

Raccomandazioni per la gestione delle esposizioni occupazionali a virus dell'epatite B e C negli operatori sanitari

Vincenzo Puro¹, Gabriella De Carli¹, Fabio Soldani¹,
Stefania Cicalini¹, Giuseppe Ippolito¹



Riassunto

In una strategia di riduzione del rischio di infezione occupazionale da virus a trasmissione ematica, un ruolo centrale assume la vaccinazione anti-epatite B degli operatori, che dovrebbe essere effettuata all'inizio del percorso formativo o all'atto dell'assunzione, e verificata entro due mesi dal termine. Vengono presi in esame i casi di ipo- e non-responsività alla vaccinazione, e il problema della presenza di anti-HBc isolato. La gestione post-esposizione dipende dallo stato sierologico del paziente fonte e dalle informazioni sulla storia vaccinale e sulla risposta anticorpale dell'esposto. La gestione delle esposizioni a virus dell'epatite C, per le quali non esiste a tutt'oggi possibilità di profilassi attiva o passiva, dipende dall'indicazione o meno al trattamento precoce dell'infezione da HCV (cioè durante l'infezione acuta sintomatica o durante i primi sei mesi di infezione).

Parole chiave: *epatite B, epatite C, operatori sanitari, rischio occupazionale*

Summary: "Recommendations for the management of health care workers occupationally exposed to hepatitis B and hepatitis C viruses"

Within a comprehensive strategy to reduce the risk of occupational infection with bloodborne viruses, the primary achievement is represented by anti-HBV vaccination, to be performed at the beginning of health care training or at employment, and checked within two months from completion. Hypo- or non-responsiveness in vaccinated subjects and the presence of isolated anti-HBc are examined in detail. The post-exposure management depends on the source's serostatus and the vaccinal history and immunity level of the exposed worker. As no passive or active prophylaxis against hepatitis C virus is currently available, the post-exposure management depends on whether an early treatment of HCV infection is desired (i.e. during acute symptomatic hepatitis or within the first six months from infection).

Key words: *hepatitis B, hepatitis C, healthcare workers, occupational risk*

¹ Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, Dipartimento di Epidemiologia, Roma

Il presente progetto è stato finanziato da:

Commissione Europea, Directorate-General Health Care and Consumer Protection. Unit F4. Project 2000/SID/107, grant no. SI2.322294.

Ministero della Salute Ricerca Corrente IRCCS e Progetti di ricerca AIDS, ISS n. 20 C 1.4.

Ricerca Finalizzata ISPESL convenzione n. PMS/18/01/UO1.

INTRODUZIONE

Il rischio di infezione da patogeni a trasmissione ematica in ambiente sanitario è un fenomeno ben riconosciuto ed ascrivibile a tre fondamentali modalità:

- nosocomiale propriamente detta (dall'ambiente ai pazienti oppure da paziente a paziente);
- da operatore sanitario infetto a paziente;
- occupazionale (da paziente infetto ad operatore sanitario).

Ambienti a particolare rischio di infezione nosocomiale da HBV e HCV sono rappresentati dai reparti chirurgici, dai centri di emodialisi e di ematologia per le strutture di degenza, e dai servizi endoscopici e dagli studi odontoiatrici per quelle ambulatoriali. È stata evidenziata un'associazione significativa tra il rischio di infezione acuta da HBV e da HCV e pregressi interventi chirurgici o pratiche odontoiatriche. Il fattore di rischio più importante emerso dalle evidenze disponibili è rappresentato dal mancato rispetto delle misure di controllo: mancata osservanza delle misure note come precauzioni standard (l'utilizzo di materiale monouso, il lavaggio delle mani, l'uso dei guanti), inadeguata decontaminazione, disinfezione o sterilizzazione del materiale riutilizzabile (es. endoscopi), e talune procedure (es. l'utilizzo di flaconi multidose). (Mele J Hepatol 2001; Gaeta 1999; Petrosillo 2000).

Per quanto riguarda la trasmissione di HIV, HBV e HCV da operatore sanitario a paziente sono stati segnalati in letteratura episodi epidemici di trasmissione di HBV e di HCV, rispettivamente, da parte di 48 operatori sanitari infetti (39 chirurghi) a circa 500 pazienti, e da 8 operatori (6 chirurghi) a 18 pazienti; inoltre, sono state segnalate tre evenienze di trasmissione di HIV ad 8 pazienti, di cui un solo caso era correlato ad un chirurgo. (Puro 2003).

L'esposizione del paziente è per la larga maggioranza dei casi successiva al verificarsi di una lesione (ferita da punta o da taglio) che provochi un sanguinamento nell'operatore con possibilità di contatto con il sangue del paziente, il cosiddetto "ri-contatto". In Italia tale tema è stato inizialmente affrontato dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS del Ministero della Sanità con la stesura nel 1994

delle Linee guida per la prevenzione della trasmissione di HBV e HIV da operatori infetti a pazienti (Roma, 19 ottobre 1994) e nel 1999 da una Conferenza di consenso tra i maggiori esperti del campo organizzata dall'Istituto Superiore di Sanità, dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma e dall'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato, per aggiornarle ed estenderle alla HCV. Le linee guida prevedono almeno in alcuni casi che un operatore infetto e contagante sia limitato, quando non escluso, dallo svolgere procedure invasive a rischio. (Commissione Nazionale AIDS 1994; Istituto Superiore di Sanità 2000; Mele Dig Liver Dis 2001).

