3° CONGRESSO NEWMICRO
….The need for speed: il laboratorio di Microbiologia e le Urgenze Infettive

NEWMICRO
Network di Microbiologia e Virologia del Nord Est

Il Laboratorio di SieroImmunologia e le urgenze infettive: la patologia materno fetale e gli incidenti professionali a rischio di infezioni emotrasmesse

Danila Bassetti, MD
Responsabile Struttura Semplice Sierologia Autoimmunità
U.O. Microbiologia Virologia
Ospedale S. Chiara di Trento

Accertamenti sierologici urgenti

Valutazione eventi a Rischio Biologico

- Incidenti professionali per infezioni emotrasmesse
- Esposizioni accidentali
- Patologie materno-fetali
- Valutazione sierologica idoneità prelievi multiorgano e tessuti

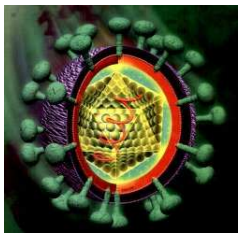
Rischio biologico

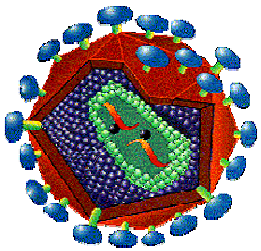
art.4 D Lgs 626/94 art. 223 TU 81/08

- **Infettività**:capacità di un microrganismo di penetrare e moltiplicarsi nell'ospite
- **Patogenicità**: capacità di produrre malattia a seguito di infezione
- **Trasmissibilità**: capacità di un microrganismo di essere trasmesso da un soggetto infetto ad un soggetto suscettibile
- **Neutralizzabilità**: disponibilità di misure profilattiche e/o terapeutiche efficaci

Agente Biologico Gruppo 3: *agente che può causare **M**alattie gravi in soggetti umani e costituisce un serio **R**ischio per i lavoratori; può propagarsi nella **C**omunità, ma di norma sono disponibili efficaci misure **P**rofilattiche e/o terapeutiche*

HBV HCV HIV





Rischio occupazionale

- Tipo di danno
- Realtà operativa
- Frequenza
- Modalità precauzioni

Rischio cumulativo **R = P x Fe x Et x S**

P = prevalenza nei pazienti infetti
Fe = tipo e frequenza esposizione
Et = efficacia di trasmissione per singola esposizione
S = suscettibilità dell'infortunato

Prevalenza infezioni HBV-HCV-HIV in Italia

VIRUS	Popolazione generale	Popolazione afferente strutture sanitarie	Operatori sanitari
HBV	3-16 %	4 %	2 %
HCV	1-2 %	2 %	2 %
HIV	0,1 %	1 %	<0,1 %

ISS CONSENSUS CONFERENCE SU HIV HBV HCV

Modalità di trasmissione e rischio stimato di sieroconversione da HIV, HBV, HCV in operatori sanitari

VIRUS	% sieroconversione esp. percutanea	% sieroconversione esp. mucocutanea
HIV	O,1 -0,4 %	0,1 %
HBV	1 - 6 % HBeAg neg	Non quantificata ma documentata
	22 - 40 % HBeAg pos	Non quantificata ma documentata
HCV	1,2 – 10 %	Non quantificata ma documentata

Tabella 1 - Rischio di sieroconversione (SC) per singola esposizione (esp) occupazionale con fonte infetta da HIV (fonte: Studio Italiano Rischio Occupazionale da HIV (SIROH) 1986-2011)

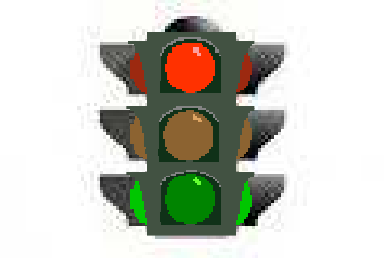
TIPO DI ESPOSIZIONE	**SC/esp**	**Tasso %**	**I.C. 95%**
Percutanea (punture, tagli) Pre-HAART (1986-1996) *2 punture con ago cavo pieno di sangue, 1 taglio profondo con bisturi con contatto diretto della lesione con sangue, non PPE	3*/2066	0.14	0.03-0.42
Post-HAART (1997-2011) **1 puntura con ago cavo pieno di sangue, non PPE [ref. 82]	1**/1162	0.09	0.002-0.48
Contaminazione mucosa Pre-HAART (1986-1996) † sangue su congiuntiva, un fallimento della PPE con ZDV	2†/486	0.41	0.05-1.48
Post-HAART (1997-2011)	0/835	0	-0.44
Contaminazione di cute lesa *Pre e post-HAART*	0/792	0	-0.40
Fattori che aumentano il rischio di SC [ref. 2]	**Odds ratio**	**I.C. 95%**	**P****
Puntura profonda	15.34	6.01-41.05	< 0.001
Sangue visibile sul presidio	6.18	2.15-20.74	0.001
Ago usato in vena o arteria	4.33	1.17-11.89	0.003
Paziente fonte in fase terminale* * indicativa di alta viremia	5.60	1.99-16.06	0.001

Tabella 2 - Rischio di sieroconversione per singola esposizione non occupazionale con fonte infetta da HIV(*)

TIPO DI ESPOSIZIONE	RISCHIO STIMATO	RIFERIMENTO
Scambio di siringa/ago con fonte infetta	0.67% (1 su 150)	[83]
Rapporto anale recettivo con fonte infetta (1)	1.4% (3 su 200)	[14-15]
Rapporto vaginale recettivo con fonte infetta	0.1% (1 su 1000) - 0.2% (2 su 1000)	[14]
Rapporto anale insertivo con fonte infetta (2)	0.065% (1 su 1500)	[15]
Rapporto vaginale insertivo con fonte infetta (2)	0.05% (1 su 2000)	[14]
Rapporto orale (fellatio) recettivo con fonte infetta (1)	0-0.04% (1 su 2500)	[16]
Rapporto orale (fellatio) insertivo con fonte infetta	**0**	**[16]**
FATTORI CHE INFLUENZANO IL RISCHIO DI INFEZIONE [ref. 14]	**ODDS RATIO**	**I.C. 95%**
Nessuna IST	1	
Non malattia genitale ulcerativa	1.11	0.3-4.14
Malattia genitale ulcerativa	5.29	1.43-19.58
Rapporto non con *sex worker*	1	
Rapporto con *sex worker* (paesi ad alta endemia e basso reddito)	11.08	3.47-35.35
Esposizione a fonte HIV asintomatica	1	
Esposizione a fonte HIV nei primi 5 mesi dalla sieroconversione	9.17	4.47-18.81
Esposizione a fonte HIV nei 6-15 mesi precedenti il decesso	7.27	4.45-11.88

*Il rischio è significativamente ridotto se la fonte è in terapia ARV con viremia stabilmente non rilevabile negli ultimi mesi e non presenta IST.
(1) Il rischio è ridotto in assenza di eiaculazione
(2) Il rischio sembra essere minore nei soggetti circoncisi.

