

Linee Guida per la prevenzione e il trattamento della diarrea dei viaggiatori

A. ROSSANESE¹, T.M.D. NGUYEN², F. CASTELLI³, D. RIZZATO⁴ E G. NAPOLETANO²

per la Società Italiana di Medicina dei Viaggi e delle Migrazioni (SIMVIM) e la Società Italiana di Medicina Tropicale (SIMeT)

¹ Centro per le Malattie Tropicali, Ospedale Sacro Cuore, Negrar (VR)

² Centro di Riferimento Regionale per i Viaggiatori Internazionali, ULSS 20, Verona

³ Istituto di Malattie Infettive e Tropicali, Università di Brescia

⁴ Dipartimento di Prevenzione, ASL 8, Asolo (TV)

Riassunto - Questa rassegna è stata pensata per dotare gli operatori sanitari che forniscono consigli ai viaggiatori delle migliori evidenze disponibili sulla prevenzione ed il trattamento della diarrea dei viaggiatori. È il frutto dell'elaborazione di un gruppo di lavoro in rappresentanza di due società scientifiche: la Società Italiana di Medicina dei Viaggi e delle Migrazioni (SIMVIM) e la Società Italiana di Medicina Tropicale (SIMeT). È indirizzata primariamente ai professionisti attivamente coinvolti nella consulenza medica correlata ai viaggi, ma anche ai Medici di Medicina Generale. La prima parte si occupa di informazioni generali concernenti l'epidemiologia, l'eziologia e le manifestazioni cliniche delle sindromi diarroiche. Questa è seguita da una sezione dettagliata sulla prevenzione, focalizzata soprattutto sui rischi legati all'assunzione di cibi e acqua, sui principali metodi di potabilizzazione dell'acqua, sul ruolo limitato delle vaccinazioni e sul ruolo controverso degli antibiotici. Infine, si forniscono le attuali indicazioni sul trattamento, concentrandosi sulla terapia reidratante orale, sulle corrette scelte dietetiche, sui farmaci sintomatici (inibitori della motilità, antisecretori, ed agenti intraluminali), e sulla chemioterapia antibiotica, con discussione specifica sul ruolo dei fluorochinoloni, della rifaximina e dell'azitromicina, in base alla letteratura più recente. Questa rassegna non ha valenza normativa e non può intendersi in alcun modo esaustiva.

Guidelines for Prevention and Treatment of Travelers' Diarrhea

Abstract - This review has been designed to provide health care workers who advise travelers with the best available evidence on prevention and treatment of travelers' diarrhea. It has been elaborated by a team representing two scientific societies: the Italian Society of Travel and Migration Medicine (SIMVIM) and the Italian Society of Tropical Medicine (SIMeT). It is primarily addressed to professionals who are actually involved in travel-related medical advice, but also to general practitioners. The first part deals with general information about epidemiology, etiology and clinical features of diarrheal syndromes. This is followed by a detailed section on prevention, especially focusing on risks involving food and water consumption, the mainstay of methods to make water drinkable, and on the limited role of immunization and the controversial role of chemotherapy. Finally, the current advice on treatment is given, focusing on oral rehydration therapy, the correct dietary choices, the symptomatic drugs (antimotility, antisecretory, and intraluminal agents), and the antibiotic chemotherapy, specifically discussing the role of fluoroquinolones, rifaximin, and azithromycin, on the basis of the most recent literature. This review has no normative implication and is by no mean exhaustive.