Infine, per quanto riguarda la trasmissione occupazionale di HBV e HCV numerosi studi sono stati condotti negli ultimi decenni.

I dati, ormai da considerare storici, riguardanti l'epatite B dimostravano un'aumentata prevalenza di marcatori di infezione da HBV tra gli operatori sanitari rispetto alla popolazione generale ed un tasso di trasmissione per singola esposizione compreso tra il 5 e il 40% a seconda della gravità dell'esposizione e della contagiosità della fonte. La profilassi primaria o post esposizione ha notevolmente ridotto il rischio di infezione occupazionale da HBV anche se rari casi continuano a verificarsi. (CDC 2001; Goldstein 2002).

Per quanto riguarda HCV gli studi condotti hanno dimostrato che, diversamente da HBV, la prevalenza di infezione tra gli operatori sanitari è sovrapponibile a quella della popolazione generale probabilmente perché il tasso di trasmissione per singola esposizione è sensibilmente minore e compreso tra lo 0,5% e l'1,8%. (Jagger 2002; CDC 1998).

In Italia lo Studio Italiano Rischio Occupazionale HIV/HCV/HBV (SIROH) su un totale di circa 50.000 esposizioni a rischio osservate dal 1986 ad oggi ha evidenziato un unico caso di infezione da HBV in cui la profilassi post-esposizione ha fallito e 19 casi di infezione da HCV su un totale di 4292 esposizioni a paziente fonte anti-HCV positivo. (De Carli 1999; Jagger 2002).

In definitiva, una riduzione del rischio globale di infezione da patogeni a trasmissione ematica in ambiente sanitario può ottenersi solamente implementando una strategia unitaria che includa la

formazione degli operatori, la disponibilità di adeguati dispositivi di protezione individuale quali i guanti, l'utilizzazione di dispositivi dotati di ago o di taglienti "di sicurezza", ma in primo luogo il rispetto delle misure di isolamento. Le precauzioni standard rappresentano infatti le misure più adeguate a prevenire la diffusione dei patogeni a trasmissione ematica in ambiente sanitario sia per le infezioni nosocomiali propriamente dette che per quelle occupazionali o da operatore a paziente.

Un approccio più specifico in termini di prevenzione va invece considerato in determinati ambiti, quali la chirurgia, con l'adozione di precauzioni suppletive quali aghi da sutura a punta smussa, strumenti chirurgici innovativi, guanti rinforzati antitaglio, modificate tecniche chirurgiche ed in ultimo anche il ricorso, ove possibile, a procedure alternative meno invasive.

Nonostante le aumentate possibilità di prevenzione, incidenti continuano a verificarsi, ed è pertanto importante definirne le modalità di gestione post esposizione.

Il presente documento è stato redatto a tal fine ed integra le indicazioni per la gestione delle esposizioni professionali ad HIV e in particolare le Raccomandazioni per la profilassi post-esposizione ad HIV approvate dalla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS il 25 maggio 2002 (Commissione Nazionale AIDS 2002) e quelle per la gestione degli operatori con infezione da HIV, HBV o HCV (1994 e 1999).

Il documento è stato discusso in occasione delle riunioni dei referenti degli ospedali partecipanti allo Studio Italiano Rischio Occupazionale HIV/HCV/HBV (SIROH) e dei referenti dei paesi partecipanti al progetto della Comunità Europea "Standardization of management of occupational exposure to HIV/blood-borne infections and evaluation of post-exposure prophylaxis in Europe", coordinati dal Dipartimento di Epidemiologia dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani.

Osservazioni e commenti sulla presente proposta possono essere inviati all'Editore per essere valutati per la pubblicazione come lettera oppure direttamente agli autori.

La proposta e i commenti pervenuti saranno inviati alla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS per una approvazione formale.

RACCOMANDAZIONI

DEFINIZIONI

- *Operatore sanitario (OS)*: persona, dipendente e non, compresi i volontari ed il personale in formazione, le cui attività comportano il contatto con i pazienti, con il loro sangue o con altri tipi di materiale biologico in ambito sanitario, inclusa l'assistenza domiciliare e di primo soccorso.
- *Esposizione occupazionale*: qualsiasi esposizione accidentale a rischio con materiale biologico potenzialmente infettante durante l'attività lavorativa.

1. PRINCIPI GENERALI

- La prevenzione delle esposizioni è la principale strategia per ridurre il rischio di infezioni occupazionali. Dovrebbero essere fatti tutti gli sforzi in termini di prevenzione per ridurre il rischio di esposizioni occupazionali.
- Le strutture sanitarie dovrebbero implementare un progetto complessivo che includa programmi di formazione, protocolli scritti per una rapida segnalazione, valutazione, counseling, trattamento e follow up delle esposizioni occupazionali che potrebbero comportare il rischio per gli operatori sanitari di acquisire una infezione a trasmissione ematica.