Quantificazione del Rischio



- Quantità di sangue coinvolta nell'incidente
- Modalità di esposizione (percutanea >mucocutanea)
- Carica virale nel sangue del paziente fonte
- Profondità della ferita o della puntura

EVENTO

- Stadio di malattia del paz. fonte

RISCHIO

- Stato immunitario dell'operatore coinvolto

PROTEZIONE

- Tempo di presenza del campione biologico nell'ambiente esterno (HBV fino a 7 gg a 25°, HIV non resiste a lungo, HCV instabile)

Fonte sconosciuta o non analizzabile

Acquisire informazioni in merito all'esposizione:

- Dove, come, circostanze
- Considerare la prevalenza per HIV,HBV,HCV della popolazione di appartenenza della fonte

NON RACCOMANDATI accertamenti su aghi o taglienti:

- Risultati poco attendibili, difficilmente interpretabili
- Rischiosi

Valutazione Rischio Biologico

FONTE - URGENTE

- **HIV** (entro1- 4 ore)
- **HBsAg** (entro 24 ore)
- **HBcAb**
- **HCV-Ab**

infettività

Infortunato – entro 24 ore

- **HBsAb** (entro 24 ore)

- HBsAg
- HBcAb
- HCV-Ab
- HIV

Tempo 0

PROTOCOLLI post esposizione

HIV

Fonte HIV -

- Controlli sierologici 0-3-6 mesi

Fonte HIV +

- Terapia anti-retrovirale entro 4 ore
- Controlli sierologici 0-1-3-6 mesi

HBV

Fonte HBsAg + e infortunato HBsAb <10 mIU

- Vax e HIBG entro 24 ore
- Controlli sierologici e ALT 0-3-6

Fonte HBsAg - : eventuale Vax

Infortunato HBsAb >10: stop

HCV

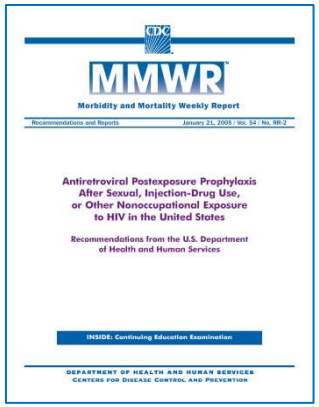
Fonte HCV -

- Controlli sierologici 0-3-6 mesi

Fonte HCV +

- Controlli sierologici 0-1-3-6 mesi
- Controlli ALT 0-1-2-3-4

LA PEP DOVREBBE ESSERE OFFERTA ENTRO 72 ORE DALLA ESPOSIZIONE A RISCHIO…



CDC

MMWR

Morbidity and Mortality Weekly Report

Recommendations and Reports — January 21, 2005 / Vol. 54 / No. RR-2

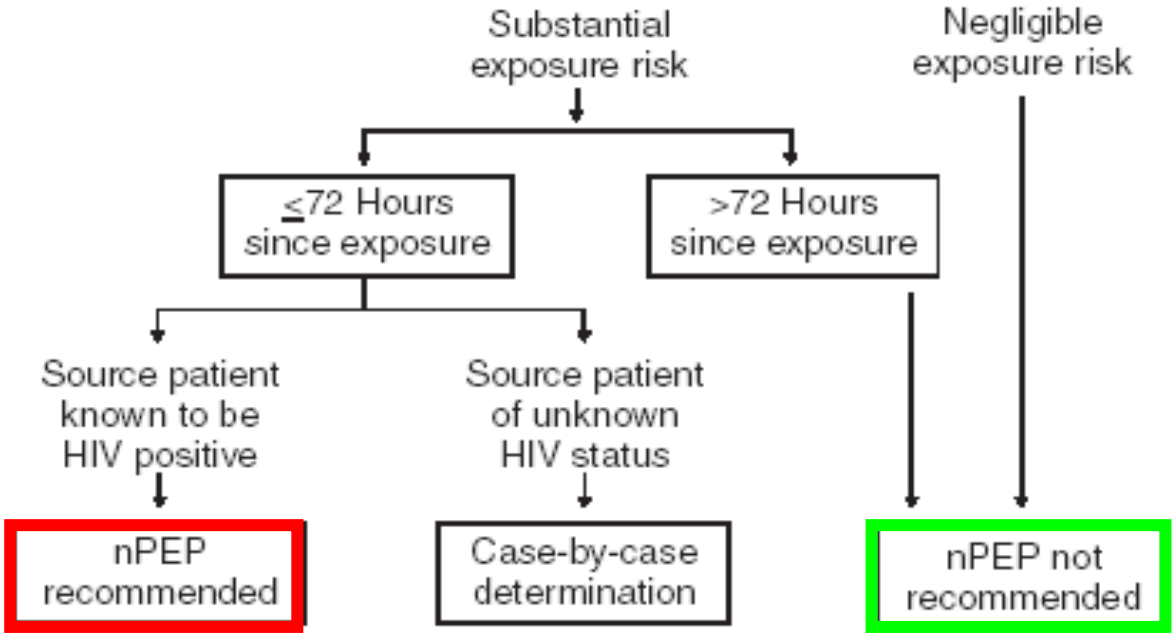
Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection-Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV in the United States

Recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services

INSIDE: Continuing Education Examination

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

Algorithm for evaluation and treatment of possible nonoccupational HIV exposures



Substantial Risk for HIV Exposure

Exposure of
vagina, rectum, eye, mouth, or other mucous membrane, nonintact skin, or percutaneous contact

With
blood, semen, vaginal secretions, rectal secretions, breast milk, or any body fluid that is visibly contaminated with blood

When
the source is known to be HIV-infected

Negligible Risk for HIV Exposure

Exposure of
vagina, rectum, eye, mouth, or other mucous membrane, intact or nonintact skin, or percutaneous contact

With
urine, nasal secretions, saliva, sweat, or tears if not visibly contaminated with blood

Regardless
of the known or suspected HIV status of the source

PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE HIV

Quale è lo stato HIV del paziente fonte a cui ci si è esposti?

