

IL RISCHIO BIOLOGICO DA VIRUS DELL'EPATITE B E C (HBV E HCV): PREVENZIONE SPECIFICA E SORVEGLIANZA SANITARIA IN AMBIENTE OSPEDALIERO ALLA LUCE DEL D.LGS. 81/08

Sabina Sernia

Direttore e Medico Competente, Coordinatore del Centro di Medicina Occupazionale, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

(Parole chiave: rischio biologico, virus epatici, operatori sanitari, raccomandazioni)

Il rischio di infezione da patogeni a trasmissione ematica in ambiente sanitario è un fenomeno ben riconosciuto ed è riconducibile a tre modalità: nosocomiale propriamente detta (dall'ambiente ai pazienti oppure crociata tra pazienti); occupazionale (da paziente infetto ad operatore); da operatore infetto a paziente.

Il presente lavoro affronta il problema rilevante di sanità pubblica determinato dai virus epatitici B (HBV) e C (HCV) trasmissibili per via ematica e definisce le raccomandazioni per contenere l'infezione da operatori infetti ai pazienti. In particolare, gli obiettivi specifici riguardano le eventuali condizioni in cui limitare le attività degli operatori sanitari infetti e stabilire la necessità di eseguire lo *screening*.

Destinatari e utenti del lavoro sono gli operatori sanitari, i medici e gli infermieri, i direttori sanitari e gli amministratori delle strutture ospedaliere e ambulatoriali. L'operatore sanitario con infezione cronica da patogeni a trasmissione ematica solleva difficoltà assistenziali cliniche specifiche. La sua gestione presenta importanti implicazioni organizzative ed etiche e riguarda complessivamente le cure (invasive e/o chirurgiche) che vengono prestate a un paziente. L'elaborazione delle raccomandazioni in merito deve quindi partire da un'attenta valutazione della normativa vigente. Inoltre, l'elaborazione di programmi di prevenzione deve sempre essere fondata su una preliminare, attenta analisi dei dati epidemiologici e della stima dei potenziali fattori di rischio [1].



BOW PO/base indexing:

CIS: Rischi biologici [CIS: Yhb]; [CIS: Xycoh]; Epatite infettiva [CIS: Mipi]; Sorveglianza medica [CIS: Ram]; Prevenzione sanitaria e trattamento [CIS: R]; Legislazione [CIS: Vyc]

EUOSHA OSH: Rischi biologici [OSH: 28561B]; Prevenzione degli incidenti biologici [CIS: 18321E]; Infezione ospedaliera [OSH: 51241D]; Ospedali [OSH: 58201C]; Sorveglianza sanitaria [OSH: 23201C]; Legislazione [OSH: 22121C]

ATECO: Sanità e assistenza sociale [ATECO: 85]

EPIDEMIOLOGIA DELLA POPOLAZIONE GENERALE

Epatite B

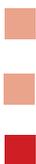
Si stima che circa 2 miliardi di persone nel mondo siano affette da epatite da virus B (HBV), che 350 milioni di persone abbiano un'infezione cronica (il 25-30% di nazionalità cinese) e che ogni anno si verifichino 4 milioni di nuovi casi d'infezione acuta. L'HBV è la causa del 60-80% di tutti i casi di carcinoma epatocellulare e di 500.000-1 milione di decessi ogni anno [2,3].

La prevalenza dell'HBV non è globalmente uniforme e le aree geografiche sono così classificate:

- Aree ad alta endemia: (HBsAg \geq 8%; anti-HBc: 70-90%) Africa Sub-Sahariana; Repubbliche del centro Asia, Cina e Mongolia, Sud-Est Asiatico, Isole del Sud Pacifico, bacino amazzonico, parte della Groenlandia, Alaska dell'Ovest e Canada del nord (nelle popolazioni native);
- Aree ad endemia intermedia: (HBsAg: 2-7%; anti-HBc: 20-55%): Medio Oriente, Europa Meridionale e Paesi del bacino del mediterraneo, Russia, Europa dell'Est, India, Asia Sud-occidentale, aree del sud-America contigue al bacino amazzonico e parte dell'America centrale (Haiti, Repubblica Dominicana, Honduras);
- Aree a bassa endemia: (HBsAg <2%; anti-HBc <20%): Europa settentrionale, occidentale e centrale, la maggior parte del Nord America, parte dell'America Latina, Australia e Nuova Zelanda.

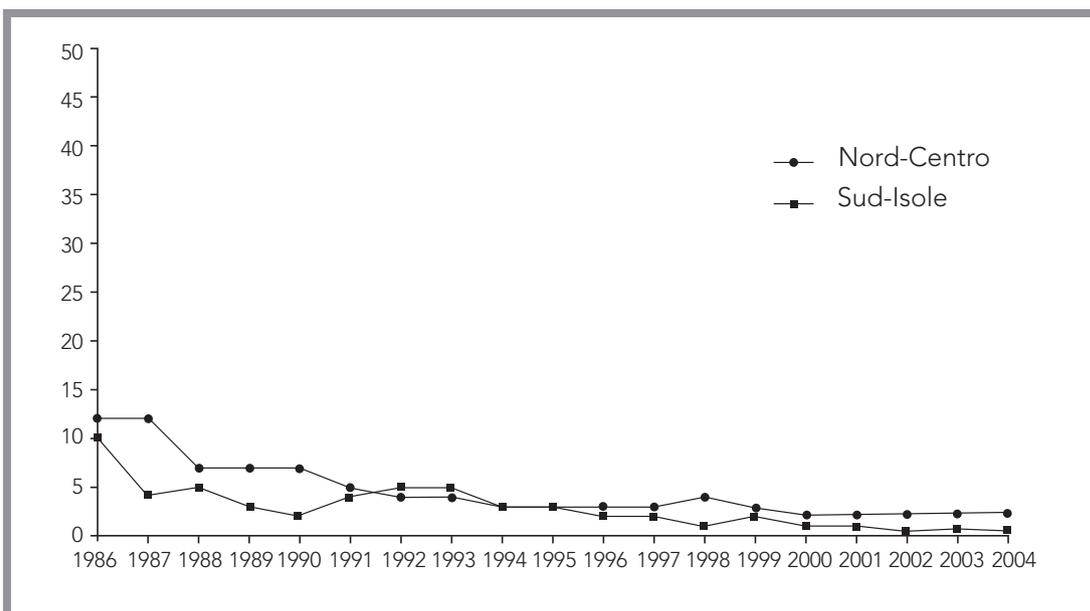
Alla fine degli anni Settanta, l'Italia era considerata una nazione ad endemia di livello intermedio, con bambini e adolescenti che mostravano una prevalenza di HBsAg e di anti-HBc rispettivamente del 2-5% e del 12-18%, con una trasmissione prevalentemente intrafamiliare dell'infezione [4,2]. Nei decenni successivi si è osservata una progressiva riduzione della trasmissione del virus, anche grazie ad un miglioramento degli standard igienici e delle condizioni di vita della popolazione, ad una diminuzione della numerosità dei nuclei familiari, alla diffusione di siringhe monouso nella somministrazione parenterale di farmaci, al perfezionamento dello screening HBsAg durante la gravidanza, nonché alla profilassi dei nuovi nati da madri positive, alla vaccinazione dei gruppi ad alto rischio e all'avvio della campagna contro l'AIDS. Questi molteplici fattori hanno fatto sì che, alla fine degli anni Ottanta, la prevalenza dell'HBsAg e degli anti-HBc nei bambini e negli adolescenti si sia ridotta rispettivamente a meno del 2% e all'1-7% [4,5].