1.A PROGRAMMI DI FORMAZIONE

Tutti gli OS dovrebbero essere informati, formati ed addestrati su:

1. I possibili rischi legati ad una esposizione occupazionale e le profilassi disponibili per prevenire le infezioni.
2. Le misure per prevenire le esposizioni ad agenti patogeni trasmissibili con il sangue:
 - a. Attuazione delle precauzioni standard;
 - b. Fornitura di Dispositivi di Protezione Individuale e di dispositivi di sicurezza;
 - c. Attuazione di procedure più sicure;
 - d. Vaccinazione contro l'epatite B.
3. I principi della gestione post-esposizione e l'importanza di segnalare immediatamente

Tabella I.**Protocollo per l'esecuzione della vaccinazione contro l'epatite virale B**

- Allegato al D.M. 20 novembre 2000

... omissis ...

4) Personale sanitario

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.

È parimenti indicato il controllo anticorpale al momento dell'inizio dell'attività di operatore sanitario per coloro che avessero ricevuto precedentemente un ciclo primario di vaccinazione.

Nei soggetti che hanno completato il ciclo primario di vaccinazione contro l'epatite virale B e che presentino positività per anti-HBs al controllo anticorpale, non è necessaria alcuna dose di richiamo né ulteriori controlli dello stato immunitario.

Nei soggetti che hanno completato il ciclo primario di vaccinazione contro l'epatite virale B e che vengono riscontrati negativi al controllo anticorpale, va somministrata una quarta dose di vaccino contro l'epatite virale B, con ulteriore valutazione anticorpale a distanza di almeno un mese da questa.

Nei soggetti non vaccinati, qualora si dovesse fare ricorso a profilassi post-esposizione, oltre alla somministrazione delle immunoglobuline, è indicata l'esecuzione di un ciclo completo di vaccinazione contro l'epatite virale B secondo le modalità descritte al punto 6, paragrafo 1, e la determinazione dell'anti-HBs a distanza di almeno un mese dal completamento del ciclo primario (3° dose).

Nei soggetti vaccinati e riscontrati anti-HBs-negativi (non responders), la profilassi post-esposizione va effettuata mediante somministrazione di immunoglobuline specifiche.

ogni esposizione occupazionale così che gli interventi necessari possano essere iniziati al più presto per massimizzare il loro effetto.

1.B NOTIFICA DI UNA ESPOSIZIONE OCCUPAZIONALE

- Ogni autorità sanitaria dovrebbe avere operatori designati ai quali l'OS possa urgentemente fare riferimento in caso di una esposizione e identificare specificamente il responsabile della gestione delle esposizioni occupazionali, della prescrizione della PPE e del follow up clinico e sierologico post-esposizione.
- Gli OS dovrebbero essere consapevoli in anticipo dell'importanza di notificare un'esposizione occupazionale dal punto di vista clinico e medico-legale.
- L'accesso ai sanitari in grado di fornire la profilassi dovrebbe essere garantito durante l'intero orario lavorativo, inclusi le notti ed i giorni festivi.
- Tutti gli OS dovrebbero essere a conoscenza di come e a chi riferire di un'avvenuta esposizione, e dovrebbero avere un facile accesso a consulenti esperti per ricevere un appropriato counseling, trattamento e follow up.

2. VACCINAZIONE CONTRO L'EPATITE B

In Italia, il DM 26 aprile 1990 offriva la vaccinazione gratuita ad alcuni soggetti a rischio, tra cui il personale sanitario. La Legge 165/91 ha reso obbligatoria la vaccinazione anti-HBV per tutti i nuovi nati nel corso del primo anno di vita e, fino al 2003, per gli adolescenti nel corso del dodicesimo anno di età: conseguentemente, avendo raggiunto un'ottima copertura vaccinale, si va verso una popolazione in gran parte protetta dal rischio di infezione da HBV. Il Decreto 22 dicembre 1997 ha definito il protocollo per la vaccinazione. Infine, il DM 20 novembre 2000 e la Circolare del 30 novembre 2000, n.19, hanno aggiornato il protocollo per l'esecuzione della vaccinazione e per la profilassi post-esposizione (Tab. I).

I dati disponibili evidenziano che in Italia la percentuale di operatori sanitari che si sottopongono alla vaccinazione "raccomandata" è in media del 65% con un evidente gradiente nord-sud (Ferrara, 77.6%; Roma, 67.7%; Napoli, 44.5%). (Stroffolini 1998).

Raccomandazioni

- Tutti gli OS dovrebbero essere vaccinati contro l'epatite da virus B, con uno schema di vaccinazione standard.
- All'inizio del percorso formativo e prima dell'assunzione in strutture sanitarie è fortemente raccomandata la vaccinazione o la dimostrazione dell'avvenuta immunizzazione contro il virus dell'epatite B.
- Lo screening pre-vaccinale di routine non è indicato.
- Gli OS devono essere sottoposti alla determinazione del titolo degli anticorpi contro HBsAg (anti-HBs) 1-2 mesi dopo la terza dose di vaccino.
- Nuovi vaccini contenenti subunità S, pre-S1 e pre-S2, che si sono dimostrati protettivi in un'elevata percentuale di casi già dopo la seconda dose, potrebbero essere utilizzati laddove si rendessero disponibili.