HIV negativo

PPE non necessaria

HIV positivo

Esposizione

BASSO RISCHIO

PPE consigliata

Esposizione

ALTO RISCHIO

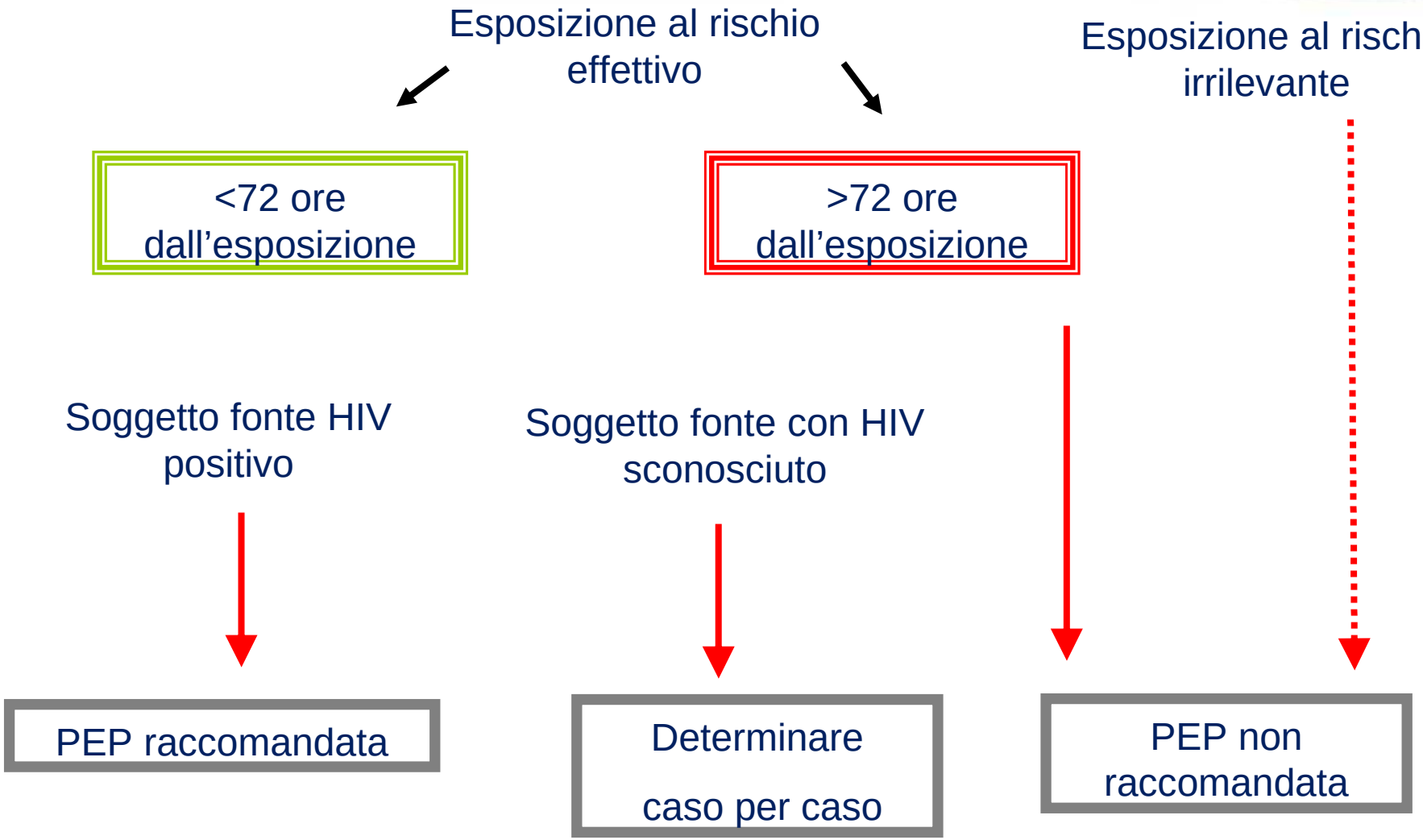
PPE raccomandata

non noto

PPE considerata

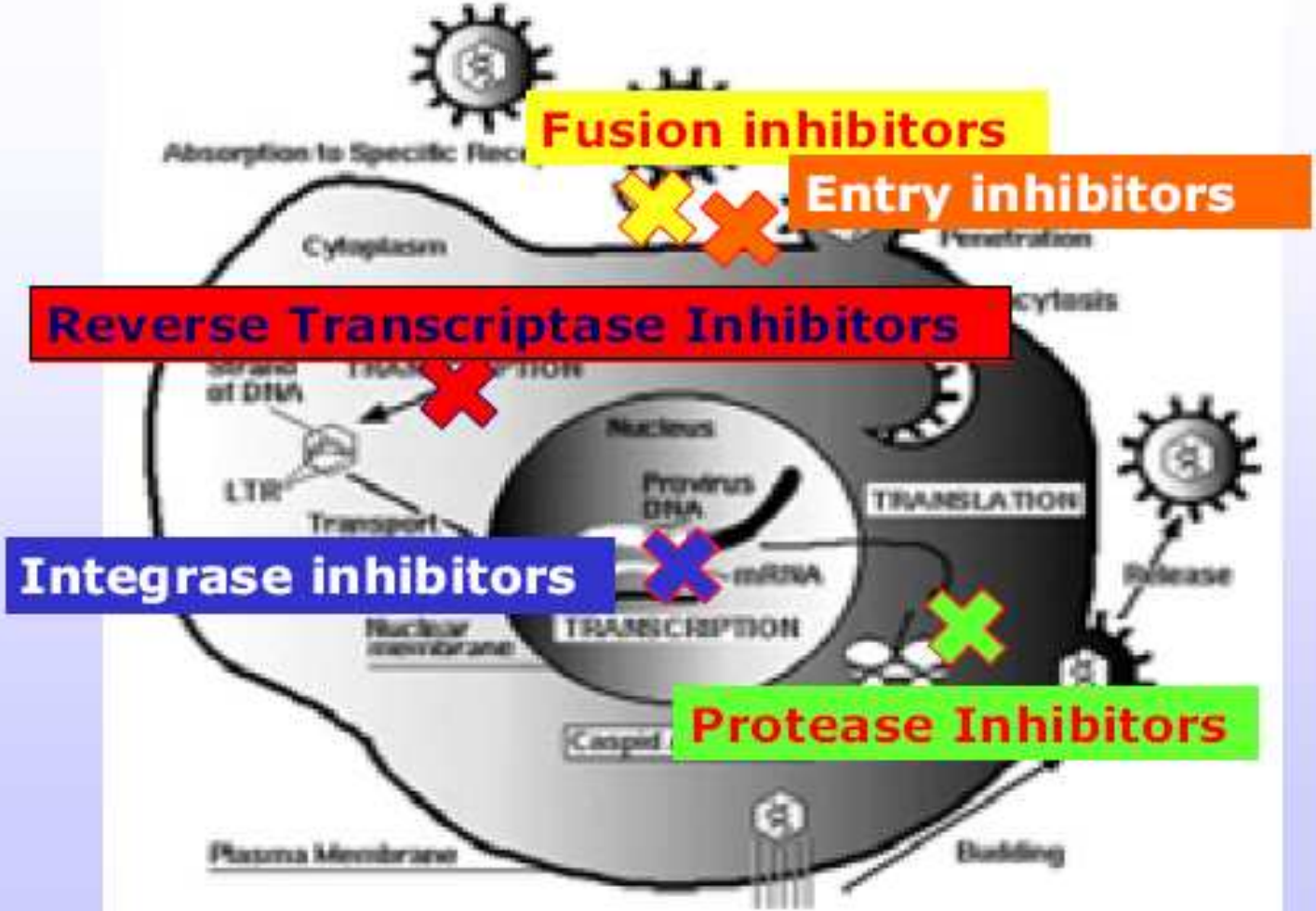
Algoritmo Profilassi Post Esposizione ad HIV