L'introduzione nel 1991 della vaccinazione obbligatoria per tutti i nuovi nati (a partire dal terzo mese di vita) e per tutti i dodicenni ha fornito una ulteriore accelerazione a questo trend, con un impatto maggiormente evidente nella fascia d'età 15-24 anni. Nel 2003 si è conclusa la vaccinazione degli adolescenti e attualmente la maggior parte degli italiani nati dopo il 1979 risultano vaccinati. Diversi studi condotti a partire dagli anni Ottanta, in campioni di popolazione generale in differenti aree geografiche, hanno mostrato una prevalenza di HBsAg < 2% (range: 0.2-1.3%) e un'assenza virtuale di infezione cronica nei bambini [6-7]. La prevalenza degli anti-HBc in questi studi è risultata abitualmente < 20% e in aumento con l'età. Studi effettuati su donne in gravidanza hanno mostrato durante gli anni Ottanta una prevalenza di HBsAg compresa fra 1.1 e 2.4% [8,9] e durante gli anni Novanta e i primi anni Duemila tra 0.6 e 1.7% (tra 0.7 e 1.4% nelle partorienti di nazionalità italiana e tra 3 e 6% negli immigrati extracomunitari) [10,12]. Gli immigrati presentano abitualmente una minore aderenza allo screening per l'HBsAg durante la gravidanza [11] ed è pertanto necessario programmare degli interventi finalizzati a facilitare il loro accesso a cure mediche appropriate. I dati forniti dal Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIVA) dell'Istituto Superiore di Sanità evidenziano che ad oggi in Italia il numero di infezioni acute da HBV notificate annualmente è < 2 per 100.000; i tassi d'incidenza sono maggiori nel sesso maschile e nel nord-centro Italia rispetto al sud e alle isole (Figura 1) e la maggior parte delle infezioni



si verifica in soggetti di età >24 anni (Tabella 1). I comportamenti sessuali a rischio rivestono un ruolo di primaria importanza nella diffusione del virus, mentre l'uso di droghe per via endovenosa risulta in tal senso meno frequentemente responsabile della trasmissione dell'infezione (Tabella 2 e Figura 2). Entrambi questi fattori di rischio sono comunque suscettibili di programmi di vaccinazione mirati e di campagne educative ad hoc. Alcune procedure mediche invasive [13] (chirurgia, endoscopia, dialisi, trasfusioni di sangue) sono responsabili di casi d'infezione da HBV più frequentemente in soggetti di età avanzata. In particolare, con riferimento alle trasfusioni di sangue, è stato stimato che il rischio residuo di infezione da HBV in Italia è del 15.8 per milione di trasfusioni [14].

Figura 1 - Tassi di incidenza (x 100,000) di casi riportati di epatite acuta B per area geografica in Italia



Fonte: elaborazione SEIEVA su dati 1986-2004

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 A																			
0-14	4	6	4	2	3	8	11	7	11	5	10	31	8	3	3	5	2	3	4.1
15-24	7	6	5	4	5	7	15	9	14	6	18	57	15	5	5	5	3	4	5.5
25 e +	3	1	1	2	2	2	2	3	2	1	3	6	4	2	2	2	2	3	3
Total	4	2	2	2	2	4	6	5	6	3	7	19	6	3	3	3	2	3.1	3.6
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

Continua

Segue Tabella

Età	'86	'87	'88	'89	'90	'91	'92	'93	'94	'95	'96	'97	'98	'99	'00	'01	'02	'03	'04
Epatite non A, non B																			
0-14	1	0.5	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.2	0.1	0.4	0.1	0.1	0.1
15-24	10	8	9	8	6	5	4	3	3	2	2	1	1	1	0.7	1	1	0.6	0.4
25 e +	4	3	2	2	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	0.7	1	1	0.9	0.7
Total	4	3	3	3	3	2.5	2	2	2	2	1	1	1	1	0.7	0.7	0.7	0.7	0.6
Epatite non A, non B - HCV positive																			
0-14	-	-	-	-	-	-	-	0.02	0.05	0.00	0.06	0.02	0.05	0.02	0.00	0.03	0.06	0.05	0.06
15-24	-	-	-	-	-	-	-	3.5	2.9	2.4	1.8	1.3	1.3	1.4	0.7	0.6	0.8	0.5	0.3
25 e +	-	-	-	-	-	-	-	1.6	1.6	1.5	1.0	1.1	1.0	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.6
Total	-	-	-	-	-	-	-	1.6	1.5	1.4	0.9	0.9	0.9	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5
Epatite non-A, non-B - HCV negativo - Δ negativo																			
0-14	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.3	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.03	0.1	0.06	0.02	0.02
15-24	-	-	-	-	-	-	-	0.8	0.6	0.5	0.7	0.5	0.3	0.3	0.2	0.1	0.04	0.1	0.1
25 e +	-	-	-	-	-	-	-	0.5	0.4	0.6	0.4	0.4	0.2	0.3	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1
Total	-	-	-	-	-	-	-	0.5	0.4	0.5	0.4	0.3	0.2	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

Fonte: elaborazione SEIEVA su dati 1986-2004

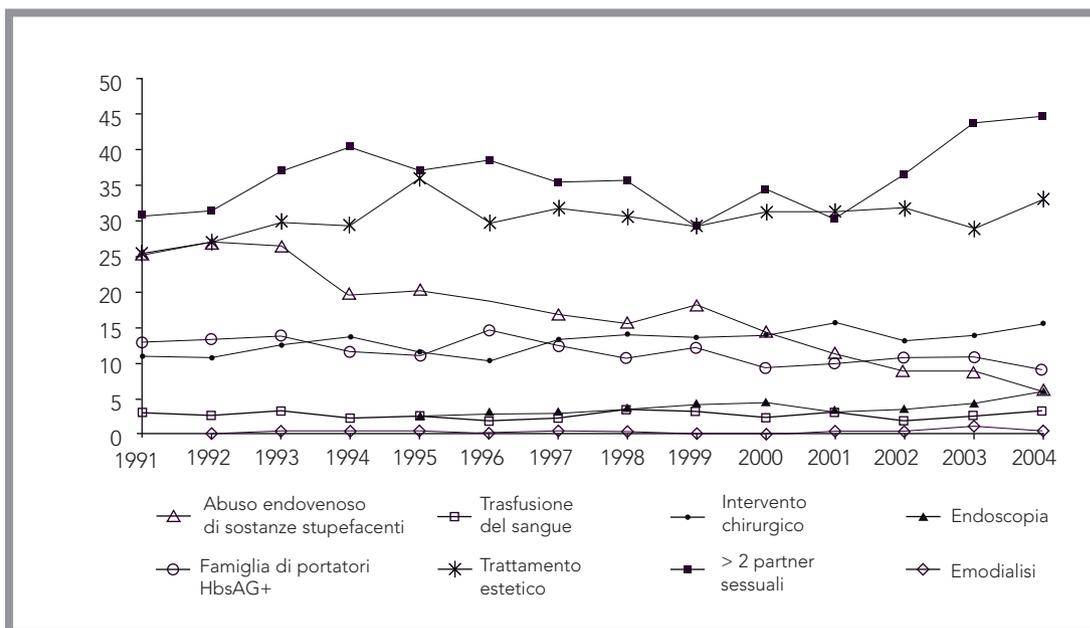
Tabella 2 - Frequenza (%) per gruppi di età e per fattore di rischio di casi riportati di epatite B durante i sei mesi precedenti l'esordio della malattia

Fattori di rischio	0-14 (n. 64)	15-24 (n.813)	25-39 (n.2,713)	≥40 (n.1,623)	Totale (n.5,213)
Trasfusione sangue	7.4	0.4	0.6	6.7	2.6
Intervento chirurgico	5.4	9.3	11.6	20.1	13.9
Endoscopia	4.2	1.6	2.0	8.2	4.0
Emodialisi	0.0	0.4	0.1	0.5	0.3
Ricovero in ospedale	20.7	10.4	9.8	24.4	14.7
Trattamento di bellezza*	15.2	32.6	33.4	27.0	31.0
Terapia dentale	14.6	28.4	33.0	27.8	30.4
Abuso endovenoso di sostanze stupefacenti	0.0	23.8	17.1	1.4	13.0
Famiglia di utilizzatori di sostanze stupefacenti per via endovenosa	4.6	6.2	3.5	0.7	3.0
≥ 2 partner sessuali (l'anno scorso)	0.0	35.6	41.3	24.7	34.9
Famiglia di portatori di HBsAg	18.6	17.1	9.4	9.4	10.6

* Piercing, tatuaggi, frequentazione di manicurista/callista o pedicurista, rasatura dal barbiere

Fonte: elaborazione SEIEVA su dati 1997-2004

Figura 2 - Frequenza (%) dei fattori di rischio in casi riportati di epatite B durante i 6 mesi precedenti l'esordio della malattia, in Italia, per anno.