2.A DEFINIZIONI

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

Un approccio più prudente (ma non raccomandato) da alcuni suggerito è quello di considerare come protettivo un titolo di anticorpi anti-HBs uguale o maggiore a 100 mUI/mL determinato ad 1-2 mesi dalla terza dose di vaccino, per esempio nelle aree geografiche o ambienti sanitari ad alta prevalenza o per le qualifiche a maggior rischio di esposizione.

2.B GESTIONE POST-VACCINALE

Responder alla vaccinazione contro HBV

- I soggetti responder sono protetti contro l'infezione da HBV.
- Dosi di richiamo (booster) di vaccino non

sono raccomandate per i responder, anche se il titolo degli anticorpi anti-HBs diventa nel tempo basso o non rilevabile.

- La determinazione periodica del livello anticorpale, in chi ha completato lo schema vaccinale con dimostrazione di risposta, non è raccomandata.

Non responder alla vaccinazione contro HBV

Il 5-10% della popolazione adulta non risponde alla vaccinazione standard contro l'epatite B.

- I fattori di rischio per la mancata risposta al vaccino comprendono: sesso maschile, età avanzata, fumo, obesità, immunodeficienza, insufficienza renale, somministrazione in regione glutea e alcuni aplotipi HLA.
- Le persone che non rispondono ad un primo schema vaccinale dovrebbero essere sottoposte a test per la ricerca di HBsAg e di anti-HBc (vedi paragrafo "anti-HBc isolato"). In tutti i casi è opportuno che nei soggetti con un titolo di anticorpi anti-HBs inferiore a 100 mUI/mL determinato ad 1-2 mesi dalla terza dose di vaccino, venga effettuata la ricerca di HBsAg.
- Nel caso di negatività di HBsAg/anti-HBc il non responder al ciclo primario di vaccinazione dovrebbe essere sottoposto ad una quarta dose e in caso di persistenza della mancata risposta dovrebbe completare un secondo ciclo di vaccino ed essere ritestato per una eventuale risposta sopraggiunta a 1-2 mesi dal termine.
- Altre possibili strategie alternative per contrastare la non risposta alla vaccinazione standard sono:
 - Vaccini contenenti subunità S, pre-S1 e pre-S2 (Zuckerman 1997; Young 2001; Zuckerman 2001).
 - Tre dosi di 5 mg di vaccino standard, somministrato per via intradermica, ad intervalli di due settimane. (Playford 2002).
 - Vaccini combinati contro l'epatite A e B. (Nothdurft 2002).
 - Schema vaccinale standard ad alte dosi. (Bertino 1997).
- I non responder alla vaccinazione, HBsAg negativi, dovrebbero essere considerati suscettibili all'infezione da HBV ed informati sulle precauzioni per prevenirla e sulla necessità di

intraprendere una profilassi passiva con immunoglobuline specifiche anti-HBV per ogni possibile esposizione a sangue di soggetti HBsAg positivi.

Operatori sanitari con infezione da HCV o altre patologie epatiche

Danni epatici più gravi e con un più alto tasso di mortalità, sono stati osservati in soggetti super-infettati da HBV e HAV o HBV e HCV, o con epatite cronica da HCV e sovra-infettati da HBV o HAV.

Si suggerisce quindi la somministrazione di un vaccino combinato contro HBV e HAV in caso di OS suscettibili per HBV con infezione da HCV o con altre patologie epatiche.

Operatori sanitari HBsAg positivi

Gli OS HBsAg positivi dovrebbero essere informati sulle modalità di prevenzione della trasmissione di HBV ad altri, e sulla necessità di una valutazione clinica.

2.C GESTIONE DEL RISCONTRO ISOLATO DI ANTICORPI ANTI-HBc

- OS con positività isolata degli anti-HBc dovrebbero essere sottoposti alla determinazione delle IgM anti-HBc e del HBV-DNA, possibilmente con metodiche PCR (reazione della polimerasi a catena) altamente sensibili, per discriminare se ci si trovi in presenza di un soggetto nella fase finestra dell'infezione oppure di un soggetto con una bassa espressione di HBsAg.
- Se negativi per IgM anti-HBc e HBV-DNA, la risposta anticorpale alla vaccinazione può distinguere tra:
 - Risposta anamnesticca: soggetti che sono stati infettati da HBV (il livello degli antiHBs è uguale o superiore a 50 mUI/mL 30 giorni dopo la prima dose di vaccino).
 - Risposta primaria: soggetti falsamente positivi (il titolo degli anti-HBs è uguale o superiore a 10 mUI/mL 30 giorni dopo la terza dose di vaccino). (Ural 2001).
- I soggetti con risposta anamnesticca sono protetti dalla reinfezione con HBV e non necessitano di vaccinazione o profilassi post-esposizione. (Quaglio 2001).
- In caso di esposizioni a soggetti fonte HBsAg positivi, gli OS con positività isolata di anti-

HBc “non chiarita” dovrebbero essere gestiti come suscettibili.

3. GESTIONE DELLE ESPOSIZIONI OCCUPAZIONALI

3.A TRATTAMENTO IMMEDIATO DELLA PARTE ESPOSTA

- Gli occhi devono essere irrigati con acqua corrente, soluzione fisiologica o altre soluzioni sterili.
- Le mucose devono essere irrigate con acqua corrente.
- Le ferite da puntura e altre lesioni cutanee vanno lavate con acqua e sapone.
- L'inattivazione di HBV e HCV da parte di germicidi chimici è relativamente poco conosciuta a causa della mancanza di mezzi in grado di rilevare direttamente e quantificare le particelle virali infettanti.