MMWR January 21, 2005 / 54(RR02);1-20

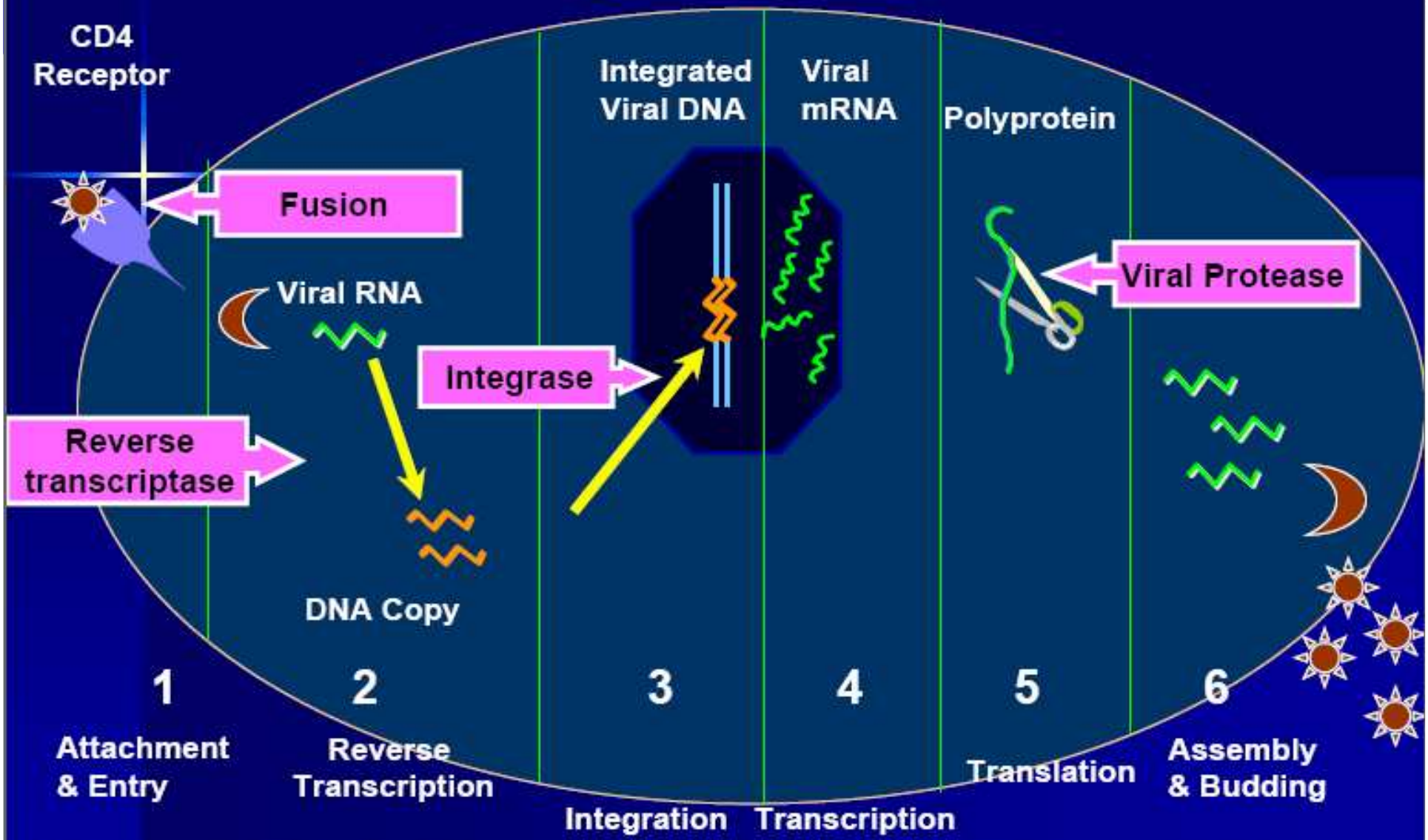


NEWMICRO
Network di Microbiologia e Virologia del Nord Est

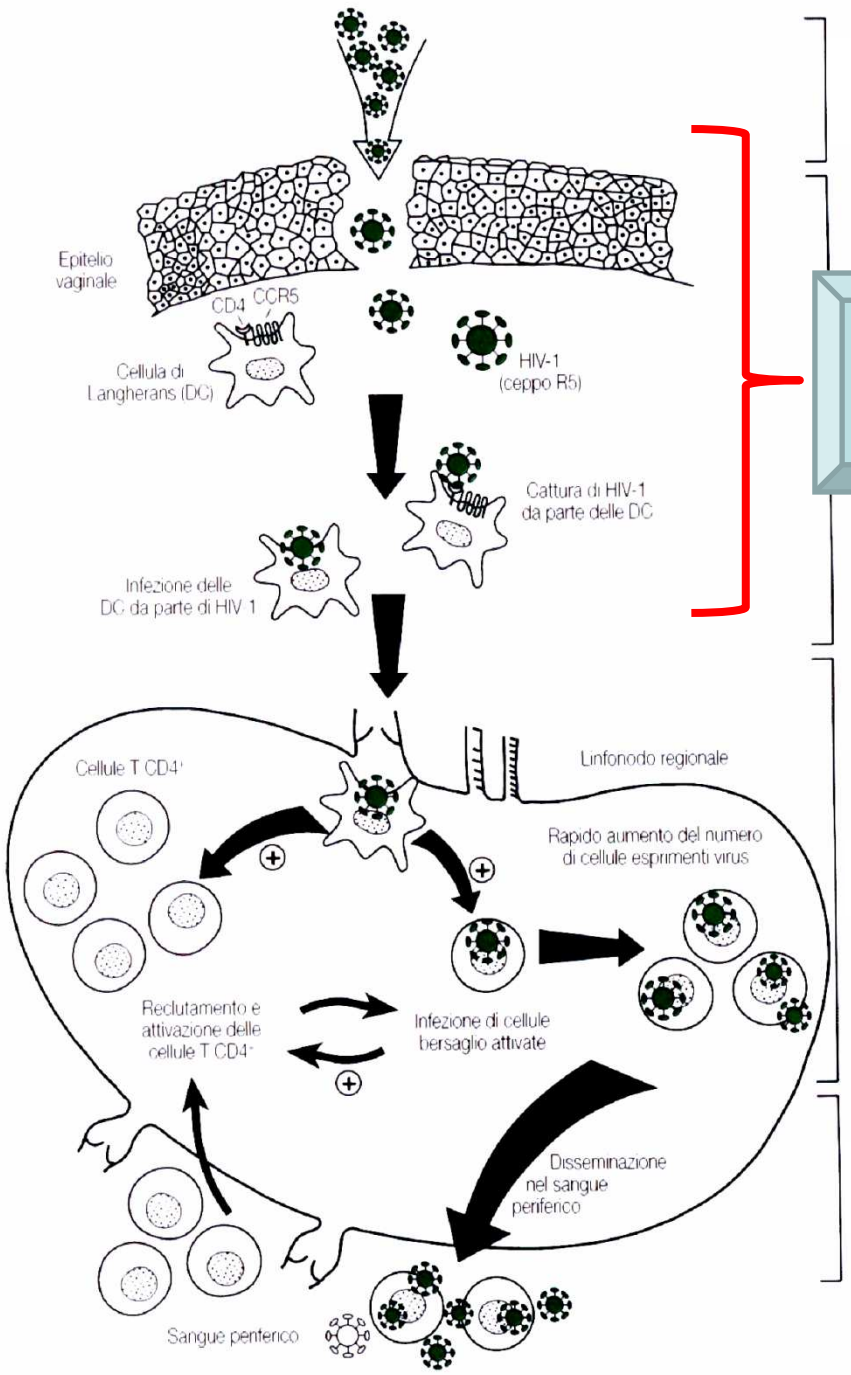
Ciclo vitale di HIV: siti di azione dei farmaci



Sites of Drug Activity



Adapted:Levy JA. HIV and the Pathogenesis of AIDS. 2nd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1998:9-11



Esposizione

Finestra di opportunità

Post Esposizione Profilassi

24-48 ore

3-4 giorni

Primi eventi in corso di infezione da HIV

> 5 giorni

Profilassi Post Esposizione HIV

- **2 Inibitori nucleosid(t)ici Reverse Transcriptasi - NRTI**
  - tenofovir + lamivudina o emtricitabina
  - zidovudina + lamivuina

- **Inibitore Proteasi - IP**
  - lopinavir/ritonavir

4 settimane

MMWR September 30, 2005 / 54(RR09);1-17

Concentration of HBV in Body Fluids

High	Moderate	Low/Not Detectable
Blood	Semen	Urine
Serum	Vaginal Fluid	Feces
Wound exudates	Saliva	Sweat
		Tears
		Breast Milk

Recommended Postexposure Management: PEP for Exposure to HBV

Unvaccinated	HBIG x 1 and initiate hepatitis B vaccine series
Previously vaccinated Antibody response unknown	Test exposed person for anti-HBs 1. If adequate, no treatment 2. If inadequate, HBIG x 1 and vaccine booster

Efficacia Profilassi Post Esposizione HBV

Intervento	Prevenzione HBV
Dosi multiple HBIG entro 1 settimana	70-75 %
Ciclo vaccinale HBV	70-75 %
Combinazione HBIG + Vaccino	85-95 %

Vaccinazione HBV: efficacia a lungo termine

- ✓ Il titolo di HBsAb decade < 10 mIU/mL nel 30-50% dei soggetti adulti dopo 8-10 anni dalla vaccinazione
- ✓ L'eventuale esposizione ad HBV evoca una risposta anamnestica efficace