(Fonte: elaborazione SEIEVA su dati 1997-2004)

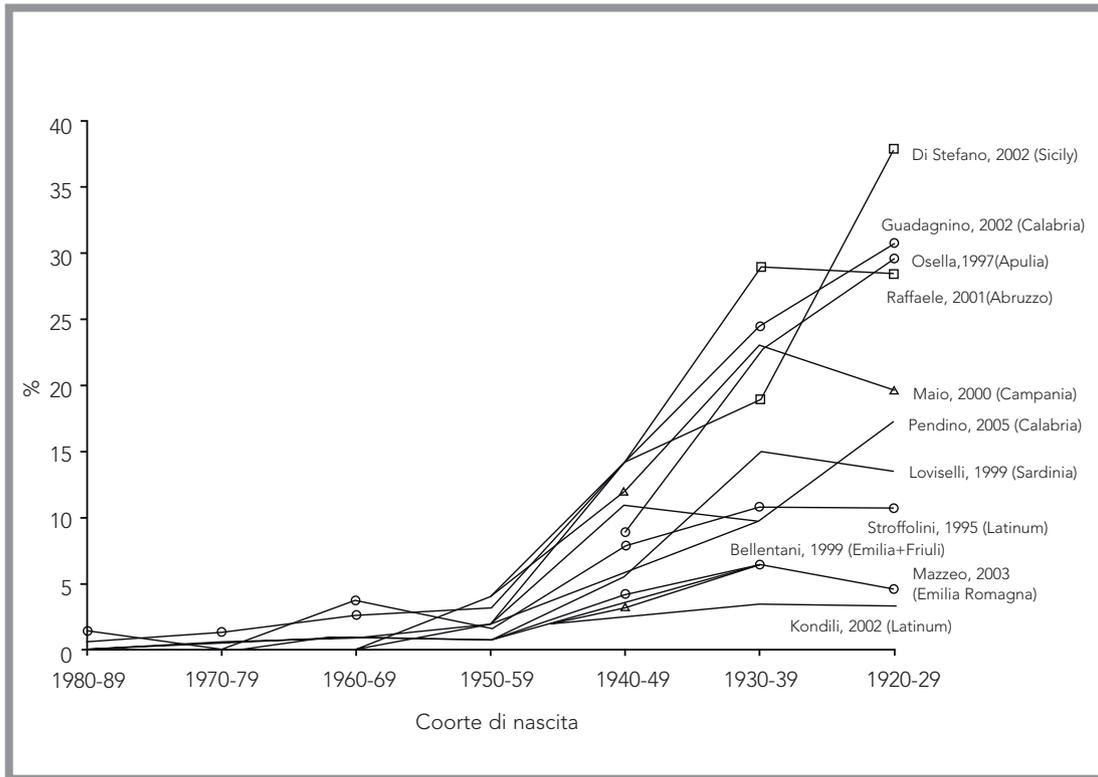
EPATITE C

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. Nonostante l'incidenza dell'infezione da HCV sia sensibilmente diminuita negli ultimi vent'anni nella maggior parte delle nazioni industrializzate, la prevalenza delle malattie HCV correlate è in aumento. Ciò è riconducibile all'intervallo temporale, spesso superiore ai 20 anni, che normalmente decorre tra l'inizio dell'infezione e la comparsa del quadro clinico riferibile alla malattia epatica cronica.

Una stima recente dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sulla prevalenza globale dell'infezione da HCV indica un valore che si attesta sul 2.2% (circa 140 milioni di persone) [15], con un interessamento soprattutto dei paesi situati nelle regioni del Pacifico dell'Ovest, nel Sud-Est Asiatico, in Africa e nei Paesi del Mediterraneo orientale. Le nazioni con la prevalenza più alta nella popolazione generale sono quelle africane e asiatiche. Nell'Europa occidentale la prevalenza nella popolazione generale varia da paese a paese: 0.6% in Germania [16] e Norvegia [17], 0.7% in Gran Bretagna [18], 1.1% in Francia [16], tra lo 0.5% e l'1.2% in Grecia [19,20], 1.2% in Spagna [21,22] e lo 0.5% in Portogallo.

In Italia le stime della prevalenza dell'infezione da HCV nella popolazione generale sono state ottenute tramite studi di sieroprevalenza in differenti regioni; secondo tali studi la prevalenza di anticorpi anti-HCV oscilla tra il 3% e il 26% [23,24], con un aumento progressivo con l'età e valori maggiori nel Sud Italia e nelle isole rispetto alle regioni del Nord e del Centro Italia (Figura 3). A differenza degli altri paesi occidentali, in Italia la prevalenza dell'infezione è maggiore nei soggetti più anziani rispetto agli adolescenti e ai giovani adulti [25-26]. Infatti, in Italia i picchi di incidenza sono rilevabili nei soggetti nati negli anni Cinquanta e Sessanta e il motivo di ciò è da riferire al largo uso all'epoca di siringhe di vetro non monouso. Attraverso un modello matematico, si stima che la prevalenza complessiva attuale di soggetti HCV-RNA positivi in Italia sia circa del 3% e che almeno il 60% di questi abbia più di 65 anni [27].

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



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

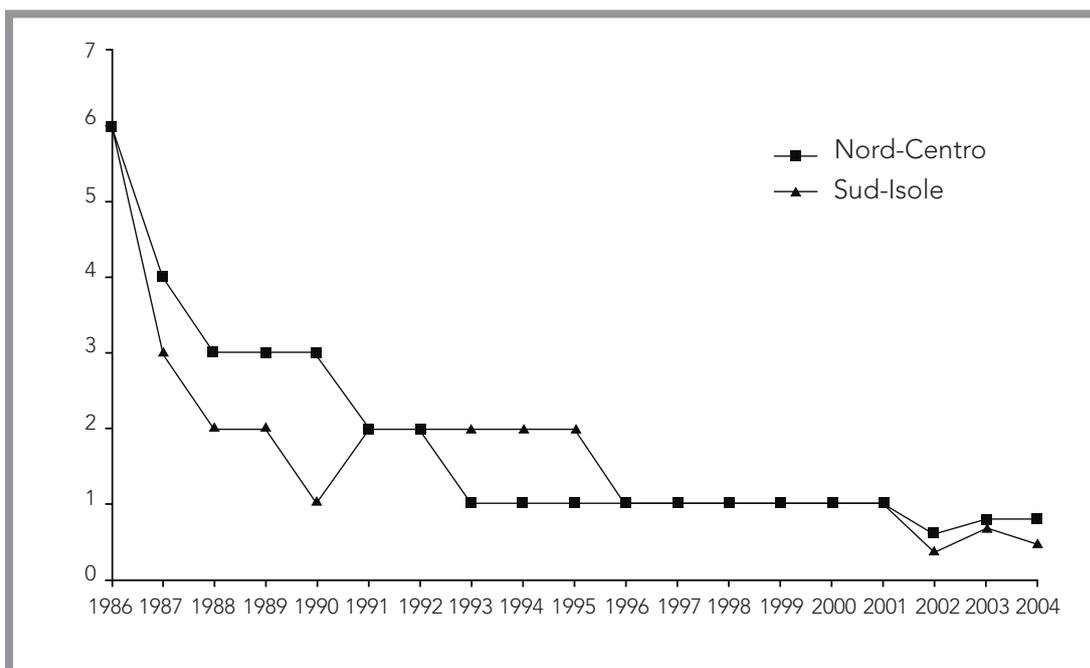
L'incidenza dell'infezione da HCV è difficile da calcolare poiché i casi di epatite acuta da virus C sono spesso asintomatici e poiché è difficile distinguere le infezioni acute da quelle croniche e da quelle che si sono clinicamente risolte. L'incidenza annuale di casi notificati al SEIEVA di epatite acuta sintomatica non-A non-B in Italia è mostrata nella Tabella 1. Dal 1986 ai primi anni Novanta, l'incidenza si è dimezzata, poi è andata progressivamente in diminuzione sino al 2000, quindi si è stabilizzata, probabilmente a causa del sempre più frequente utilizzo di siringhe monouso fra i soggetti tossicodipendenti e della diffusione di programmi di informazione sulla sindrome da immunodeficienza acquisita.

