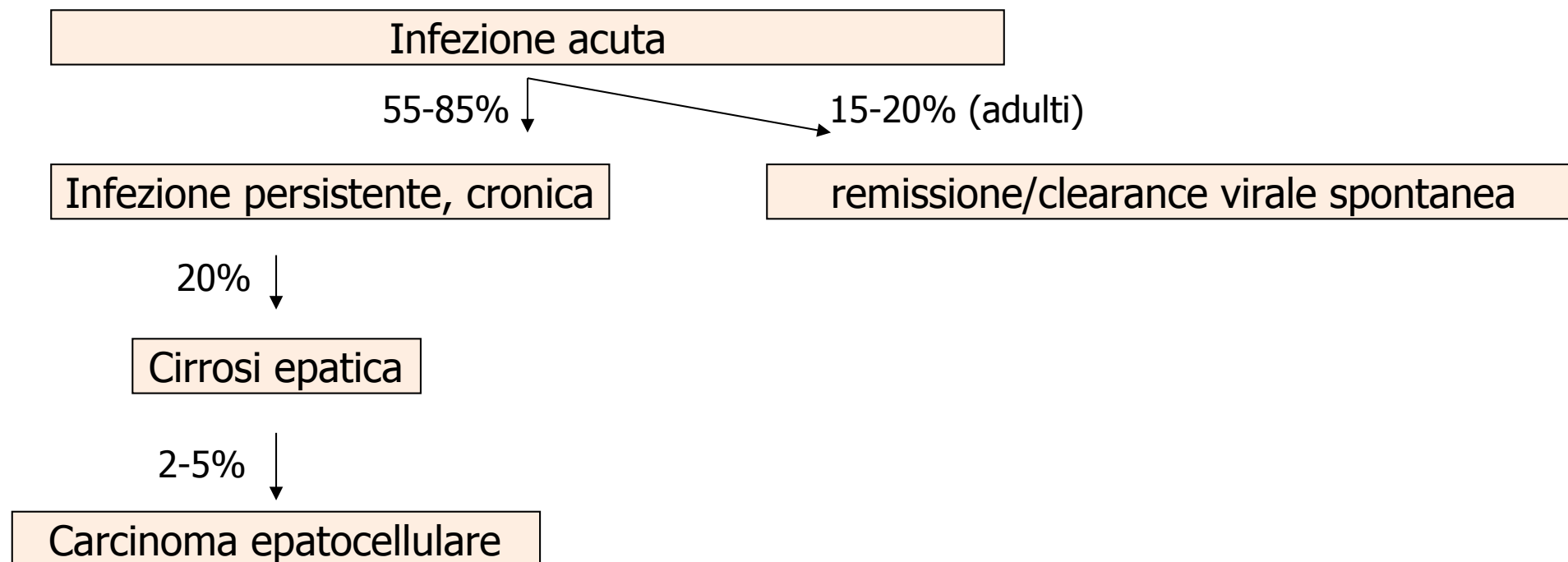
HCV: infezione e marcatori

- l'infezione inizia generalmente con una fase acuta, spesso asintomatica.
- sintomi (2-12 settimane dopo esposizione): fatica, ittero, sintomi simil-influenzali, dispepsia, dolore addominale
- il primo segno di danno epatico è innalzamento dei livelli sierici di alanina transaminasi ALT (4-12 settimane dopo esposizione)
- il primo marcatore di infezione è HCV-RNA a livello sierico, riscontrabile dopo 1-3 settimane
- gli anticorpi anti-HCV si riscontrano dopo 4-6 settimane.

Table 6. Interpretation of HCV Assays

Anti-HCV	HCV RNA	Interpretation
Positive	Positive	Acute or chronic HCV depending on the clinical context
Positive	Negative	Resolution of HCV; Acute HCV during period of low-level viremia.
Negative	Positive	Early acute HCV infection; chronic HCV in setting of immunosuppressed state; false positive HCV RNA test
Negative	Negative	Absence of HCV infection

HCV: infezione e marcatori



HCV: vaccinazione e profilassi post-esposizione

NON DISPONIBILI



HCV e infezione occupazionale

Nell'ambito del SIROH, sono state osservate 30 siero conversioni per HCV (26 dopo puntura con ago cavo) su oltre 7.000 esposizioni percutanee ed altre 2 dopo esposizione congiuntivale a sangue (tabella II).