Key words: diarrhea, travelers, prevention, treatment

INTRODUZIONE

Ogni anno circa 50 milioni di viaggiatori si spostano per turismo da un paese industrializzato ad uno a basso reddito. Il 75% di coloro che effettuano viaggi di breve durata riferisce problemi di salute che, nella maggior parte dei casi, sono di lieve entità, nel 7%

dei casi richiedono l'intervento del medico e nell'1% comportano ospedalizzazione. Le infezioni enteriche e le malattie diarroiche rappresentano i disturbi maggiormente segnalati dai viaggiatori. Giova, comunque, ricordare che oltre due milioni di bambini sotto i 5 anni d'età muoiono ogni anno per disidratazione conseguente a diarrea e che la

Nota. Gli Autori hanno posto ogni attenzione per garantire l'accuratezza dei dosaggi citati e il loro accordo con gli standard generalmente accettati al momento della pubblicazione. Tenendo, però, in considerazione la possibilità di errore umano e i continui sviluppi della scienza medica, essi non possono garantire che le informazioni fornite siano accurate o complete in ogni loro parte; essi, inoltre, non possono essere ritenuti responsabili di eventuali errori od omissioni o dei risultati ottenuti dall'utilizzo di tali informazioni. In particolare, al momento della prescrizione di un farmaco, sarà opportuno verificare la relativa scheda tecnica per assicurarsi che non siano intervenute modifiche nelle dosi raccomandate né nelle controindicazioni alla sua somministrazione.

Corrispondenza da inviare a:

Andrea Rossanese

Centro per le Malattie Tropicali, Ospedale Sacro Cuore

Negrar (VR)

sindrome che colpisce i viaggiatori è solamente un pallido riflesso del grave problema sanitario mondiale rappresentato dalle diarreie.

La Diarrea dei Viaggiatori (Travelers' Diarrhea, TD) è per definizione una malattia che si manifesta durante o immediatamente dopo un viaggio in un Paese a basso tenore igienico-sanitario e che di solito colpisce viaggiatori provenienti da Paesi più sviluppati. La comune definizione di diarrea, cioè l'eliminazione di più di 200 g di feci non formate nelle 24 ore (GOLDFINGER, 1992) non è sufficientemente adeguata per la TD. Classicamente, negli ultimi vent'anni si è parlato di TD come dell'eliminazione di tre o più scariche al giorno di feci non formate associate ad almeno un altro segno o sintomo tra febbre, crampi addominali, nausea, vomito, sangue nelle feci. Attualmente si preferisce definire la TD come l'eliminazione di feci acquose o non formate durante o subito dopo un viaggio, graduandola in lieve (fino a 3 scariche giornaliere senza sintomi/segni associati), moderata (da 4 a 10 scariche giornaliere senza sintomi/segni associati oppure con un numero qualsiasi di scariche, ma con almeno un sintomo/segno associato tra crampi addominali, nausea, vomito, muco nelle feci, tenesmo, febbre <38°C) e grave (più di 10 scariche al giorno o qualsiasi numero di scariche se associate a febbre >38°C e/o sangue nelle feci) (PELTOLA, GORBACH, 2001; STEFFEN, SACK, 2003; BOUCKENOOGHE, KASS, 2003). Nella sua storia naturale, la TD è di solito una diarrea acuta caratterizzata da storia naturale di breve durata (3-4 giorni). Solo raramente soddisfa i criteri di una diarrea persistente o cronica che durano, rispettivamente, più di 14 o più di 30 giorni. I sintomi sono la conseguenza di una colonizzazione batterica, della produzione di enterotossine e/o di un'inflammatione intestinale. Occasionalmente, i viaggiatori più che in una gastroenterite infettiva incorrono in una tossinfezione alimentare, caratterizzata dall'insorgenza rapida di nausea e vomito dopo ingestione di tossine preformate. Caratteristica comune a tutte le forme di tossinfezione alimentare è la brevità di durata della malattia (<24 ore) (BOUCKENOOGHE, KASS, 2003).

EPIDEMIOLOGIA (ERICSSON, 1998; DuPONT *et al.*, 2003; STEFFEN, SACK, 2003; BREWSTER, TAYLOR, 2004; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004)

La diarrea è la principale sindrome clinica, associata a contaminazione di acqua e di alimenti, che si verifica nei viaggiatori: colpisce il 20-50% di coloro che si recano in Paesi con standard igienico-sanitario inferiore a quello della zona di provenienza. In alcune destinazioni, l'incidenza spesso supera il 60% per un periodo di permanenza di 2 settimane.