Sebbene non vi sia alcuna evidenza che l'uso di antisettici/disinfettanti riduca il rischio della trasmissione di patogeni a trasmissione ematica, il loro uso non è controindicato.

Comunque, visto che entrambi i virus sono provvisti di capsula si suppone che siano relativamente sensibili a molti agenti chimici. Tra i prodotti per uso topico, si consiglia l'uso di clorexidina o povidone iodio.

- L'applicazione di agenti caustici (per esempio l'ipoclorito di sodio) o l'iniezione di antisettici o disinfettanti nelle ferite è sconsigliata.

3.B ACCERTAMENTO DEL RISCHIO

A) Valutazione della modalità di esposizione

Esposizioni a rischio:

1. lesione percutanea
2. contaminazione di mucose, inclusa quella congiuntivale, e di cute non integra
3. ferita da morso con lacerazione della cute.

Materiali a rischio:

1. sangue, materiali biologici contenenti sangue visibile
2. sperma; secrezioni vaginali; liquido cerebrospinale; liquido sinoviale, pleurico, peritoneale, e pericardico; liquido amniotico; tessuti.
3. concentrati/culture virali.

B) Valutazione dell'operatore esposto

- In caso di esposizione occupazionale a rischio l'operatore esposto deve essere valutato per quanto riguarda lo stato sierologico nei confronti di HBV e HCV al momento dell'esposizione.
- In particolare ogni caso di esposizione occupazionale dovrebbe essere seguito dalla valutazione della suscettibilità dell'OS esposto nei riguardi di HBV o dall'inizio della vaccinazione per HBV, se necessario, indipendentemente dallo stato sierologico del paziente fonte.
- L'OS viene considerato suscettibile all'infezione da HBV quando risulta negativo alla ricerca di HBsAg, anti-HBc e il livello di anticorpi anti-HBs è <10 mUI/mL.

C) Valutazione del paziente fonte

- Il paziente fonte dovrebbe essere informato dell'incidente e quindi fornire il proprio consenso ad essere sottoposto ad accertamenti per l'eventuale presenza di anti-HCV e HBsAg. La valutazione della presenza di HBsAg nel paziente fonte può essere evitata nel caso sia nota la protezione immunitaria nei confronti di HBV, naturale o vaccinale, dell'OS.
- Gli esami per determinare l'eventuale infezione da HBV e HCV del paziente fonte dovrebbero essere eseguiti, e i risultati resi disponibili, nel più breve tempo possibile.
- Test per la ricerca diretta di virus e/o particelle virali (per esempio HBV DNA o HCV-RNA) per lo screening del paziente fonte non sono raccomandati.
- La determinazione di HCV-RNA con metodica qualitativa può essere utile nei casi di immunodepressione o di presenza nel paziente fonte di altre condizioni (per esempio dialisi renale, infezione da HIV, ecc.) associate con la possibilità di falsa negatività degli anticorpi anti-HCV.
- Un paziente fonte che non acconsenta ad essere sottoposto ad accertamenti dopo una esposizione professionale, o un paziente fonte non noto, o che non può essere testato, devono essere considerati come infetti.

3.A GESTIONE DELL'ESPOSIZIONE A D HBV

La gestione di una possibile esposizione occupazionale ad HBV differisce in accordo con la suscettibilità e lo stato sierologico dell'operatore esposto.

Sebbene non vi siano evidenze definitive circa l'efficacia protettiva delle immunoglobuline specifiche anti-HBV (HBIG) negli OS post-esposti, gli esperti concordano nel raccomandarne la somministrazione. Quando necessaria, la profilassi post-esposizione con vaccino anti-HBV, HBIG o entrambi va iniziata il più presto possibile, preferibilmente entro 24 ore dall'esposizione e comunque non oltre i 7 giorni. Peraltro, il DM 20 novembre 2000, nel protocollo per la profilassi post-esposizione, definisce un intervallo maggiore per l'inizio della vaccinazione (Tab. II).

1) PAZIENTE FONTE HBSAG POSITIVO

a) OS non vaccinato per HBV

- Dosare gli anticorpi anti-HBs (cercare di ottenere il risultato rapidamente)
- Se gli anticorpi anti-HBs sono inferiori a 10 mUI/mL, somministrare le HBIG (0.06 ml/kg i.m.) il più presto possibile dopo l'esposizione e ripetere dopo un mese.
- Iniziare la vaccinazione il più presto possibile secondo lo *schema accelerato 0, 1, 2 e 6-12 mesi*. Il vaccino può essere somministrato per via intramuscolare contemporaneamente alle HBIG in siti diversi (il vaccino deve sempre essere somministrato a livello del deltoide).
- Dosare gli anticorpi anti-HBs ad 1-2 mesi dall'ultima dose per valutare la risposta.

b) OS incompletamente vaccinato o che non ha terminato lo schema vaccinale completo

- Dosare gli anticorpi anti-HBs (cercare di ottenere il risultato rapidamente).
- Se gli anticorpi anti-HBs sono inferiori a 10 mUI/mL, somministrare le HBIG il più presto possibile dopo l'esposizione e completare lo schema vaccinale in accordo con la documentazione disponibile, altrimenti

Tabella II.**Protocollo per l'esecuzione della vaccinazione contro l'epatite virale B**

- Allegato al D.M. 20 novembre 2000

... omissis ...