Tabella II. Stima del tasso di sieroconversione dopo esposizione occupazionale ad HCV - SIROH, 1992-2009

Tipo di esposizione	Sieroconversioni/esposizioni	Tasso di sieroconversione (%)	Intervallo di confidenza al 95%
Percutanea	30/7274	0.41	0.26-0.56
Contaminazione mucosa	2/2463	0.08	0.006-0.30
Contaminazione di cute lesa	0/1035	0	0-0.36

Il tasso di trasmissione per singola esposizione occupazionale (probabilità di infezione a seguito di esposizione percutanea) = 0.5-1.8%

Tabella 7 - Schema riassuntivo del trattamento delle esposizioni occupazionali ad HBV - HCV

1. Intervento immediato sulla parte esposta

- Favorire il sanguinamento
- Lavare e riasciugare la ferita con abbondante acqua e sapone
- Lavare le mucose con acqua corrente o soluzione fisiologica
- Irrigare gli occhi con acqua, soluzione salina o altre soluzioni sterili

2. Accertamento del rischio

Segnalazione e valutazione dell'entità dell'esposizione

Esposizioni a rischio

- Contatto per cutaneo
- Contatto con mucose o congiuntive
- Contatto con cute non integra
- Morso con lacerazione della cute

Materiali a rischio

- Sangue
- Liquidi biologici visibilmente contaminati da sangue
- Liquidi o tessuti potenzialmente infetti (sperma, secrezioni vaginali e liquido peritoneale pleurico, sinoviale, amniotico)
- Concentrati/culture virali

Stato della sorgente

Determinare lo stato sierologico del paziente fonte (se conosciuto e previo consenso)

- Presenza di HbsAg
- Presenza di anticorpi HCV
- Considerare infetto ogni paziente fonte non noto
- Non eseguire indagini di laboratorio sugli aghi impropriamente abbandonati

Susceptibility

Determinare la suscettibilità del soggetto esposto

- Epatite B stato vaccinale
- HBV stato di immunizzazione se la risposta vaccinale non è nota
- Ricerca anti-HCV

3. Profilassi post-esposizione PPE

HBV (figura 8)

- Somministrare la PPE il prima possibile, preferibilmente entro le 24 ore
- La PPE può essere somministrata anche in giornata

HCV - PEP non disponibile

4. Indagini e follow-up e counseling

Informare i soggetti esposti della necessità di richiedere l'intervento medico per qualsiasi episodio acuto insorga durante il periodo di follow-up, e raccomandare di usare precauzioni, al fine di evitare trasmissioni secondarie durante il periodo

Esposizione a HBV

- Test per anti-HBs a 1-2 mesi dopo l'ultima dose di vaccino nel caso sia stata somministrata solo la vaccinazione
- Follow-up non indicato nel caso l'esposto sia HBV immune