In base alle condizioni igieniche, nel mondo si distinguono 3 livelli di rischio:

aree ad alto rischio: America Latina, la maggior parte dell'Asia, Africa settentrionale, occidentale e orientale;

aree a rischio moderato o intermedio: Europa mediterranea, paesi del Medio Oriente (in alcuni studi la Turchia risulta ad alto rischio), Cina, paesi dell'ex Unione Sovietica, Sud Africa;

aree a basso rischio: resto d'Europa, Stati Uniti, Canada, Australia, Nuova Zelanda, Giappone.

Il rischio di contrarre la diarrea del viaggiatore dipende dai paesi di origine e da quelli di destinazione (tab. 1).

Tabella 1 - Rischio di contrarre la diarrea tra i viaggiatori, in base al Paese di origine e a quello di destinazione.

Paese di origine	Paese di destinazione		
	Basso	Intermedio	Alto
Basso	2-4%	10-20%	20-90%
Intermedio	2-4%	incerto	8-18%
Alto	2-4%	non disponibile	8-18%

Paesi ad alto rischio: America Latina, la maggior parte dell'Asia, Africa settentrionale, occidentale e orientale

Paesi a rischio intermedio: Europa mediterranea, paesi del Medio Oriente (in alcuni studi la Turchia risulta ad alto rischio), Cina, paesi dell'ex Unione Sovietica, Sud Africa

Paesi a basso rischio: resto d'Europa, Stati Uniti, Canada, Australia, Nuova Zelanda, Giappone

L'incidenza della diarrea tra le persone originarie delle aree a basso rischio è di circa 2-4% per 15 giorni di soggiorno e per viaggi in altre zone a basso rischio, del 5-19% per viaggi in zone a rischio intermedio e del 20-40% per viaggi in zone ad alto rischio. In gruppi selezionati (es. le crociere sul Nilo) l'incidenza può arrivare al 90% per una settimana di permanenza. Il tasso del 2-4% relativo alle persone che si recano in zone a basso rischio è lo stesso per chi compie un viaggio provenendo da zone a rischio alto o intermedio. Questi tassi sono probabilmente legati al fatto che la maggior parte dei viaggiatori mangia in strutture aperte al pubblico ed inoltre sono da tenere in considerazione altri fattori, quali stress, differenze di comportamento (es. aumento del consumo di alcool), brusche escursioni termiche. Gli studi su questo argomento, tuttavia, sono scarsi con l'eccezione di quelli relativi ai viaggi da zone a basso rischio verso aree a rischio alto e intermedio.

L'entità del rischio varia notevolmente anche in base agli alimenti consumati: i cibi più a rischio sono quelli ad alto contenuto di acqua e che vengono serviti o mantenuti per qualche tempo a temperatura ambiente, in particolare la carne cruda o poco cotta, i frutti di mare, la frutta e le verdure crude. Il ghiaccio e l'acqua di rubinetto vanno considerati sempre contaminati, sia in albergo sia altrove. Le bevande sicure sono quelle imbottigliate, addizionate di anidride carbonica, la birra, il vino, il caffè o tè

caldi, l'acqua bollita e/o trattata con iodio o cloro. Un'altra importante variabile sembra essere il luogo dove il cibo viene preparato: il rischio è crescente andando dalla casa privata al ristorante ai rivenditori di strada.