- ✓ La memoria immunitaria rimane almeno 20 anni dopo vaccinazione
- ✓ Non sono raccomandate dosi "booster"
- ✓ Raramente sono state documentate infezioni croniche tra i vaccinati

CDC

Management Esposizione HCV

- Valutazione clinica e test al tempo 0
- Protocollo di follow-up e counselling
- PEP non disponibile
- Non raccomandate Ig né uso di antivirali
- Antivirali solo ad eventuale conseguente infezione

CDC

SIEROLOGIA URGENTE materno-fetale

Identificazione di rischio per patologie a trasmissione verticale con:

- elevata probabilità di cronicizzazione
- severa prognosi
- disponibilità di intervento terapeutico ad efficacia dipendente dalla sua precocità di inizio

D.M. “Bindi” 10 settembre 1998

PRESTAZIONI SPECIALISTICHE PER IL CONTROLLO DELLA GRAVIDANZA FISIOLOGICA, ESCLUSE DALLA PARTECIPAZIONE AL COSTO

***Fra la 33ª e la 37ª settimana*:**

91.18.5 VIRUS EPATITE B [HBV] ANTIGENE HBsAg

91.19.5 VIRUS EPATITE C [HCV] ANTICORPI

90.62.2 EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.

90.44.3 URINE ESAME CHIMICO FISICO E MICROSCOPICO (*)

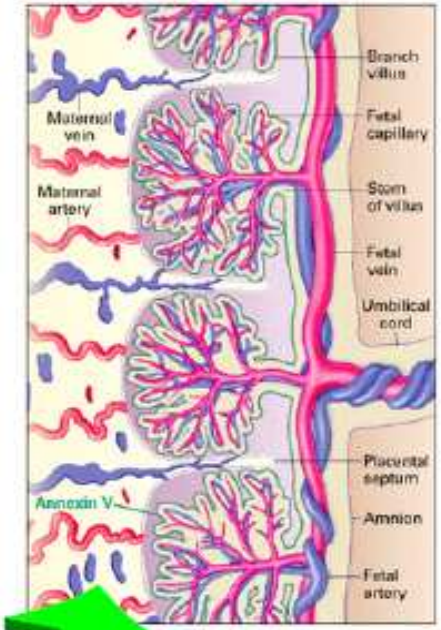
91.22.4 VIRUS IMMUNODEF. ACQUISITA [HIV 1-2] ANTICORPI in caso di rischio anamnestico

Trasmissione perinatale dell'infezione: patogenesi

Invecchiamento placenta/ alterazione struttura trofoblastica

Microemorragie placenta

Contrazioni uterine



Allattamento materno

Presenza del virus nel latte e sangue materno

contatto mucoso

Microlesioni cutanee fetali

infezioni placentari o genitali

Rottura delle membrane

secrezioni cervico-vaginali e sangue materno

HBV trasmissione materno infantile

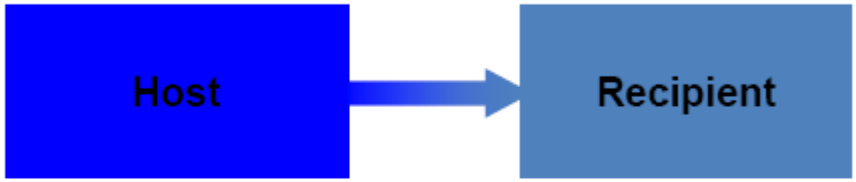
Efficacia di trasmissione:

- **In utero → < 10% ; associata a livelli elevati HBVDNA[1]**
- **Amniocentesi: nessuna trasmissione in 2 casistiche [2-3]**
- **Al parto !**
  - **Madre HBsAg+ HBeAg+: 70-90%[4-6]**
  - **Madre HBsAg+ HBeAg- anti HBe +: 10-30%[4-6]**
- **Malattia cronica nel 95% nascituri[4-6]**
- **Nascituri infetti**
  - **Serbatoio infezione**
  - **Ridotta sopravvivenza**

1. Wang Z, et al. J Med Virol. 2003;71:360-366.
2. Alexander JM, et al. Infect Dis Obstet Gynecol. 1999;7:283-286.
3. Towers CV, et al. Am J Obstet Gynecol. 2001;184:1514-1518.
4. Beasley RP, et al. Am J Epidemiol. 1977;105:94-98
5. Oon et al, J Viral Hepat 1998; 5 (Suppl. 2): 17-23
6. Tovo et al, Curr Opin Infect Dis 2005; 18: 216-266.

Transmission of HBV

Horizontal Transmission

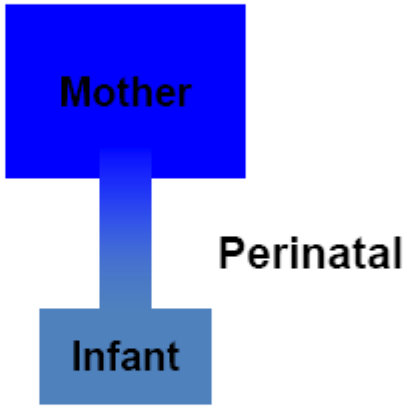


Child-to-Child
Contaminated Needles
Sexual
Health Care Worker
Transfusion

No clear risk factors in 20–30% of patients

6% infected after age 5 years become chronically infected

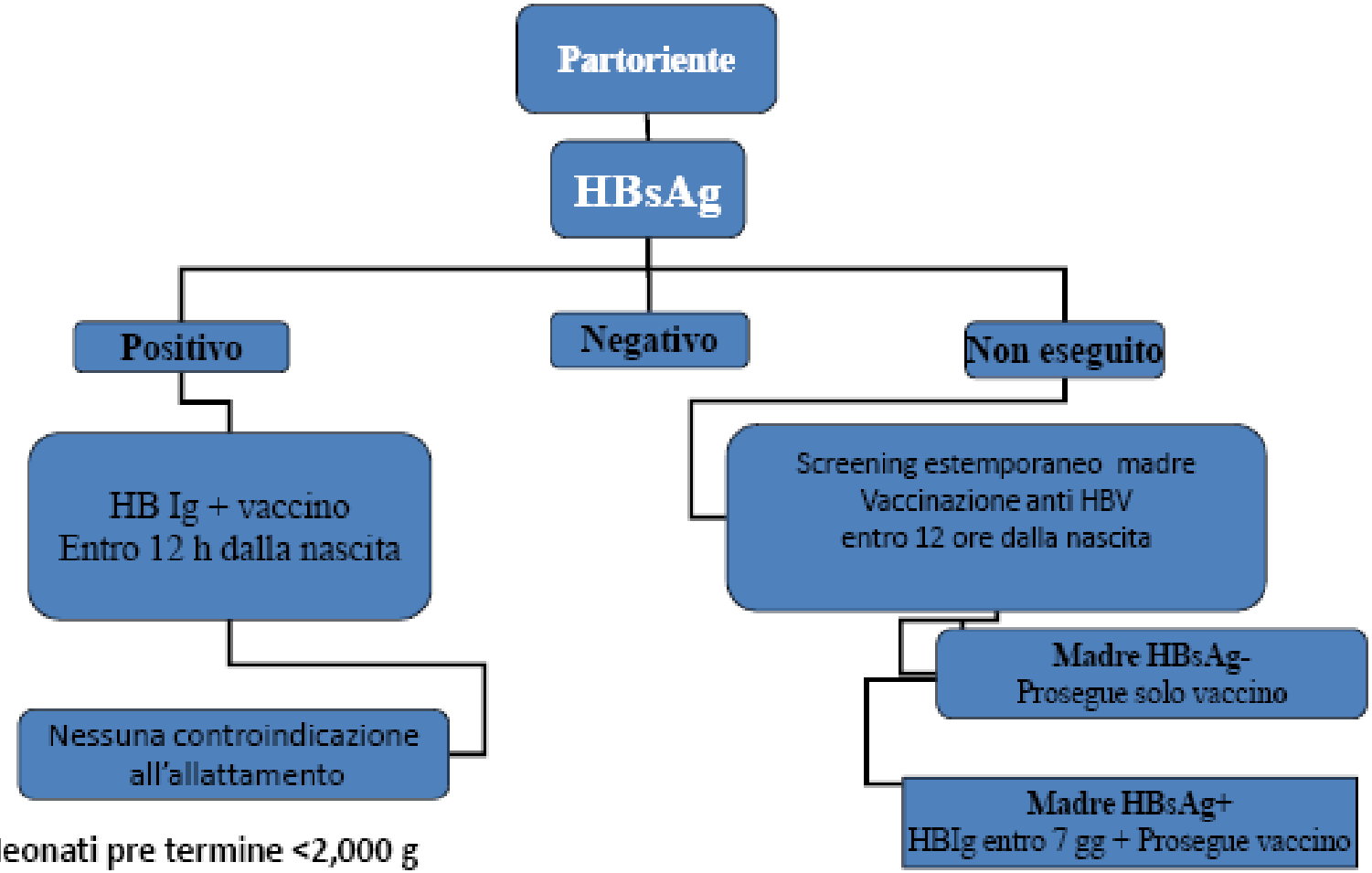
Vertical Transmission



90% infected infants become chronically infected

CDC Fact Sheet http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/fact.htm Accessed July 26 2005
Lee WM *N Engl J Med* 1997; **337**:1733–1745
Lavanchy D *J Viral Hepat* 2004; **11**:97–107