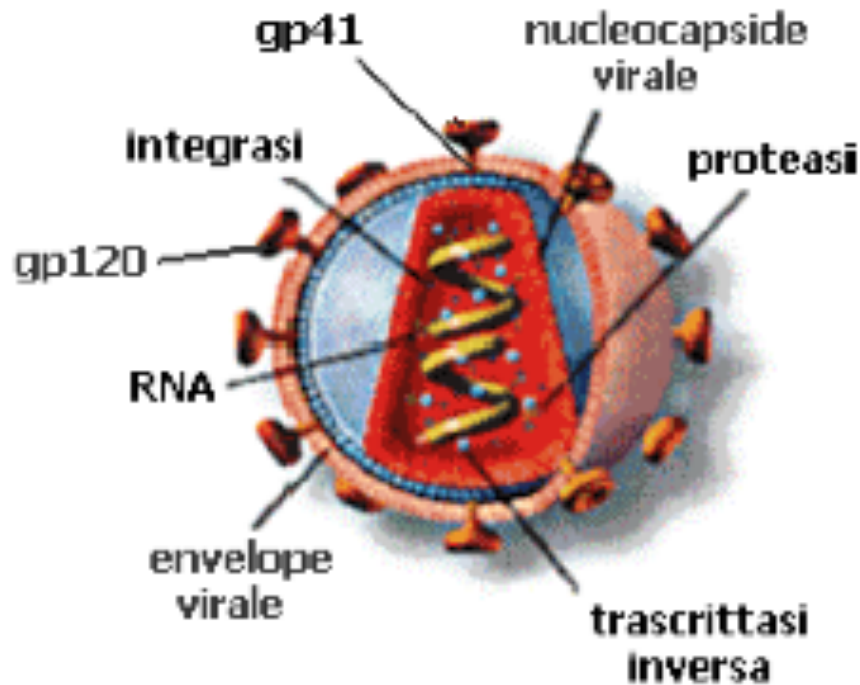
Esposizione a HVC

- Conservare un campione di siero prelevato a tempo 0 (zero)
- Test anti-HCV (EIA) a 0 e 6 mesi

Principali agenti causa di infezione occupazionale

HBV, HCV, **HIV**

HIV: il virus



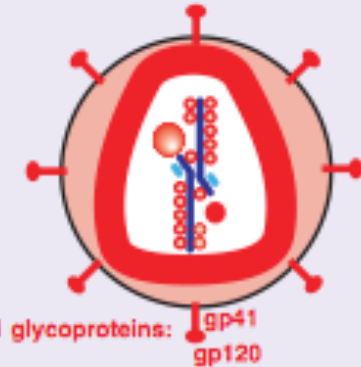
- famiglia retrovirus
- genere lentivirus
- il virione presenta una struttura quasi sferica con diametro compreso tra i 100 e i 120 nm.
- presenta envelope e nucleocapside

Two major types: HIV-1 and HIV-2

Causative agents of acquired immune deficiency syndrome (AIDS)

Virion

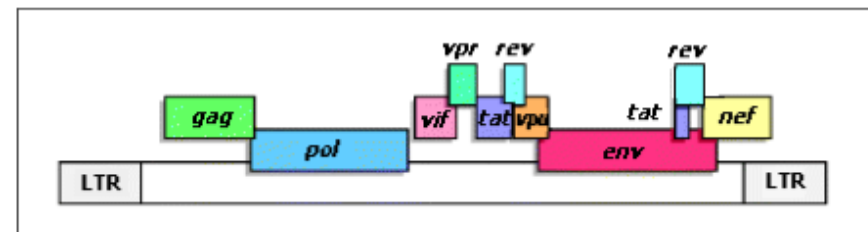
- Enveloped
- Genome: single-stranded RNA plus polarity 9.3 kb



HIV-1 glycoproteins: gp41, gp120

Complex retroviruses: 6 auxiliary genes

HIV-1 Auxiliary Proteins	Functions
Tat	transcription factor
Rev	late gene expression
Nef	protects from immune surveillance
Vif	prevents incorporation into virions of damaging cell proteins
Vpr	targets pre-integration complex to nucleus
Vpu	virion budding



HIV: epidemiologia

Global summary of the AIDS epidemic | 2011

Number of people living with HIV	Total	34.0 million [31.4–35.9 million]
	Adults	30.7 million [28.2–32.3 million]
	Women	16.7 million [15.4–17.6 million]
	Children (<15 years)	3.3 million [3.1–3.8 million]
<hr/>		
People newly infected with HIV in 2011	Total	2.5 million [2.2–2.8 million]
	Adults	2.2 million [1.9–2.4 million]
	Children (<15 years)	330 000 [280 000–390 000]
<hr/>		
AIDS deaths in 2011	Total	1.7 million [1.5–1.9 million]
	Adults	1.5 million [1.3–1.7 million]
	Children (<15 years)	230 000 [200 000–270 000]