6) Trattamento post-esposizione

Per i soggetti non vaccinati si segue lo schema accelerato di immunizzazione contro l'epatite virale B con somministrazione delle dosi di vaccino ai tempi: 0, 1, 2 mesi e successiva somministrazione di una dose di rinforzo a distanza di 6-12 mesi dalla terza.

Contemporaneamente alla somministrazione della prima dose di vaccino è opportuna la somministrazione di immunoglobuline specifiche, in sede corporea diversa da quella utilizzata per l'inoculazione del vaccino contro l'epatite virale B.

Le immunoglobuline specifiche vanno somministrate entro il settimo giorno ed il ciclo di vaccinazione per il trattamento post-esposizione va iniziato entro il quattordicesimo giorno dal contatto potenzialmente infettante.

ri-iniziare la vaccinazione secondo lo *sche - ma accelerato 0, 1, 2 e 6-12 mesi.*

- Dosare gli anticorpi anti-HBs ad 1-2 mesi dall'ultima dose per valutare la risposta.

c) OS precedentemente vaccinato ma con risposta non nota

- Dosare gli anticorpi anti-HBs (cercare di ottenere il risultato rapidamente).
- Se il titolo è adeguato, nessun trattamento.
- Se inadeguato, somministrare prima possibile una dose di richiamo di vaccino e una dose di HBIG.
- Dosare gli anticorpi anti-HBs a 2 mesi dalla somministrazione della dose di richiamo per valutare la risposta.

d) OS non responder alla vaccinazione primaria

- Somministrare HBIG prima possibile e ripetere dopo un mese.
- Iniziare la vaccinazione prima possibile secondo lo *schema accelerato 0, 1, 2 e 6-12 mesi.*
- Dosare gli anticorpi anti-HBs ad 1-2 mesi dall'ultima dose per valutare la risposta.

e) OS non responder dopo la 4ª dose o la rivaccinazione

- Somministrare HBIG prima possibile e ripetere dopo un mese.
- Valutare la possibilità di vaccinazione alternativa.

f) OS vaccinato e noto come responder

Nessun trattamento.

2) PAZIENTE FONTE HBSAG NEGATIVO**a) OS non vaccinato per HBV**

- Iniziare la vaccinazione per l'epatite B secondo lo schema vaccinale standard.
- Dosare gli anticorpi anti-HBs ad 1-2 mesi dall'ultima dose per valutare la risposta.

b) OS incompletamente vaccinato o che non ha terminato lo schema vaccinale completo

- Completare lo schema vaccinale in accordo con la documentazione disponibile, altrimenti ri-iniziare la vaccinazione secondo lo schema vaccinale standard.
- Dosare gli anticorpi anti-HBs ad 1-2 mesi dall'ultima dose per valutare la risposta.

c) OS precedentemente vaccinato ma con risposta non nota

- Dosare gli anticorpi anti-HBs
 - Se il titolo risulta protettivo (anti-HBs > 10 mUI/mL) nessun trattamento.
 - Se il titolo risulta non protettivo (anti-HBs < 10 mUI/mL) somministrare una dose di richiamo di vaccino e dosare gli anticorpi anti-HBs ad 1-2 mesi dalla somministrazione della dose di richiamo per valutare la risposta.
 - Se il titolo risulta ancora non protettivo (anti-HBs < 10 mUI/mL) completare la vaccinazione come un secondo schema vaccinale standard e dosare gli anticorpi anti-HBs ad 1-2 mesi dall'ultima dose per valutare la risposta.

d) OS non responder alla vaccinazione primaria

- Ripetere uno schema vaccinale standard completo.
- Dosare gli anticorpi anti-HBs ad 1-2 mesi dall'ultima dose per valutare la risposta.

e) OS non responder dopo la 4^a dose o la rivaccinazione

Possibile uso di vaccini alternativi.

f) OS vaccinato e noto come responder

- Nessun trattamento.

3) PAZIENTE FONTE CHE NON PUÒ ESSERE TESTATO O CON SIEROSTATO SCONOSCIUTO

Trattare l'OS come se la fonte fosse HBsAg positiva.

4) OS HBsAG POSITIVO

- Valutazione clinica.
- Testare per HDV.

FOLLOW UP

In generale, il follow up degli OS per i quali siano state seguite le procedure precedentemente riportate non è considerato indispensabile.

Comunque, ai fini medico-legali può essere appropriato conservare un campione di siero prelevato al tempo zero e a 6 mesi per eventuali esami successivi, o testare l'OS per HBsAg a tempo zero e a 6 mesi dall'esposizione.