HBsAg urgente partoriente: algoritmo

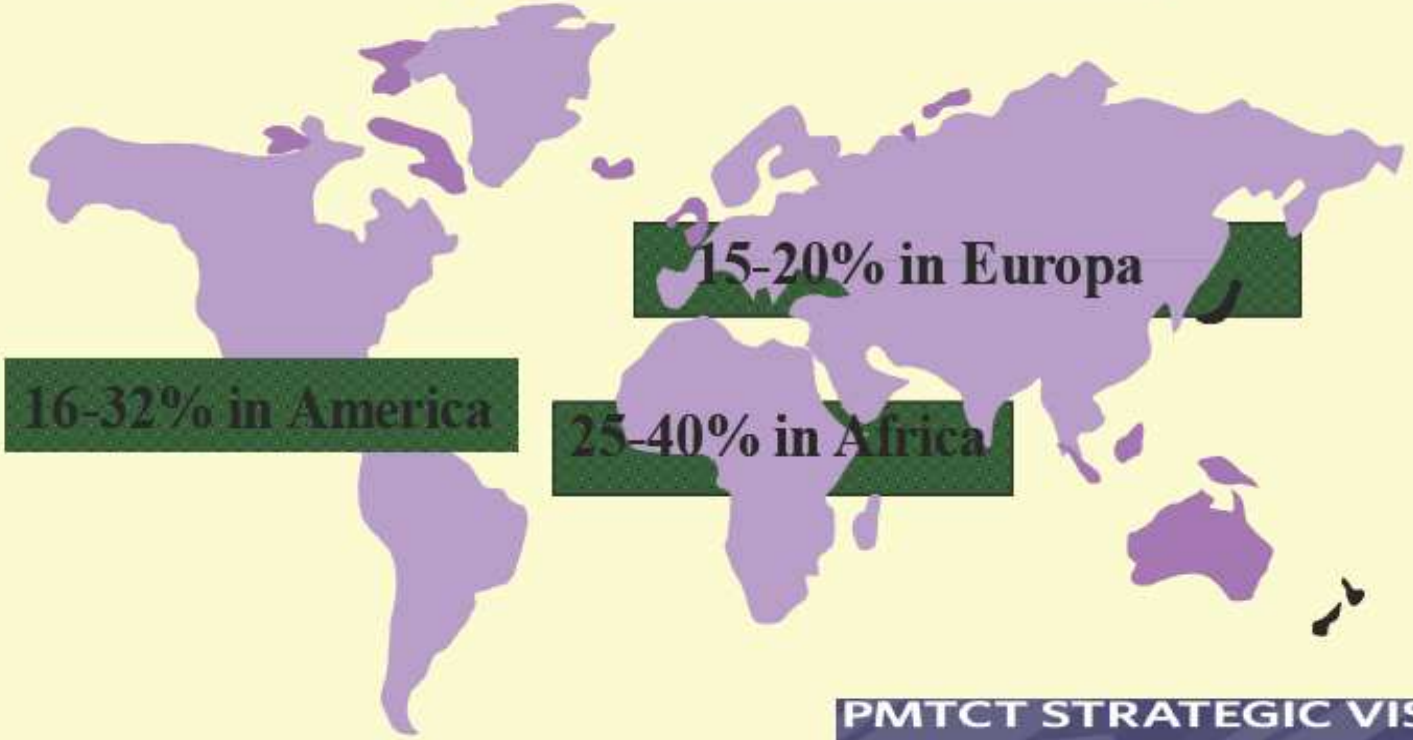


Neonati pre termine <2,000 g
Madre HBsAg+ : vaccino + HBIg + 3 dosi di vaccino (a 2-4-6 mesi)
Madre status HBsAg sconosciuto: vaccino + HBIg + 3 dosi successive di vaccino (4 dosi totali)

NEWMICRO
Network di Microbiologia e Virologia del Nord Est

Tasso di trasmissione materno-fetale dell'HIV

RISCHIO TOTALE: 20-45%



World Health Organization

Donne in travaglio con stato sierologico per HIV non noto

counseling + consenso

Test rapido

Non reattivo (negativo)

Reattivo (preliminarmente positivo)

TARV intra partum
Taglio cesareo ?
Inibizione dell'allattamento
TARV neonatale

Test conferma

Interventi per diminuire la trasmissione materno-fetale

screening universale donne gravide!!!

Intrapartum

-Terapia antiretrovirale
-Taglio cesareo
-Evitare PROM prolungata
-Lavaggio vaginale (PVS)

Neonato

-Terapia antiretrovirale
-Allattamento artificiale
(o cicli brevi di allattamento materno nei PVS)

In utero

-Terapia antiretrovirale
-Vitamina A (PVS)

Trattare MST

gravidanza | travaglio/parto | postpartum

Max efficacia se entro 12 h dalla nascita

3° CONGRESSO NEWMICRO
….The need for speed: il laboratorio di Microbiologia e le Urgenze Infettive

NEWMICRO
Network di Microbiologia e Virologia del Nord Est

BMC Public Health *BMC Public Health* 2008, 8:372

The epidemiology of Varicella Zoster Virus infection in Italy

Giovanni Gabutti*†1, Maria C Rota†2, Marcello Guido†3, Antonella De Donno†3, Antonino Bella†2, Marta L Ciofi degli Atti†2, Pietro Crovari†4 and the Seroepidemiology Group

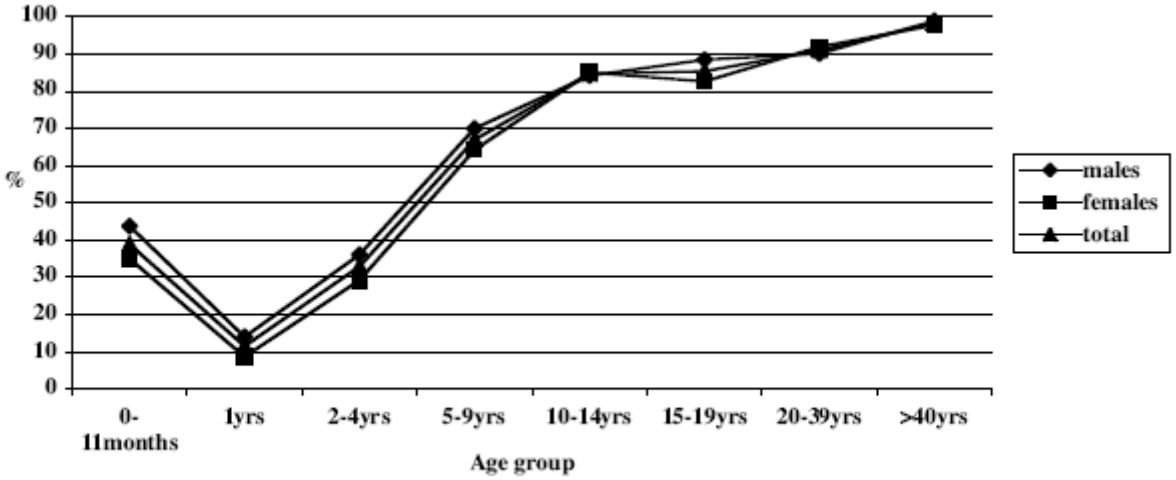


Figure 2
Varicella-zoster virus seroprevalence by age-group and gender in Italy, 2003–2004.