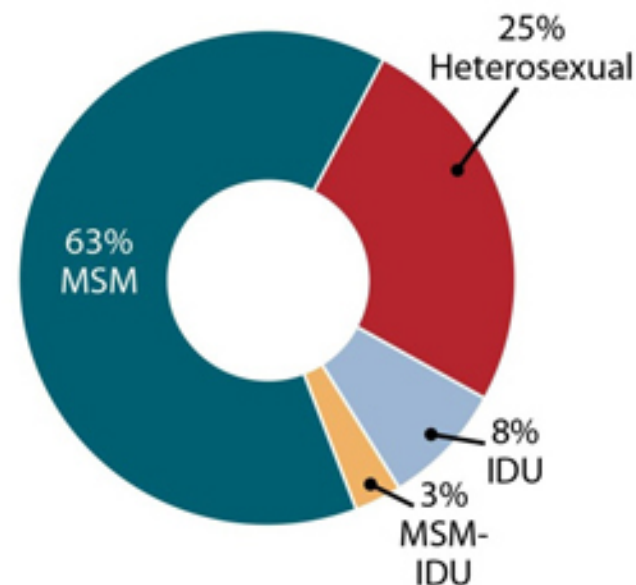
HIV: prevalenza

Table 1 | *Prevalence of HIV infection, by population group, Italy [10-18]*

Population group	HIV prevalence
Injecting drug users	14.6%
Men who have sex with men	11.6%
Persons with a current sexually transmitted infection	9.4%
Prison inmates	7.5%
Foreigners with a current sexually transmitted infection	5.5%
Foreign sex workers	1.6%-2.5%
Non-injecting drug users	1.6%
Pregnant women	0.1%
Occasional blood donors	0.0236%
Repeat blood donors	0.0027%

- il numero stimato di persone viventi con HIV/AIDS in Italia è pari a 160000 casi con una prevalenza tra gli adulti dello 0.26%
- nel 2008 sono state segnalate 2012 nuove diagnosi, pari a un'incidenza di 6.7 per 100000 residenti.

▪ negli ultimi anni le segnalazioni di casi di infezione occupazionale da HIV nella letteratura sono diminuite, probabilmente anche come effetto secondario positivo del trattamento dei pazienti e del ricorso alla profilassi post-esposizione (PEP) con antiretrovirali. Le più recenti segnalazioni sono riferibili a casi associati a resistenza ai farmaci nel ceppo del paziente fonte o alla mancata assunzione della profilassi post-esposizione.



Prevalenza delle infezioni da HIV

(ISS consensus conference, 2009)

	Popolazione generale	Soggetti ospedalizzati	Operatori sanitari
HIV	0.1%	1%	< 0.1%

HIV: modalità di contagio

Modalità di trasmissione:

- Trasmissione parenterale:
- Trasmissione sessuale
- Trasmissione verticale

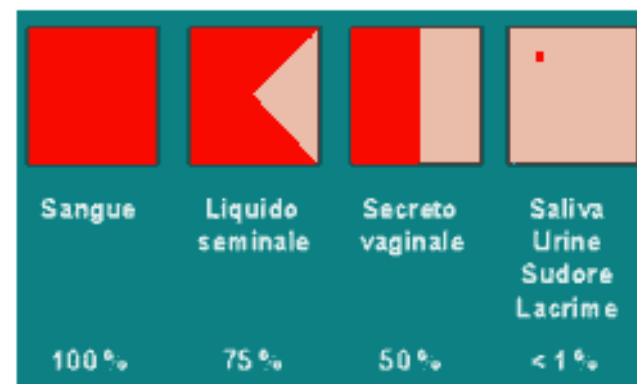
Fattori legati al singolo individuo:

- Infettività
- Resistenza all'infezione

Fattori legati al virus:

- Carica virale
- Genotipo virale

Isolamento HIV	Trasmissione accertata
Sangue	si
Liquido seminale	si
Secreto vaginale	si
Latte materno	si
Saliva	no
Lacrime	no
Sudore	no
Urine	no
Feci	no



HIV: infettività e stabilità

L'HIV è un virus poco resistente all'ambiente esterno, anche se in condizioni favorevoli può sopravvivere anche per due o tre giorni.