Altri fattori che contribuiscono alla variabilità del rischio sono:

modalità e caratteristiche del viaggio: chi fa viaggi avventurosi o vive a contatto con la popolazione locale, come i volontari e i missionari, presenta un'incidenza di malattia più elevata rispetto a chi soggiorna negli alberghi migliori.

età: i bambini piccoli che non mangiano a tavola e i giovani sembrano avere un rischio più elevato di quello degli adulti. Sono stati riscontrati alti tassi di malattia nei lattanti che si muovono gattoni in un ambiente contaminato e spesso si mettono le mani in bocca.

fattori genetici: alcune persone sembrano più suscettibili alla diarrea rispetto ad altre.

ipocloridria e acloridria: l'acidità gastrica costituisce un'importante difesa contro i batteri enteropatogeni. I soggetti con ipocloridria o acloridria dovute a fattori genetici o nutrizionali, quelli con un precedente intervento chirurgico allo stomaco, o che assumono farmaci inibitori della pompa protonica, hanno un rischio maggiore di contrarre la TD.

precedente viaggio in area a rischio: recarsi in aree ad alto rischio nei mesi successivi a un precedente viaggio in aree simili sembra conferire una certa protezione contro la malattia. La precedente esposizione agli agenti più frequentemente responsabili potrebbe conferire un'immunità protettiva.

EZIOLOGIA (PELTOLA, GORBACH, 2001; OSTROSKY-ZEICHNER, ERICSSON, 2001; BERN *et al.*, 2003; RED BOOK, 2003; ANSDELL, 2004)

Gli agenti infettivi sono la prima causa di questa patologia. I viaggiatori, andando dai paesi industrializzati a quelli in via di sviluppo, subiscono un rapido e radicale cambiamento del tipo di microrganismi abitualmente presenti nel tratto gastrointestinale, che possono essere dei potenziali patogeni enterici. I viaggiatori che manifestano sintomatologia diarroica hanno ingerito un numero sufficiente di microrganismi, capace di superare i meccanismi di difesa individuali. L'infezione può essere causata da numerosi agenti patogeni: batteri, virus, parassiti.

Batteri patogeni enterici

I batteri responsabili di TD sono praticamente gli stessi in ogni parte del mondo; le poche differenze di distribuzione che si osservano sono legate principalmente alla maggiore prevalenza di vibroni non colerici in Asia e al differente quadro di resistenze agli antibiotici (com'è il caso ad es. della resistenza

del *Campylobacter* ai fluorochinoloni sempre in Asia).

1) *Escherichia coli* enterotossigeno (ETEC): è il microrganismo più comunemente responsabile della diarrea del viaggiatore. Il periodo di incubazione è di 24-48 ore. Provoca una diarrea acquosa associata a crampi; la febbre può essere bassa o assente. I sintomi persistono per 5-10 giorni e l'infezione è generalmente auto-limitante.

2) *Salmonella enteritidis*: responsabile di una malattia che si verifica in tutto il mondo. Nei Paesi industrializzati l'enterite da salmonelle non tifoidee rappresenta la più comune causa di attacchi diarroici legati al cibo. Nei Paesi in via di sviluppo la percentuale di casi di diarrea del viaggiatore causata dalla salmonella non-tifoidea è variabile, ma non elevata. Le salmonelle possono essere responsabili anche di dissenterie con presenza di sangue e muco nelle feci.

3) *Shigella* spp: *S. dysenteriae* tipo 1 è la causa più importante di dissenteria bacillare nei Paesi in via di sviluppo (mentre nei Paesi industrializzati prevale la *S. sonnei*). È più frequente nei soggetti che lavorano nei campi profughi e in strutture istituzionalizzate come centri di cura e prigioni; rappresenta, dopo *E. coli*, la seconda causa di diarrea nei viaggiatori che si recano in Paesi in via di sviluppo (secondo i dati del National Center for Infectious Diseases fino al 20% di tutte le TD). Il periodo di incubazione è di 36-72 ore.