HBV BIBLIOGRAFIA

- Bertino JSJ, Tirrell P, Greenberg RN, et al. Comparative trial of standard or high-dose S subunit recombinant hepatitis B vaccine versus a vaccine containing S subunit, pre-S1, and pre-S2 particles for revaccination of healthy adult nonresponders. *J Infect Dis* 1997;175:678-81.
- Nothdurft HD, Dietrich M, Zuckerman JN, et al. A new accelerated vaccination schedule for rapid protection against hepatitis A and B. *Vaccine* 2002;20:1157-62.
- Playford EG, Hogan PG, Bansal AS, et al. Intradermal recombinant hepatitis B vaccine for healthcare workers who fail to respond to intramuscular vaccine. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:87-90.
- Quaglio G, Lugoboni F, Vento S, et al. Isolated presence of antibody to hepatitis B core antigen in injection drug users: do they need to be vaccinated? *Clin Infect Dis* 2001;32:E143-4.
- Stroffolini T, Petrosillo N, Ippolito G, et al. Hepatitis B

vaccination coverage among healthcare workers in Italy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:789-91.

- Ural O, Findik D. The response of isolated anti-HBc positive subjects to recombinant hepatitis B vaccine. *J Infect* 2001;43:187-90.
- Young MD, Schneider DL, Zuckerman AJ, et al. Adult hepatitis B vaccination using a novel triple antigen recombinant vaccine. *Hepatology* 2001;34:372-6.
- Zuckerman JN, Sabin C, Craig FM, et al. Immune response to a new hepatitis B vaccine in healthcare workers who had not responded to standard vaccine: Randomised double blind dose-response study. *BMJ* 1997;314:329-33.
- Zuckerman JN, Zuckerman AJ, Symington I, et al. Evaluation of a new hepatitis B triple-antigen vaccine in inadequate responders to current vaccines. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1):798-802.

3.B GESTIONE DELL'ESPOSIZIONE A HCV

Attualmente non esiste una profilassi per HCV: immunoglobuline e farmaci antivirali non sono raccomandati come profilassi dopo esposizione ad un paziente fonte HCV positivo.

I dati di studi controllati e non controllati suggeriscono che la terapia (IFN o PegIFN +/- r i b avirina) può prevenire l'infezione cronica da HCV quando somministrata a pazienti con infezione acuta. (Camma 1996; Vogel 1996 e 1999; Jaeckel 2001; Morand 2001) Comunque, mentre è documentato che il virus può essere eliminato spontaneamente dopo l'infezione acuta (Larg h i 2002; Gerlach 1999; Sata 1997; Villano 1999), non è chiaro se il trattamento in questa fase o durante i primi sei mesi di infezione sia più efficace del trattamento precoce dell'infezione cronica. (Hoofnagle 2001; Alvarado-Ramy 2001).

La gestione dell'esposizione occupazionale a HCV dipende pertanto dall'indicazione o meno al trattamento precoce dell'infezione da HCV (cioè durante l'infezione acuta sintomatica o durante i primi sei mesi di infezione).

PAZIENTE FONTE ANTI-HCV POSITIVO

- Avvisare l'OS circa l'importanza di segnalare ogni sintomo o segno suggestivo di infezione acuta da HCV. Nel caso si presentassero sinto-

- mi suggestivi di epatite deve essere avviato a visita specialistica.
- Istruire l'OS su come evitare di trasmettere l'infezione ad altri.
 - Determinare la presenza di anticorpi anti-HCV (EIA) al momento dell'esposizione e dopo sei mesi. Nessun altro test è raccomandato.
 - Conservare un campione di siero prelevato al tempo zero.
 - *In aggiunta a quanto sopra riportato, il dosaggio del livello di ALT al momento dell'esposizione e successivamente ogni mese per quattro mesi può essere preso in considerazione nel caso in cui sia previsto il trattamento dell'infezione acuta da HCV. L'HCV-RNA qualitativo dovrebbe essere eseguito in caso di un aumento del livello delle transaminasi.*
 - Confermare eventuali risultati positivi con HCV-RNA qualitativo.
 - Prolungare il follow up fino a dodici mesi dopo l'esposizione in caso di coinfezione HIV- H C V nel paziente fonte. (Black 1999; CDC 2001).

PAZIENTE FONTE ANTI-HCV NEGATIVO

- Dosare gli anticorpi anti-HCV e/o conservare un campione di sangue dell'OS al momento dell'esposizione.
- In caso di paziente fonte con infezione da HIV, immunodeficienza da altre cause o altre condizioni (per esempio la dialisi) associate a possibilità di una falsa negatività degli anticorpi anti-HCV è opportuno determinare la presenza di HCV- R N A nella fonte (Chamot 1990; Sonnerborg 1990; Ragni 1993; Chan 1993):
 - Se positivo, seguire le raccomandazioni per l'esposizione ad una fonte con infezione da HCV.
 - Se negativo, non è necessario alcun follow up dell'OS.

PAZIENTE FONTE CHE NON PUÒ ESSERE TESTATO O CON SIEROSTATO SCONOSCIUTO

- Considerare il paziente come anti-HCV positivo.

HCV BIBLIOGRAFIA

- Alvarado-Ramy F, Alter MJ, Bower W, et al. Management of occupational exposures to hepatitis C virus: current practice and controversies. *Infect Control*

Hosp Epidemiol 2001;22:53-5.