In soluzione acquosa può sopravvivere a t. ambiente per 15gg e a 37°C per 11 gg

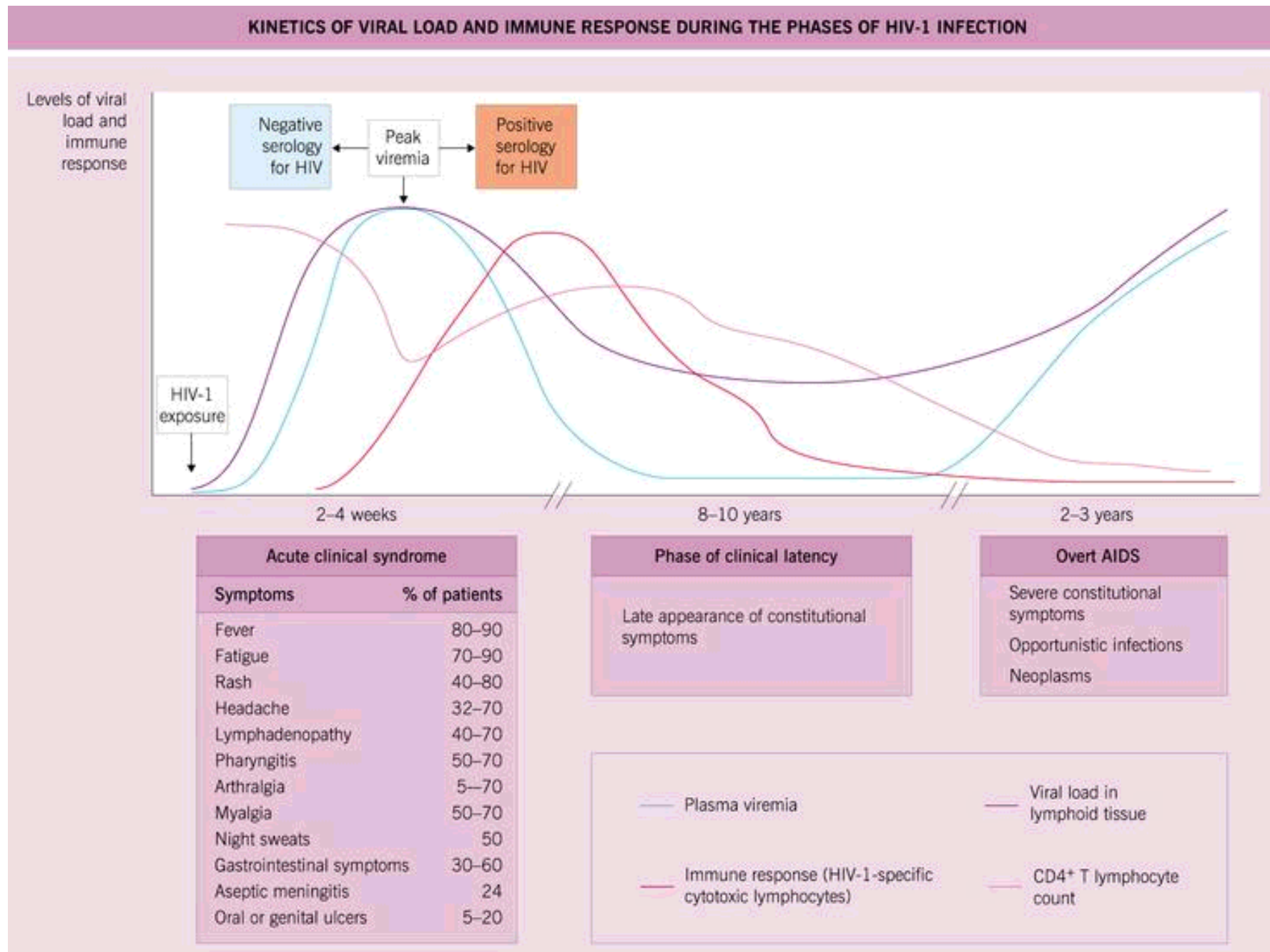
L'essiccamento provoca una riduzione della carica virale di oltre il 90% in poche ore

Resiste a irradiazione con raggi UV e raggi gamma

HIV è inattivato da diversi agenti chimici e fisici, ex:

- ipoclorito di sodio 0.1-0.2%
- alcol etilico 50-70%
- pH <7 e pH >10
- temperatura 60°C per 30min