4) *Campylobacter jejuni*: causa molto comune di diarrea in tutto il mondo, è responsabile solo di una modesta percentuale delle diarree del viaggiatore. L'infezione è acquisita tramite l'ingestione di cibi contaminati come uova, pollame, acqua o latte, oppure con il contatto diretto con animali infetti. Sono particolarmente suscettibili i bambini e gli immunodepressi. È responsabile di una piccola percentuale di casi notificati di diarrea del viaggiatore. Il periodo di incubazione è di 2-4 giorni. La diarrea è accompagnata da febbre (90%), dolori addominali e sangue nelle feci. I sintomi generalmente durano 7 giorni, ma nel 20% dei casi persistono fino a 3 settimane e in alcuni casi fino a 10 settimane.

5) *Vibrio parahaemolyticus*: è associato all'ingestione di frutti di mare crudi o poco cotti ed è causa frequente della diarrea del viaggiatore nei passeggeri di crociere ai Caraibi e nei viaggiatori diretti in Asia. Non è nota la frequenza di tale infezione nelle diarree in altre aree del mondo. Nel 90% dei casi il sintomo principale è imponente diarrea acquosa, accompagnata da crampi addominali, nausea, vomito e cefalea. La durata dei sintomi è breve, da 2 ore a 10 giorni.

Altri batteri patogeni meno comuni sono: *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae* 01 e 0139, *Vibrio cholerae* non-01, *Vibrio fluvialis*, *Aeromonas hydrophila* e *Plesiomonas shigelloides*.

I batteri più comunemente implicati sono indicati nella tabella 2, in base alla frequenza con cui possono causare la manifestazione clinica.

Tabella 2 - Batteri responsabili della diarrea del viaggiatore.

Batterio	Prevalenza
<i>Escherichia coli</i> (tutte le forme)	
<i>E. coli</i> enterotossigeno	frequente
<i>E. coli</i> enteroaggregante	frequente
<i>E. coli</i> enteropatogeno	non frequente
<i>E. coli</i> enteroinvasivo	poco frequente
<i>E. coli</i> enteroemorragico	non frequente
<i>Shigella</i> spp	poco frequente
<i>Salmonella</i> spp	poco frequente
<i>Campylobacter jejuni</i>	non frequente
<i>Aeromonas hydrophila</i>	da frequente a poco frequente
<i>Clostridium difficile</i>	non frequente
Patogeni non identificati	frequente

frequente: implicato nel 15% dei casi o più

poco frequente: implicato nel 5 – 15 % dei casi

non frequente: implicato in meno del 5% dei casi

Virus patogeni enterici – Rotavirus e Norwalk-like virus

L'infezione da rotavirus si verifica nei bambini di età compresa tra 3 e 15 mesi. Gli adulti possono acquisire la malattia dai bambini, manifestando sintomi più moderati. Più del 10% dei casi di TD può essere riferito ad infezione da rotavirus, ma, poiché essi possono essere isolati anche in un'elevata percentuale di persone che non hanno viaggiato, non è possibile conoscere con certezza l'importanza epidemiologica di questi agenti di TD. Il periodo di incubazione va da 1 a 3 giorni. Il quadro clinico è caratterizzato da una brusca insorgenza di nausea e crampi addominali, seguiti da diarrea acquosa e vomito. Nella metà dei casi può insorgere febbre lieve. La durata dei sintomi varia dai 5 ai 7 giorni.

I virus Norwalk-like sono responsabili di diarrea acquosa nei viaggiatori dopo ingestione di acqua contaminata, piatti freddi di carne (o pesce) con verdure e uova sode, frutti di mare e ostriche. I sintomi caratteristici comprendono diarrea (92%), nausea (88%), crampi addominali (67%), vomito (66%) e dolori muscolari (56%). Il quadro clinico si risolve in 24-48 ore. L'evidenza sierologica dell'infezione da virus Norwalk-like non riguarda più del 10-15% dei viaggiatori.

Poco chiaro è tuttora il ruolo di adenovirus, astrovirus, coronavirus, enterovirus o altri agenti virali coinvolti nella diarrea del viaggiatore. Sebbene i viaggiatori comunemente siano infettati da virus, questi non sembrano essere i principali agenti eziologici della diarrea del viaggiatore: solo i bambini sembrano esserne colpiti in modo particolare.