Nei primi anni Novanta l'incidenza era maggiore nelle regioni del Nord e del Centro Italia; dopo un breve periodo (1993-1995), in cui l'incidenza nel Sud Italia e nelle Isole era pari al doppio di quella osservata nel Nord e nel Centro Italia, l'incidenza negli ultimi anni mostra un andamento sovrapponibile nelle varie regioni del Paese (Figura 4).

L'uso di droghe per via endovenosa, i trattamenti di bellezza, l'ospedalizzazione, gli interventi chirurgici, le terapie odontoiatriche e i comportamenti sessuali a rischio sono in ordine decrescente i più frequenti fattori di rischio riportati (Tabella 3). Nel corso degli ultimi anni è in aumento soprattutto l'associazione con i trattamenti di bellezza, come la pratica del tatuaggio e del *piercing* (Figura 5).



Figura 4 - Tassi di incidenza dei casi riportati di epatite acuta non-A non-B per area geografica, in Italia



Fonte: elaborazione SEIEVA su dati 1986-2004

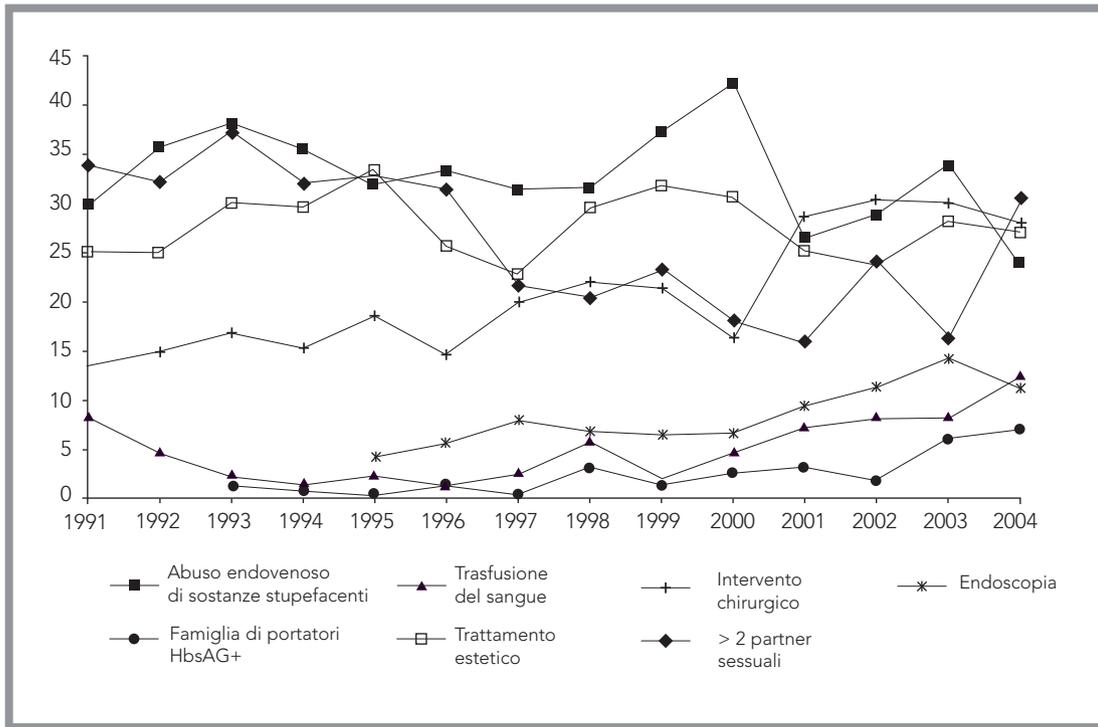
Tabella 3 - Frequenza (%) per gruppi di età e per fattore di rischio di casi riportati di epatite C durante i sei mesi precedenti l'esordio della malattia.

Fattori di rischio	0-14 (n. 18)	15-24 (n. 349)	25-39 (n. 646)	≥40 (n. 668)	Totale (n. 1,681)
Trasfusione sangue	18.7	1.3	1.1	12.5	5.9
Intervento chirurgico	31.3	13.8	17.0	35.2	23.8
Endoscopia	14.3	2.6	4.7	16.6	9.0
Emodialisi	6.2	0.9	0.3	6.3	2.9
Ricovero in ospedale	43.8	14.4	16.0	42.7	26.4
Trattamento di bellezza*	12.5	36.4	30.5	20.5	27.6
Terapia dentale	6.7	28.7	25.8	19.6	23.8
Abuso endovenoso di sostanze stupefacenti	13.3	60.9	46.0	3.0	31.9
Famiglia di utilizzatori di sostanze stupefacenti per via endovenosa	6.2	10.3	10.8	0.8	6.6
≥ 2 partner sessuali (l'anno scorso)	11.1	35.2	26.7	6.7	20.9
Famiglia di portatori di HBsAg	28.6	15.6	18.1	8.3	13.5

* Piercing, tatuaggi, frequentazione di manicurista/callista o pedicurista, rasatura dal barbiere

Fonte: elaborazione SEIEVA su dati 1997-2004

Figura 5 - Frequenza (%) dei fattori di rischio in casi riportati di epatite C durante i 6 mesi precedenti l'esordio della malattia, in Italia, per anno.



Fonte: elaborazione SEIEVA su dati 1991-2004

DIAGNOSI E PROFILASSI DELL'EPATITE B E C

La diagnosi di infezione da HBV viene effettuata mediante la ricerca nel sangue del paziente dei marcatori virali, costituiti da antigeni (Ag) e da anticorpi (Ab):

- **HBsAg** - è l'antigene di superficie del virus. La sua presenza indica lo stato di infezione, e tutte le persone che risultano HBsAg positive sono da considerarsi potenzialmente infettanti.
- **HBsAb** - è l'anticorpo contro l'antigene di superficie. La sua presenza indica protezione dall'infezione (immunizzazione). Si riscontra dopo guarigione da una infezione, oppure dopo la vaccinazione.
- **HBcAg** - è un antigene della parte centrale del virus (core), ed è l'unico marcatore che non si riscontra mai nel sangue, ma solo nelle cellule del fegato.
- **HBcAb-IgM** - questo anticorpo si riscontra solo nelle fasi di attiva replicazione del virus, per cui risulta positivo nelle forme acute e nelle forme croniche riacutizzate.
- **HBcAb-IgG** - dopo un contatto con il virus, indipendentemente dall'esito dell'infezione, questo anticorpo rimane positivo per tutta la vita, per cui la sua presenza indica l'avvenuto contatto con il virus.
- **HBeAg** - è l'antigene del nucleocapside del virus (core), e la sua presenza indica attiva replicazione virale. Lo si riscontra nella fase iniziale delle epatiti acute e in alcune forme di epatite cronica.
- **HBeAb** - è l'anticorpo diretto contro l'HBeAg; la sua presenza non impedisce tuttavia l'evoluzione verso la forma cronica.



- **HBV-DNA** - è il genoma del virus, ed è l'indicatore più sensibile della replicazione virale. La sua presenza indica sempre attività dell'infezione. Per definizione il portatore sano sarà sempre HBV-DNA negativo.

In base all'assetto di tali marcatori, unitamente allo studio degli indici di infiammazione epatica (transaminasi), è quindi possibile stabilire con esattezza lo stato dell'infezione. Per la vaccinazione anti-epatite B viene attualmente utilizzato un vaccino prodotto con tecniche di ingegneria genetica, efficace e privo di rischi, adsorbito ad alluminio idrossido gel. Viene somministrato per via intramuscolare nella parte antero-laterale della coscia del lattante, e nel deltoide al di sopra dei 10 anni: 1 fiala da 1 ml al tempo 0, la seconda dose dopo 1 mese e la terza dose a 6 mesi in regione deltoidea profonda o nei bambini nella coscia in regione antero-laterale. Il limite minimo di età per la somministrazione è di 3 mesi. Come già accennato, in Italia dal 1991 è obbligatoria per tutti i nuovi nati, oltre che per i soggetti appartenenti a categorie a rischio. Si consiglia inoltre la somministrazione del vaccino a tutti coloro che si recano in paesi iperendemicici, in particolare in paesi della fascia tropicale e subtropicale, dei paesi dell'est europeo e del bacino del Mediterraneo. È opportuno che tutti coloro che vi si recano per motivi di lavoro e per periodi prolungati effettuino la vaccinazione. Il vaccino è efficace all'80-95% dopo la seconda dose e la sua durata è di 5-10 anni.