HIV: infezione e marcatori



HIV: profilassi post-esposizione

- la PEP è una procedura standard dal 1996 per la protezione della salute dei lavoratori esposti all'HIV che consiste in un trattamento farmacologico simile alla HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy)
- la PEP deve essere cominciata al più presto possibile dopo l'esposizione all'HIV, possibilmente entro 4 ore dall'infortunio.
- i medicinali usati nella PEP dipendono dall'esposizione all'HIV e dalle caratteristiche del paziente fonte.
- le seguenti situazioni sono considerate esposizioni gravi: esposizione a grande quantità di sangue; il sangue entra in contatto con tagli e ferite aperte sulla pelle; esposizione al sangue di un paziente con alta carica virale
- per gravi esposizioni, i servizi di pubblica salute raccomandano di usare una combinazione di 3 medicinali (AZT + 3TC + Nelfinavir) per quattro settimane. Per esposizioni meno gravi, le linee guida raccomandano quattro settimane di trattamento con due medicinali: AZT e 3TC. La scelta dei farmaci deve essere guidata dal genotipo del paziente fonte, quando disponibile.
- la PEP riduce il rischio di infezione da HIV per esposizione del 79%.

HIV: profilassi post-esposizione

PEP OCCUPAZIONALE - 1) Valutazione in base alla modalità d'esposizione

Modalità di esposizione a rischio	Tipo di PPE?
Ferita o puntura con ago o altro tagliente	PPE raccomandata
Contaminazione congiuntivale	PPE raccomandata
Contaminazione di cute lesa o altre mucose	PPE considerata
Ferita da morso	PPE considerata
Contaminazione di cute integra	PPE sconsigliata

PEP OCCUPAZIONALE - 2) valutazione in base al materiale contaminante

Materiale biologico	Tipo di PPE?
Sangue, altro materiale biologico visibilmente contenente sangue; liquido cerebrospinale, materiale ad elevata concentrazione virale (p. Es. Colture, sospensioni concentrate di virus)	PPE raccomandata
Liquido amniotico, sinoviale, pleurico, pericardico peritoneale; tessuti; materiale di laboratorio; sperma o secrezioni genitali femminili	PPE considerata
Urine, vomito, saliva, feci	PPE sconsigliata

PEP OCCUPAZIONALE - 3) Valutazione in base al paziente fonte

Paziente fonte	Tipo di PPE?
Paziente fonte con infezione da HIV nota	PPE raccomandata

HIV: profilassi post-esposizione

Valutazione della PPE occupazionale a seguito di esposizione parenterale (Stato sierologico del paziente fonte)

Tipo di esposizione	HIV positivo (classe 1)	HIV-positivo (classe 2)	Paziente-fonte a sierologia non nota	Paziente-fonte non noto (puntura con ago nel porta-ago)	HIV-negativo
	Meno severa (per esempio puntura con ago non cavo o ferita superficiale)	PEP raccomandata con 2 farmaci	PEP raccomandata a 3 farmaci	Generalmente la PEP non è consigliata; tuttavia la PEP a due farmaci va considerata qualora nel paziente-fonte si individuino fattori di rischio per HIV.	Generalmente la PEP non è consigliata; tuttavia, la PEP a due farmaci va considerata nei luoghi in cui sia probabile la presenza di sieropositivi.
Più severa (per esempio puntura con ago cavo, ferita profonda e visibilmente sanguinante, ferita con ago usato per prelievo di sangue arterioso o venoso)	PEP raccomandata a 3 farmaci	PEP raccomandata a 3 farmaci	Generalmente la PEP non è consigliata; tuttavia la PEP a due farmaci va considerata qualora nel paziente-fonte si individuino fattori di rischio per HIV.	Generalmente la PEP non è consigliata; tuttavia, la PEP a due farmaci va considerata nei luoghi in cui sia probabile la presenza di sieropositivi.	PEP non consigliata

Classe 1: paziente con infezione da HIV asintomatica o paziente con HIV-VL bassa (es, HIV-VL < 1500 copie di RNA /mL);

Classe 2: paziente con infezione da HIV sintomatica, AIDS conclamato, infezione da HIV in fase acuta di sieroconversione, o HIV-VL maggiore di 1500 copie/ml. Se è nota la presenza di resistenze farmacologiche, è necessario consultare un esperto prima di scegliere i farmaci da utilizzare per la PEP.