- Black LM. One unnecessary needle = HIV + HCV. *Advances in Exposure Prevention* 1999;4:25-9.
- Camma C, Almasio P, Craxì A. Interferon as treatment for acute hepatitis C: A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1996;41:1248-55.
- Chamot E, Hirschel B, Wintch J, et al. Loss of antibodies against hepatitis C virus in HIV-seropositive intravenous drug users. *AIDS* 1990;4:1275-7.
- Chan TM, Lok AS, Cheng IK, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: a longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. *Hepatology* 1993;17:5-8.
- Gerlach JT, Diepolder HM, Gruener NH, et al. Natural course of symptomatic acute hepatitis C [poster P/C06/025]. Proceedings of the 34th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 1999;30(Suppl 1):120.
- Hoofnagle JH. Therapy for acute hepatitis C. *N Engl J Med* 2001;345:1495-7.
- Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001;345:1452-7.
- Larghi A, Zuin M, Crosignani A, et al. Outcome of an outbreak of acute hepatitis C among health volunteers participating in pharmacokinetics studies. *Hepatology* 2002;36:993-1000.
- Morand P, Dutertre N, Minazzi H, et al. Lack of seroconversion in a health care worker after polymerase chain reaction-documented acute hepatitis C resulting from a needlestick injury. *Clin Infect Dis* 2001;33:727-9.
- Ragni MV, Ndimbie OK, Rice EO, et al. The presence of hepatitis C virus (HCV) antibody in human immunodeficiency virus-positive hemophilic men undergoing HCV "seroreversion". *Blood* 1993;82:1010-5.
- Sata M, Hashimoto O, Noguchi S, et al. Transmission routes and clinical courses in sporadic acute hepatitis C. *J Viral Hepatol* 1997;4:273-8.
- Sonnerborg A, Abebe A, Strannegard O. Hepatitis C virus infection in individuals with or without human immunodeficiency virus type 1 infection. *Infection* 1990;18:347-51.
- Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999;29:908-14.
- Vogel W, Graziadei I, Umlauf F, et al. High-dose interferon-alpha2b treatment prevents chronicity in acute hepatitis C: A pilot study. *Dig Dis Sci* 1996;41(12 Suppl):81S-85S.

- Vogel W. Treatment of acute hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl 1):189-92.

ALTRI RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Beltrami EM, Williams IT, Shapiro CN, Chamberland ME. Risk and management of blood-borne infections in health care workers. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:385-407.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Recomm Rep* 1998;47(RR-19):1-39.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR - Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50(RR-11):1-52.
- Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS - Ministero della Sanità. Linee-guida per prevenire la trasmissione del virus dell'immunodeficienza umana e del virus dell'epatite B dagli operatori infetti ai pazienti durante le procedure invasive che determinano un rischio di esposizione. Roma, 19 ottobre 1994.
- Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS e le malattie infettive emergenti e riemergenti - Ministero della Sanità. Aggiornamento delle linee-guida per la chemioprophilassi con antiretrovirali dopo esposizione occupazionale ad HIV negli operatori sanitari. Roma, 19 novembre 1996.
- Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS e le malattie infettive emergenti e riemergenti - Ministero della Salute. Raccomandazioni per la chemioprophilassi con antiretrovirali dopo esposizione occupazionale ad HIV ed indicazioni di utilizzo nei casi di esposizione non occupazionale. Roma, 25 maggio 2002.
- De Carli G, Petrosillo N, Puro V, Ippolito G. Surveillance of occupational exposure to bloodborne pathogens in health care workers: the Italian national programme. *Euro Surveill* 1999;4:33-6.
- Gaeta GB, Stroffolini T, Taliani G, Ippolito FM, Giusti G, De Bac C. Surgical procedures as a major risk factor for chronic hepatitis C virus infection in Italy: evidence from a case-control study. *Int J Infect Dis* 1999;3:207-10.
- Goldstein ST, Alter MJ, Williams IT, et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982-1998: Implications for vaccination programs. *J Infect Dis* 2002;185:713-9.
- Istituto Superiore di Sanità. Gestione intraospedaliera del personale HBsAg o anti-HCV positivo. Consensus Conference organizzata dall'Istituto Superiore di Sanità, dall'Istituto di Ricovero e Cura a carattere Scientifico L. Spallanzani e dall'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato, Roma, 28-29 ottobre 1999. *ISTISAN Congressi* 2000;72:1-30.
- Jagger J, Puro V, De Carli G. Occupational transmission of hepatitis C virus. *JAMA* 2002; 288:1469.
- Jagger J, De Carli G, Perry J, Puro V, Ippolito G. Epidemiology and prevention of occupational transmission of bloodborne pathogens through percutaneous injuries. In Wenzel et al. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*, 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, New York, NY 2003.
- Mele A, Spada E, Saggiocca L, et al. Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *J Hepatol* 2001;35:284-9.
- Mele A, Ippolito G, Craxi A, Coppola RC, Petrosillo N, Piazza M, Puro V, et al. Risk management of HBsAg or anti-HCV positive healthcare workers in hospital. *Dig Liver Dis* 2001;33:795-802.
- Petrosillo N, Ippolito G, Solfrosi L, Varaldo PE, Clementi M, Manzin A. Molecular epidemiology of an outbreak of fulminant hepatitis Br *J Clin Microbiol* 2000;38:2975-81.
- Puro V, Scognamiglio P, Ippolito G. Trasmissione di HIV, HBV o HCV da operatore sanitario infetto a paziente. *Medicina del Lavoro* 2003 (in corso di stampa).