La diagnosi dell'infezione da HCV si fonda sulla ricerca degli anticorpi specifici contro il virus mediante *screening* con test EIA o ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*) di terza generazione, in grado di identificare anticorpi diretti contro antigeni strutturali e non strutturali del virus, con una sensibilità di circa il 97%; in ogni caso di positività ai fini della conferma è utilizzato il test RIBA (*Recombinant ImmunoBlot Assay*). La biopsia epatica rimane l'unico metodo per accertare il danno istologico, rendendo possibile la valutazione del livello di flogosi e lo stadio di fibrosi del danno epatico. In soggetti con infezione cronica da HCV, la biopsia epatica trova indicazione dopo un periodo di osservazione di almeno 6-8 mesi, in presenza di un persistente, intermittente o anche solo episodico, aumento delle transaminasi. Di più difficile valutazione risulta il ruolo della biopsia in soggetti con transaminasi costantemente all'interno dei *range* di normalità, dato che in questi casi il danno epatico è spesso modesto e rimane di difficile valutazione l'indicazione alla biopsia epatica. Sul versante della profilassi, non sono ad oggi disponibili vaccini sicuri ed efficaci; è possibile solo la prevenzione tramite interventi sulle vie di trasmissione.

IL PROFILO EPIDEMIOLOGICO TRA GLI OPERATORI SANITARI IN ITALIA

L'epatite B contratta dagli operatori sanitari (OS) durante il lavoro è di fatto assente nei paesi dove sono praticate efficaci campagne di vaccinazione. L'epatite C, invece, viene sempre più riconosciuta come il pericolo maggiore per gli OS quando vengono a contatto con il sangue. Il sangue è la più rilevante fonte di infezione per gli OS. Altri fluidi possono però contenere l'HBV e l'HCV (Tabella 4) e quindi devono essere elaborate delle strategie finalizzate ad evitare eventuali contatti.



Tabella 4 - Principali tessuti e liquidi biologici potenzialmente infetti

- Sangue intero o frazionato	- Sperma
- Liquido peritoneale	- Secrezioni vaginali
- Liquido pleurico	- Latte materno
- Liquido pericardico	- Tessuti solidi prelevati durante l'attività chirurgica o a scopo di biopsia
- Liquido sinoviale	
- Liquido amniotico	

Fonte: "Rischio biologico e punture accidentali negli operatori sanitari" GdS PHASE, Milano, 2001

Nel periodo gennaio 1994-luglio 2002, lo Studio Italiano sul Rischio Occupazionale da HIV (SIROH) [28], attivo dal 1986 e che negli anni seguenti si è interessato anche degli altri rischi per gli OS dopo esposizione accidentale al sangue dei pazienti (compreso il rischio occupazionale da HBV ed HCV), ha preso in esame oltre 30 mila incidenti occorsi ad OS che hanno provocato una esposizione di questi ultimi al sangue del paziente (Tabella 5).

Tabella 5 - Esposizione nelle diverse categorie professionali, SIROH (gennaio 1994 - luglio 2002)

Categoria Professionale	Esposizioni percutanee (% sul totale)	Esposizioni muco cutanee (% sul totale)
Infermieri	58	51
Medici	17	15
Ausiliari/addetti alle pulizie	9	7
Tecnici di laboratorio	2	5
Ostetriche	1	2
Personale in formazione	10	10
Altri	3	10

Fonte: "Rischio biologico e punture accidentali negli operatori sanitari" GdS PHASE. Milano, 2001

Il contatto è stato nel 76% dei casi percutaneo, nel 24% muco-cutaneo. Nel 26% delle esposizioni è stato possibile valutare lo stato sierologico del paziente fonte: in oltre 2/3 dei casi si trattava di pazienti affetti da infezione da HCV, mentre nei restanti casi sono stati riscontrati sia l'HBV sia l'HIV. Due terzi delle esposizioni percutanee sono riconducibili a punture accidentali con ago cavo; il restante a ferite con altri taglienti, come gli aghi da sutura. Nella Tabella 6 è riportata una classificazione del livello possibile di rischio di infezione.

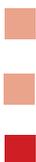


Tabella 6 - Esempio di classificazione del livello di rischio di infezione a seconda della modalità di esposizione ematica

Ad alto rischio

- Lesione profonda (causante sanguinamento) da ago cavo pieno di sangue
- Contatto diretto con virus concentrato in laboratorio di ricerca
- Puntura con ago curvo chirurgico visibilmente contaminato da sangue

A medio rischio

- Puntura o ferita (causante sanguinamento) con presidio visibilmente contaminato da sangue
- Esposizione di cute lesa o della congiuntiva a sangue o liquidi biologici visibilmente contaminati da sangue

A basso rischio

- Lesione superficiale (senza sanguinamento)
- Esposizione di lesione in fase di cicatrizzazione o di mucosa, diversa dalla congiuntivale, a sangue o a liquidi biologici visibilmente contaminati da sangue
- Contatto prolungato di una vasta area cutanea con sangue
- Ferita da morso

Nessun rischio documentato

- Contaminazione di cute integra (piccola superficie) con sangue
- Lesioni con presidi non visibilmente contaminati da sangue

Fattori aggravanti qualsiasi livello di rischio

- Ferita profonda
- Puntura con ago cavo utilizzato per prelievo
- Presenza di sangue in quantità visibile sulla superficie del presidio implicato nell'incidente
- Contaminazione congiuntivale

Fonte: Portale sul rischio biologico della Regione Lazio e della Sapienza Università di Roma.
URL: www.rischiobiologico.org

FASI DI GESTIONE DELLE ESPOSIZIONI PROFESSIONALI A SEGUITO DI INCIDENTE CON RISCHIO BIOLOGICO

La prevenzione del rischio infettivo durante l'attività lavorativa, la tempestiva individuazione della sieropositività e la diagnosi precoce di malattia sono elementi essenziali, non solo ai fini della tutela della salute dei lavoratori, ma anche per prevenire la possibile trasmissione del virus ai degenti, ai colleghi di lavoro, ai familiari e ad altri membri della comunità sociale durante l'orario extralavorativo. Il D.Lgs. 626/94¹ (così come il D.Lgs. 81/08², cosiddetto Testo Unico) ha dato piena attuazione alla direttiva 90/679/CEE³, riguardante la protezione da agenti biologici (Titolo X del nuovo Testo Unico), che ha costituito un salto di qualità in materia di prevenzione del rischio infettivo in ambito lavorativo.

¹ Decreto Legislativo 19 settembre 1994, n. 626 - Attuazione delle Direttive CEE riguardanti il miglioramento della sicurezza e della salute dei lavoratori durante il lavoro (Gazzetta Ufficiale n. 265 del 12 novembre 1994, S.O. n. 141).

² Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81 - Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007 n. 123 in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro (Gazzetta Ufficiale n. 108 del 30 aprile 2008, S.O. n. 101).

³ Direttiva del 26 novembre 1990 Consiglio CEE 90/679 relativa alla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti biologici durante il lavoro (settima direttiva particolare ai sensi dell'articolo 16, paragrafo 1 della direttiva 89/391/CEE). Pubblicato su Gazzetta Ufficiale L. 374 del 31 dicembre 1990.

Esso non si limitava a prescrivere norme igieniche o di buona tecnica microbiologica, ma ha imposto adempimenti relativi ad una serie di obblighi inerenti: la valutazione del rischio; la programmazione e l'attuazione di procedure di profilassi e sicurezza; l'informazione e la formazione su tali procedure; l'informazione dei lavoratori sui rischi specifici; le notifiche all'autorità competente; la sorveglianza sanitaria periodica; le misure specifiche di contenimento da adottare per le aree di lavoro.