Parassiti patogeni enterici

Tra gli agenti eziologici della diarrea del viaggiatore vi sono anche i patogeni parassitari enterici, anche se meno comunemente implicati rispetto ai batteri:

Giardia intestinalis, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium parvum* e *Cyclospora cayetanensis*. La probabilità che sia implicato un parassita è più alta quando la diarrea si protrae nel tempo: nel 2% dei casi può durare per almeno due settimane. I parassiti possono causare diarrea con una maggiore frequenza in alcune regioni, come l'Europa orientale e le Repubbliche ex-sovietiche. In Nepal, *Cyclospora* può essere implicata con una certa regolarità, così come *E. histolytica* in America Latina (ERICSSON, 1998). Quest'ultimo parassita potrebbe essere chiamato in causa se sono presenti dissenteria o diarrea invasiva (sangue nelle feci). Sono necessari test diagnostici specifici per identificare *E. histolytica*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *Dientamoeba fragilis*, *Isoospora belli*, *Balantidium coli* e *Strongyloides stercoralis*, che possono essere responsabili di occasionali casi di diarrea del viaggiatore e di casi di diarrea persistente e inspiegabili. È necessario, pertanto, discutere con il laboratorio al momento della richiesta di una specifica valutazione.

Intossicazione da pesce (STEFFEN *et al.*, 2003a; CHIN, 2000)

La ciguatera è un'intossicazione frequente dovuta al consumo di pesce della barriera corallina, come barbacuda, cernie, sciarrani, spigole, snapper e carangidi. La ciguatossina, coinvolta nell'intossicazione da ciguatera, non è distrutta dal calore ed è elaborata dal dinoflagellato *Gambierdiscus toxicus* e da altre alghe, che crescono sui coralli marini. Il pesce che si ciba delle alghe diviene tossico e l'effetto è amplificato dalla catena alimentare, per cui sono più pericolosi i predatori di grandi dimensioni. La ciguatossina è presente in tutte le aree insulari sub-tropicali e tropicali dei Caraibi e degli oceani Pacifico e Indiano, dove si consumano tali pesci. La ciguatera è caratterizzata da disturbi gastrointestinali e neurologici, che spesso insorgono entro 1 ora dal consumo di pesce tropicale della barriera corallina. I sintomi neurologici includono dolori, ipostenia degli arti inferiori, tremori, convulsioni, allucinazioni, parestesie periorali e periferiche, che possono persistere per settimane o mesi; il tasso di letalità è mediamente >1%. Nei casi particolarmente gravi i sintomi possono progredire fino al coma e all'arresto respiratorio. L'inversione della sensazione della temperatura (caldo/freddo) è un sintomo patognomonico (il gelato sembra caldo e il caffè caldo sembra freddo). L'intossicazione da istamina è legata al consumo dei pesci della famiglia scombroidea (tonno pinna blu, tonno pinna gialla, maccarello, bonita), che contengono tossine e sono presenti sia nelle aree tropicali sia in quelle temperate. Essi, così come i non-scombroidi (mahi-mahi, aringa, salmone e pesce azzurro), possono contenere alti livelli di istidina nella carne. Una scorretta refrigerazione e conservazione può convertire l'istidina in istamina, che può provocare arrossamento, cefalea, nausea, vomito, diarrea e orticaria. I sintomi insorgono entro poche ore dal consu-

mo del pesce e generalmente si risolvono spontaneamente entro 12 ore, senza lasciare sequele.

Casi ad eziologia non nota

Non ci sono dati in letteratura sulla TD da cause non infettive, quali cambiamenti della dieta, jet lag, altitudine ed astenia. Anche applicando i migliori metodi per la ricerca di batteri, virus e parassiti il 20-25% dei casi di TD rimane senza una causa identificata.