9%
suscettibili

Results: The data from active and passive surveillance systems confirm that varicella is a widespread infectious disease which mainly affects children. VZV seroprevalence did not substantially differ from that found in the previous study. The sero-epidemiological profile in Italy is different from that in other European countries. In particular, the percentage of susceptible adolescents is at least nearly twice as high as in other European countries and in the age group 20–39 yrs, approximately 9% of individuals are susceptible to VZV.

Sieroprevalenza VZV

Susceptibility to varicella in childbearing age women, Central Italy: Is there a need for vaccinating this population group?

Valeria Alfonsi[a], Emanuele Montomoli[b,*], Ilaria Manini[b], Isabella Alberini[b], Chiara Gentile[b], Maria Cristina Rota[a], Marta Luisa Ciofi degli Atti[a]

Vaccine 25 (2007) 6086–6088

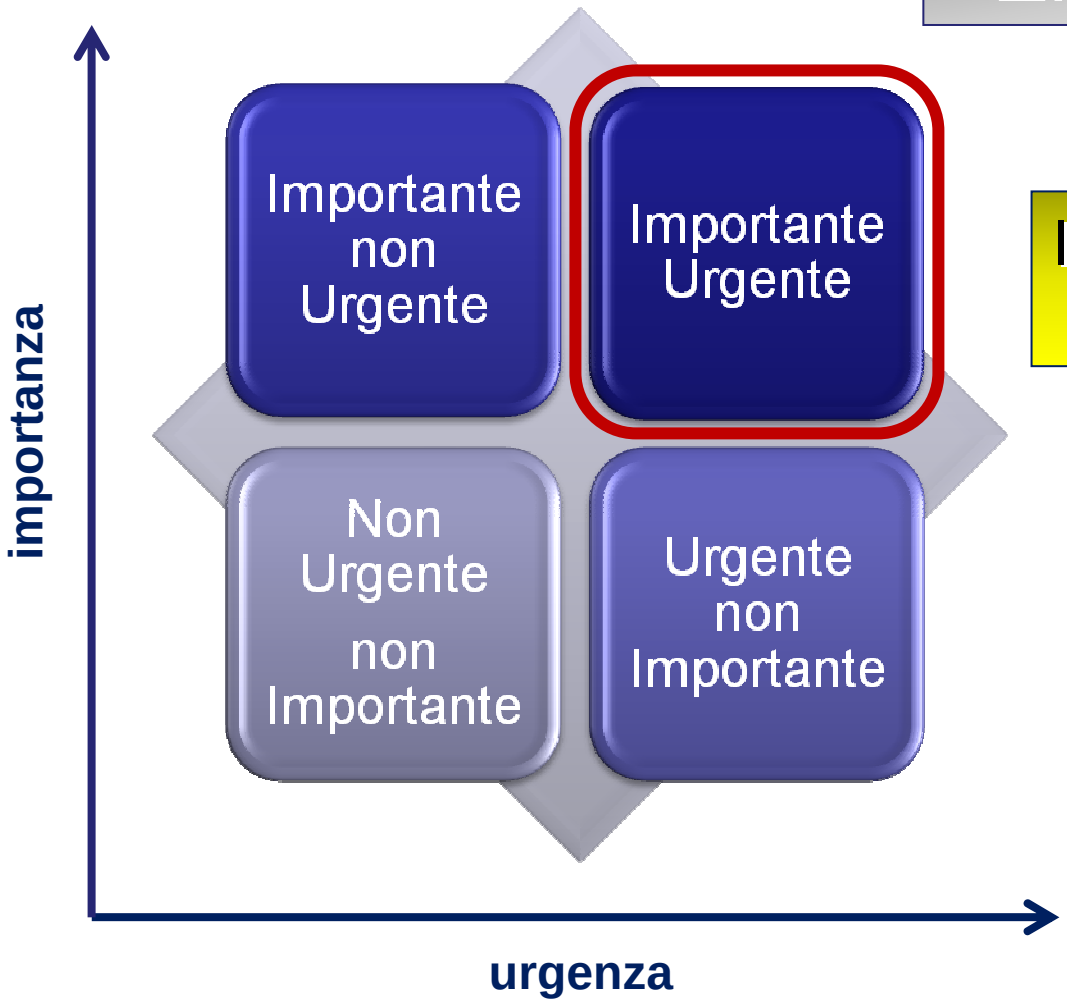
A proportion ranging from 27 to 17% of women aged from 17 to 30 years was still susceptible to varicella.

Seroprevalence for VZV antibodies by age group in 17–42-year-old women; Central Italy 2001–2002

Age group (years)	*N*	Negative *n* (%; 95% CI)	Equivocal *n* (%; 95% CI)	Positive *n* (%; 95% CI)
17–20	111	30 (27.0; 18.6–38.1)	7 (6.3; 2.8–12.5)	74 (66.7; 52.7–83.2)
21–25	138	31 (22.4; 15.5–31.5)	7 (5.1; 2.2– 10.0)	100 (72.5; 59.3–87.7)
26–30	126	21 (16.7; 10.6–25.0)	5 (4.0; 1.5–8.8)	100 (79.3; 64.9–96.1)
31–35	146	19 (13.0; 8.0–19.9)	2 (1.4; 0.2–4.5)	125 (85.6; 71.6–101.6)
36–40	142	10 (7.1; 3.6–12.5)	4 (2.9; 0.9–6.8)	128 (90.0; 75.5–106.8)
>40	65	2 (3.1; 0.5– 10.2)	1 (1.5; 0.8–7.6)	62 (95.4; 73.8–121.5)
Total	728	114 (15.5; 12.9–18.7)	26 (3.6; 2.4–5.2)	589 (80.9; 74.6–87.6)

Misure da attuare in caso di varicella in gravidanza secondo l'epoca di infezione		
Varicella nel 2° trimestre	Varicella nel 3° trimestre	Varicella da 5 gg prima a 2 gg. dopo parto
↓	↓	↓
CVS	**Polmonite da varicella**	**Varicella neonatale**
Ricerca di IgG per VZV a seguito di esposizione Somministrazione di VZIG in donne con stato sierologico, indeterminato, non noto Somministrazione di Acyclorvir ai primi segni di polmonite o infezione disseminata		

Eisenhower Matrix



Importanza prestazione
- appropriatezza -

Tempo prestazione
- STAT -

Grazie dell’attenzione!