La prevenzione generale si basa sull'adempimento degli obblighi specifici previsti dal D.Lgs. n. 81/08 e sul rispetto di norme generali di comportamento o "precauzioni universali" [29]. Queste ultime, seppur raccomandate per la prevenzione delle infezioni da HIV, sono applicabili con medesima efficacia a varie malattie infettive a trasmissione ematica (in particolare l'epatite da virus B) trasmissibili dal paziente all'operatore sanitario.

FASI DI GESTIONE PRE-ESPOSIZIONE

Come indicato in modo schematico nel portale sul rischio biologico della Regione Lazio e della Sapienza Università di Roma (www.rischiobiologico.org), in ogni azienda dovranno essere ben identificati (anche se in convenzione presso strutture di altre realtà aziendali):

- un **servizio di primo intervento** inteso come centro operativo h24 (per es. Pronto Soccorso) per i provvedimenti immediati/urgenti e i primi interventi preventivi. Presso questo servizio dovrebbero risultare disponibili immunoglobuline per HBV;
- un **centro di riferimento** inteso come il centro o i centri che gestiscono e pianificano le situazioni successive (accertamenti sanitari periodici, somministrazione e controllo della profilassi post esposizione (PPE), richiami vaccinali);
- un **servizio di analisi urgenti** inteso come servizio che in casi selezionati sia in grado di eseguire le necessarie analisi (indagini sierologiche) in regime di urgenza.

In ottemperanza alle indicazioni ministeriali, presso tutte le aziende andranno definiti e condivisi:

- un **protocollo di gestione** (con individuazione dei soggetti di riferimento e ruolo ricoperto);
- un **programma di informazione e formazione** volto all'addestramento del personale in toto con particolare riferimento a quello del servizio di primo intervento e del centro di riferimento.

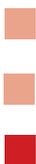
Tutti i campioni di sangue vanno trattati come fossero infetti; i contatti con il sangue possono avvenire in tutti i reparti ospedalieri e in molte strutture sanitarie al di fuori dell'ospedale. Questi sono i principi di base delle "Precauzioni Standard" ("precauzioni universali"), ovvero misure valide contro i virus HBV, HCV ed HIV da adottare in tutti gli ambienti sanitari ed in ogni contesto assistenziale con tutti i pazienti. Il passo successivo da compiere per un potenziamento dei programmi di prevenzione è rappresentato dall'individuazione delle situazioni maggiormente a rischio e degli OS che più frequentemente degli altri possono andare incontro a contatti accidentali con il sangue od altri liquidi infetti dei pazienti.

Gli elementi cardine di un programma di prevenzione e protezione a tutela degli OS esposti ad un rischio biologico sono i seguenti:

Rispetto delle precauzioni standard: lavaggio delle mani, adozione delle misure di barriera (ad es. uso dei guanti), cautela nella manipolazione e smaltimento di aghi o taglienti.

Informazione, formazione ed addestramento, così come previsto nel D.Lgs. 81/08, Titolo X, art. 278.

Disponibilità ed utilizzo dei dispositivi di protezione (individuali e collettivi): con l'espressione "dispositivo medico per la prevenzione della puntura accidentale" o con la sigla "Needlestick Prevention Device" (NPD) si intende "un dispositivo medico che incorpora un meccanismo di sicurezza grazie al quale è possibile prevenire la puntura accidentale sia durante sia dopo



l'uso, sia durante sia dopo l'eliminazione del dispositivo stesso". Il NPD rappresenta una misura di protezione collettiva per l'eliminazione/riduzione di un rischio specifico come la puntura accidentale: è pertanto utilizzabile indipendentemente dalla specificità dell'interazione tra il singolo operatore e l'ambiente/ambito operativo. Il DPI è invece un dispositivo di protezione individuale utilizzato per proteggere il singolo operatore in relazione ad una specificità operative definita e circoscritta.

Il NPD più efficace è quello privo di ago (*needleless*); per tutti gli NPD nei quali non sia possibile evitare l'inclusione di un ago, e che esplicino la loro funzione protettiva grazie alla presenza di un meccanismo di sicurezza (*engineering control*), le raccomandazioni indicano le seguenti caratteristiche:

- che il meccanismo di sicurezza sia parte integrante del dispositivo;
- che il meccanismo di sicurezza crei, dopo l'attivazione, una barriera efficace, permanente ed irreversibile tra le mani dell'operatore e l'ago;
- che l'avvenuta attivazione del meccanismo di sicurezza sia facilmente verificabile da parte dell'operatore;
- che il meccanismo di sicurezza non possa essere disattivato e sia efficace anche dopo l'eliminazione del NPD.

FASI DI GESTIONE POST-ESPOSIZIONE

Il già citato portale sul rischio biologico della Regione Lazio e della Sapienza Università di Roma (www.rischiobiologico.org) indica in sequenza le seguenti fasi:

- **Misure immediate** al momento dell'incidente (favorire il sanguinamento della ferita, lavaggio, disinfezione etc.).
- **Comunicazione dell'accaduto al referente della struttura** (per es. capo sala, capotecnico, medico di reparto) per la raccolta delle informazioni disponibili relative al paziente fonte.
- **Stima del rischio relativo allo specifico incidente e counseling** dell'esposto presso il **Servizio di primo intervento** che provvede, ove necessario, anche alla compilazione del certificato INAIL ed esegue la valutazione della necessità di (PPE) e di altre eventuali misure di profilassi.
- **Segnalazione al Centro di Riferimento** per la registrazione dell'evento. I risultati degli accertamenti post esposizione debbono comunque pervenire al Medico Competente della struttura. Il centro di riferimento si occuperà anche della pianificazione dei controlli (periodicità e verifica dell'esecuzione degli accertamenti).

MISURE IMMEDIATE POST-ESPOSIZIONE E CONTROLLI SUCCESSIVI

Per quanto attiene alle misure immediate post-esposizione, in caso di lesioni percutanee (punture/oggetti taglienti), occorre:

- far sanguinare la ferita per qualche istante;
- rimuovere eventuali corpi estranei presenti nella sede della ferita;
- lavare la ferita per 10 minuti con acqua e sapone e con disinfettante/antisettico (per es. 10% soluzione di iodio o composti di cloro).

In caso di contaminazione di cute non integra, occorre lavare con acqua corrente e, se disponibile, sapone antisettico, oltre a disinfettare. In caso di contaminazione della mucosa,



è necessario sciacquare abbondantemente con soluzione fisiologica sterile, con acqua sterile o con acqua di rubinetto per 10-15 minuti.

Effettuate le misure immediate, deve essere tempestivamente comunicato l'accaduto al referente della struttura (per procedere alla valutazione del paziente fonte) e deve essere avviata la procedura di notifica del caso al Centro di riferimento deputato alla registrazione del caso stesso. L'OS dovrà quindi recarsi immediatamente al Servizio di primo intervento disponibile per: *counseling* di emergenza e consigli sulla profilassi post esposizione; eventuale somministrazione di agenti antiretrovirali in caso di esposizione ad HIV; eventuale somministrazione di immunoglobuline per HBV. Presso il Centro di riferimento verranno concordati gli appuntamenti per la sorveglianza e gli accertamenti sanitari successivi. Va sottolineato che la mancata osservanza di questa procedura (interventi immediati e controlli successivi) rende inefficace la tutela del soggetto esposto.

PROVEDIMENTI POST-ESPOSIZIONE

In seguito ad un evento infortunistico con possibile esposizione a rischio biologico deve essere attivato uno specifico percorso post-esposizione.