Valutazione della PPE occupazionale a seguito di un contatto con mucose o cute non integra

Tipo di esposizione	HIV positivo (classe 1)	HIV-positivo (classe 2)	Paziente-fonte a sierologia non nota	Paziente-fonte non noto (puntura con ago nel porta-ago)	HIV-negativo
Piccolo volume di materiale contaminante	PEP raccomandata con 2 farmaci	PEP raccomandata con 2 farmaci	Generalmente la PEP non è consigliata; tuttavia la PEP a due farmaci va considerata qualora nel paziente-fonte si individuino fattori di rischio per HIV.	Generalmente la PEP non è consigliata; tuttavia, la PEP a due farmaci va considerata nei luoghi in cui sia probabile la presenza di sieropositivi.	PEP non consigliata
Grande volume di materiale contaminante	PEP raccomandata con 2 farmaci	PEP raccomandata a 3 farmaci	Generalmente la PEP non è consigliata; tuttavia la PEP a due farmaci va considerata qualora nel paziente-fonte si individuino fattori di rischio per HIV.	Generalmente la PEP non è consigliata; tuttavia, la PEP a due farmaci va considerata nei luoghi in cui sia probabile la presenza di sieropositivi.	PEP non consigliata

Per l'esposizione cutanea e mucosa, il follow-up è indicato solo nell'evidenza di dermatiti, abrasioni o ferite aperte che compromettano l'integrità cutanea.

Classe 1: paziente con infezione da HIV asintomatica o paziente con HIV-VL bassa (es, HIV-VL < 1500 copie di RNA /mL);

Classe 2: paziente con infezione da HIV sintomatica, AIDS conclamato, infezione da HIV in fase acuta di sieroconversione, o HIV-VL maggiore di 1500 copie/ml. Se è nota la presenza di resistenze farmacologiche, è necessario consultare un esperto prima di scegliere i farmaci da utilizzare per la PEP.

HIV e infezione occupazionale

Nell'ambito del SIROH, sono state osservate 3 siero conversioni per HIV a seguito di esposizioni percutanee ed altre 2 dopo esposizione congiuntivale a sangue. Tra il 1986 ed il 1996, prima dell'entrata in uso della HAART, sono state segnalate circa 3000 esposizioni con 5 casi di infezione occupazionale, uno dei quali per fallimento della PPE con la sola zidovudina. Dal 1997, quando si sono resi disponibili trattamenti e profilassi di combinazione efficaci contro l'HIV, al 2007 su un totale di circa 1000 esposizioni ad HIV riportate è stato osservato un solo caso di infezione

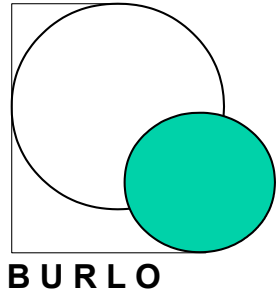
Tabella 1. Stima del tasso di sieroconversione dopo esposizione occupazionale ad HIV - SIROH

1986-1996 pre-HAART*			
Tipo di esposizione	Sieroconversioni/esposizioni	Tasso di sieroconversione (%)	Intervallo di confidenza al 95%
Percutanea	3/2066	0.14	0.03-0.42
Contaminazione mucosa	2/486	0.41	0.05-1.48
Contaminazione di cute lesa	0/547	0	0-0.67
1997-2007 post-HAART			
Percutanea	1/905	0.11	0.006-0.62
Contaminazione mucosa	0/373	0	0-0.98
Contaminazione di cute lesa	0/158	0	0-2.31

* HAART: Highly Active Anti Retroviral Therapy, terapia antiretrovirale altamente attiva

probabilità di infezione a seguito di esposizione percutanea = 0.2-0.4%

- Trasfusione infetta > 95%
- Rapporto sessuale (genitale, anale) 0.1-1%
- Trasmissione verticale 10-30%
- Esposizione cutanea o mucosa 0.04%
- Scambio di siringa 1-5%
- Puntura accidentale 0.02%



Grazie per l'attenzione