In Italia la maggior parte degli operatori sanitari è oggi efficacemente protetta dalla vaccinazione. Per gli operatori non vaccinati, a prescindere dallo stato sierologico del paziente fonte vs. HBV, è indicata la somministrazione della prima dose del ciclo accelerato di vaccino antiepatite B accompagnata da quella di immunoglobuline specifiche in caso di fonte HbsAg+. Per gli OS vaccinati, ma che ignorano il titolo anticorpale raggiunto a fine vaccinazione, è indicata la somministrazione di una dose di richiamo di vaccino antiepatite B contestualmente al prelievo ematico per AntiHbs. Per gli OS vaccinati che risultano protetti contro l'infezione (anti Hbs ≥ 10 mIU/mL), non è necessario alcun *booster* o *follow up*. Agli OS *non responder* va invece proposta la somministrazione di immunoglobuline specifiche (Figura 6).

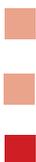
Se la sorgente di esposizione è HCV positiva, l'OS si deve sottoporre al test sierologico al tempo zero, dopo 6 mesi e dopo 9 mesi dall'esposizione e deve eseguire il controllo dell'alanina aminotransferasi (ALT). Non essendovi a tutt'oggi basi scientifiche che indichino l'uso delle Ig per la PPE, un regime di profilassi post-esposizione ad HCV non è attualmente raccomandato.

Bisogna pertanto procedere ad una valutazione caso per caso da parte dell'infettivologo di ogni sintomo e segno riferibili al quadro dell'epatite virale. La terapia di scelta per l'infezione cronica da HCV si basa sulla somministrazione di interferon peghilato a lento rilascio e ribavirina. La risposta al trattamento è influenzata da fattori legati all'ospite (età, genere, severità della fibrosi) e da fattori virali (genotipo e carica virale). Esistono dati concreti sull'associazione tra infezione da particolari genotipi e probabilità di successo della terapia. La genotipizzazione del virus C potrebbe pertanto inserirsi nell'ambito dei protocolli di sorveglianza sanitaria adottati nelle diverse realtà, come ulteriore percorso metodologico per un giudizio sulla prognosi della malattia [30].

Anche le recenti linee guida per la sorveglianza sanitaria dei lavoratori della sanità esposti a rischio biologico ribadiscono che la determinazione del genotipo di HCV può essere indicata nel corso della sorveglianza epidemiologica degli OS, anche per motivi medico-legali (è utile identificare il genotipo negli operatori sanitari infetti e nei pazienti infetti al fine di confrontarli nel caso di infortuni) [31].

Per quanto riguarda le raccomandazioni per gli OS a rischio di trasmettere l'infezione da HBV ed HCV, esse si possono sintetizzare come segue (Tabella 7):

- gli OS a rischio di trasmettere l'infezione devono essere esclusi dallo svolgere attività invasive in prima persona;



- gli OS positivi per HBV ed HCV devono essere tutelati per quel che riguarda la conservazione del posto di lavoro e la retribuzione corrisposta, anche qualora la loro idoneità alle attività sanitarie debba essere modificata. La struttura ospedaliera dovrebbe assegnare a tali operatori mansioni il più possibili affini a quelle svolte in precedenza, anche attraverso una adeguata riqualificazione. Inoltre tali lavoratori devono essere riesaminati periodicamente per verificare l'andamento dell'infezione e la risposta ad eventuali trattamenti;
- gli OS che spontaneamente o in seguito a trattamento dimostrano una risposta sostenuta possono essere rivalutati ed eventualmente riammessi alle precedenti mansioni.

La struttura sanitaria deve garantire la privacy dell'OS; non è necessario che i colleghi o i superiori vengano a conoscenza dello stato sierologico dell'OS. Nel caso in cui altri operatori vengano a conoscenza dello stato di portatore cronico di un collega, gli stessi devono ricevere esplicite istruzioni di non rivelarlo ad altri. Gli OS dovrebbero evitare di porre domande riguardanti lo stato di infezione da HBV ed HCV dei colleghi al personale dirigenziale preposto alla struttura. Non dovrebbe essere richiesto all'OS infetto da HBV ed HCV di comunicare la propria condizione al paziente (tranne in quelle situazioni in cui il malato sia stato chiaramente esposto al sangue o ad altri fluidi corporei pericolosi dell'operatore). Infine l'OS portatore di HBV per il quale siano state previste delle limitazioni può comunicare la propria condizione al paziente ed ottenere il consenso informato all'intervento. Al paziente verrà offerta, se non immune, la possibilità di eseguire immunoprofilassi attiva.

È obbligatorio ottenere dal paziente fonte il consenso informato per l'esecuzione degli accertamenti. I dipendenti che rifiutano di sottoporsi agli accertamenti sanitari dovranno compilare un apposito modulo.



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

1. Intervento immediato sulla parte esposta

- Favorire il sanguinamento
- Lavare e ri asciugare 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

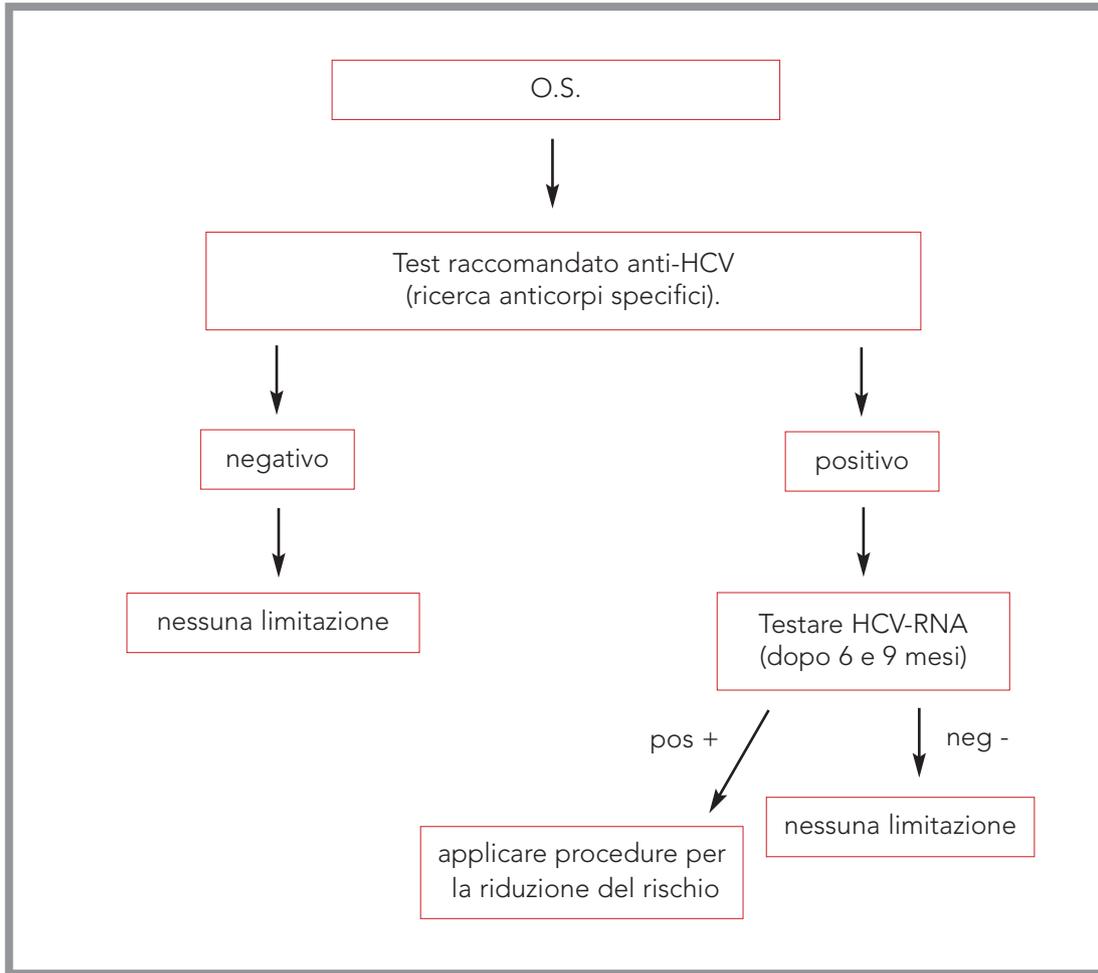
Figura 6 - Linee di condotta in post-esposizione per HBV in funzione dello stato vaccinale nell'operatore sanitario esposto e dello stato sierologico del soggetto fonte

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 ⁶ 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 ⁴ , nessun trattamento 2. Se inadeguata ⁵ , HBIg x 1 e un ciclo accelerato di vaccino	Eseguire una ricerca degli anticorpi Anti-HBs ⁷ 1. Se adeguata ⁴ , nessun trattamento 2. Se inadeguata ⁵ , somministrare dose booster di vaccino e rivalutare la risposta	Eseguire una ricerca degli anticorpi Anti-HBs ⁷ 1. Se adeguata ⁴ , nessun trattamento 2. Se inadeguata ⁵ , 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 II/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

Fonte: Portale sul rischio biologico della Regione Lazio e della Sapienza Università di Roma.
URL: www.rischiobiologico.org

■ **Figura 7** - Sorveglianza sanitaria dell'epatite C negli operatori che svolgono attività invasive in prima persona (*exposure prone*)



La prevenzione delle infezioni professionali a trasmissione ematica è possibile e dipende dall'integrazione di tre strategie strettamente correlate: adozione e rispetto delle precauzioni standard, immunizzazione, profilassi post esposizione. Attualmente però l'impossibilità ad effettuare l'immunoprofilassi per HCV comporta che l'unica strategia valida per prevenire l'infezione occupazionale da questo virus sia quella di evitare l'esposizione. Nella Tabella 7 viene riportato lo schema riassuntivo del trattamento delle esposizioni occupazionali ad HBV e HCV.

Se è vero che la prevenzione del rischio biologico occupazionale comporta costi economici per l'attuazione delle misure di sicurezza e l'erogazione di formazione specifica agli operatori sanitari, occorre ricordare che la non prevenzione può comportare costi ancora più rilevanti in termini di: salute del lavoratore (intesa come equilibrio di fattori fisici, psichici, ambientali e sociali); riparazione dei danni; produttività; qualità del lavoro.

La sicurezza passa quindi attraverso il rigoroso rispetto di una serie di norme ben precise e codificate, l'adozione delle quali è legata ad una cultura della prevenzione acquisita grazie all'informazione, alla formazione ed all'aggiornamento continuo.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. SEIEVA. Epidemiology of hepatitis B and C. Rapporti ISTISAN [serial online] 2006; 06/12: 11-27. Available from :URL <http://www.iss.it/binary/publ/cont/06-12.1149070762.pdf>. last visited 11/2/2009
2. World Health Organization (WH). WHO/CDC/CSR/LYO/2002.2: Hepatitis B. Available from: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whocdscsrlyo2002_2.pdf. last visited 11/2/2009
3. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DI, Kowdley KV. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(10):158-68
4. Stroffolini T. The changing pattern of hepatitis B virus infection over the past three decades in Italy. *Dig Liver Dis* 2005;37:622-7
5. Stroffolini T, Chiaramonte M, Craxi A, Franco E, Rapicetta M, Trivello R, De Mattia D, Mura I, Giammanco A, et al. Baseline sero-epidemiology of hepatitis B virus infection in children and teenagers in Italy. A survey before mass hepatitis B vaccination. *J Infect* 1991;22:191-9
6. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of Northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology* 1994;20:1442-9
7. Raffaele A, Valenti M, Iovenitti M, Metani A, Bruno ML, Altobelli E, et al. High prevalence of HCV infection among the general population in a rural area of central Italy. *Eur J Epidemiol* 2001;17:41-6
8. Stroffolini T, Pasquini P, Mele A. HBsAg carriers among pregnant women in Italy: results from the screening during a vaccination campaign against hepatitis B. *Public Health* 1988;102:329-33
9. Ricci C, Alunni C, Urbanetti S, Valli E, Valli P. Prevalence of HBV markers in pregnant women at 3 national health units in Tivoli. *Minerva Ginecol* 1989;41:299-300
10. Marranconi F, Fabris P, Stecca C, Zampieri L, Bettini MC, Di Fabrizio N, et al. Prevalence of anti-HCV and risk factors for hepatitis C virus infection in healthy pregnant women. *Infection* 1994;22:33-7
11. Stroffolini T, Bianco E, Szklo A, et al. Factors affecting the compliance of the antenatal hepatitis B screening programme in Italy. *Vaccine* 2003;21:1246-9
12. Bonura F, Sorgi M, Perna AM, Puccio G, Tramuto F, Cajozzo C, Romano N, Vitale F. Pregnant women as a sentinel population to target and implement hepatitis B virus (HBV) vaccine coverage: a three-year survey in Palermo, Sicily. *Vaccine* 2005;23:3243-6
13. Mele A, Spada E, Saggiocca L, et al. Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures: results from hepatitis surveillance system in Italy. *J Hepatol* 2001;35:284-9
14. Tosti ME, Solinas S, Prati D, et al. An estimate of the current risk of transmitting blood-borne infections through blood transfusion in Italy. *Br J Haematol* 2002;117:215-9
15. The Global Burden of Hepatitis C Working Group burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol* 2004;44:20-9
16. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:558-567
17. Dalgard O, Jeansson S, Skaug K, Raknerud N, Bell H. Hepatitis C in the general adult population of Oslo: prevalence and clinical spectrum. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Aug;38(8):864-70
18. Balogun MA, Ramsey ME, Hesketh LM, et al. The prevalence of hepatitis C in England and Wales. *J Infection* 2002;45:219-26
19. Gogos CA, Fouka KP, Nikiforidis G, Avgeridis K, Sakellaropoulos G, Bassaris H, Maniatis A, Skoutelis A. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in the general population and selected groups in South-Western Greece. *Eur J Epidemiol* 2003,18(6):551-7

20. Goritsas C, Plerou I, Agaliotis S, Spinthaki R, Mimidis K, Velissaris D, Lazarou N, Labropoulou-Karatza C. HCV infection in the general population of a Greek island: prevalence and risk factors. *Hepato-gastroenterology* 200;47(33):782-5
21. Garcia-Fulgueiras A, Tormo MJ, Rodriguez T, Perez-Flores D, Chirlaque D, Navarro C. Prevalence of hepatitis B and C markers in the south-east of Spain: an unlinked community-based serosurvey of 2,203 adults. *Scand J Infect Dis* 1996;28(1):17-20
22. Riestra S, Fernandez E, Leiva P et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:477-81
23. Stroffolini T, Menchinelli M, Taliani G, Dambruoso V, Poliandri G, Bozza A, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in a small central Italian town: lack of evidence of parenteral exposure. *Ital J Gastroenterol* 1995;27:235-8
24. Loviselli A, Oppo A, Velluzzi F, et al. Independent expression of serological markers of thyroid autoimmunity and hepatitis virus C infection in the general population : results of a community-based study in north-western Sardinia. *J Endocrinol Invest* 1999;22:660-5
25. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-62
26. Stroffolini T, D'Argenio P, Mele A. Prevalence of hepatitis C virus infection in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:2094
27. Mariano A, Tomba G, Tosti ME, Spada E, Mele A. Future burden of hepatitis C virus infection: the case of Italy. In: 41st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). Vienna, Austria, 26-30 April 2006
28. Gruppo di Studio PHASE. Rischio biologico e punture accidentali negli operatori sanitari: un approccio organizzativo e gestionale alla prevenzione in ambito sanitario-ospedaliero. Milano, Lauri ed. 2001
29. Ministero della Sanità: Progetto AIDS - ISS. Raccomandazioni per la chemiopprofilassi con antiretrovirali dopo esposizione occupazionale ad HIV, ed indicazioni di utilizzo nei casi di esposizione non occupazionale. Roma: 2002. Available from: <http://www.inmi.it/news/LineeGuida/Lineeguida%20PPE.htm>. last visited 11/2/2009
30. Vonesch N, Tomao P, Martini A, D'Ovidio MC, Melis P, Signorini S. Genotipizzazione dell'HCV in operatori sanitari: controversie e prospettive. *G Ital Med Lav Erg* 2008;30(1):14-21
31. Società Italiana Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale (SIMLII). Linee guida per la sorveglianza sanitaria dei lavoratori della sanità esposti a rischio biologico. Vol.17. Pavia, PIME Ed. 2005