CLINICA (ERICSSON, 1998; FARTHING, 2000; PELTOLA, GORBACH, 2001; OSTROSKY-ZEICHNER, ERICSSON, 2001; GYR *et al.*, 2003; JURANEK *et al.*, 2003; LÖSCHER, CONNOR, 2004)

DIARREA INFETTIVA ACUTA

Alcuni patogeni, tra cui *V. cholerae*, ETEC ed *E. coli* enteropatogeno (EPEC) producono enterotossine che interferiscono con il bilancio idrico ed il flusso elettrolitico intestinale. Tipicamente questo meccanismo non si associa ad infiammazione o ad una vera e propria invasione da parte del patogeno, ma causa una sindrome clinica simile a quella del colera caratterizzata da diarrea secretoria con abbondantissime scariche acquose.

Di contro, altri patogeni, tra cui *Shigella* spp, *Salmonella* spp, *C. jejuni*, *Y. enterocolitica*, *E. coli* enteroinvasivo (EIEC), *E. coli* enteroemorragico (EHEC), causano un danno mucoso, ulcere ed un'infiammazione acuta della lamina propria. La sindrome che ne consegue (la dissenteria) è caratterizzata da numerose (di solito da 10 a 30) scariche alvine

poco voluminose, ma con presenza di sangue o anche di pus, classicamente associate a crampi addominali e tenesmo.

Altri patogeni, capostipite dei quali è *Clostridium difficile*, non invadono la mucosa, bensì danneggiano l'epitelio mediante la secrezione di citotossine.

Spesso si osserva un quadro clinico misto tra la forma secretoria e quella dissenterica, dovuta al fatto che molti patogeni invasivi che causano dissenteria producono anche enterotossine. Esempi tipici sono le diarree causate da *C. jejuni*, *Salmonella* spp, *Y. enterocolitica*, EIEC, EHEC.

Nella tabella 3 vengono elencate le varie sindromi enteriche cliniche in rapporto ai più probabili agenti eziologici da considerare. Nella tabella 4 sono riassunte schematicamente le caratteristiche cliniche delle due principali sindromi diarroidi.

Pur senza voler pretendere di dissertare in maniera esaustiva sulle manifestazioni cliniche di ciascuna specifica forma infettiva (cosa che oltrepassa gli scopi del presente articolo), riteniamo utile delineare brevemente le caratteristiche salienti delle forme più importanti.

Sindrome secretoria coleriforme

Il classico esempio di patogeno che causa diarrea acquosa secretoria è *V. cholerae*. L'infezione si acquisisce per ingestione di acqua, pesce o molluschi contaminati dai vibriani; la prevalenza è maggiore in situazioni con condizioni igieniche precarie. La maggior parte delle infezioni coleriche – dal 60 al 75% in rapporto al fatto che siano sostenute da vibrione classico o El Tor – decorre in maniera del

Tabella 3 - Sindromi enteriche cliniche e possibile eziologia.

Sindrome enterica clinica	Possibile eziologia
Gastroenterite con vomito come sintomo predominante	Rotavirus o virus strutturati piccoli e rotondeggianti (es. Norwalk o astrovirus)
Diarrea acquosa con o senza vomito	Qualsiasi patogeno (batteri, virus o protozoi)
Dissenteria febbrile	Probabilmente <i>Shigella</i> spp o <i>Campylobacter jejuni</i> , altre possibilità sono: <i>Escherichia coli</i> enteroinvasivo, <i>Salmonella</i> spp, <i>Aeromonas</i> spp, vibriani non colerici, <i>Entamoeba histolytica</i>
Diarrea persistente (durata 14 ≥ giorni)	Enteropatogeni batterici, <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Cyclospora</i> , sindrome da iperproliferazione batterica dell'intestino tenue, deficit di lattasi, diarrea di Brainerd
Febbre tifoide (enterica)	<i>Salmonella typhi</i> , <i>S. paratyphi</i> , altre salmonelle

Tabella 4 - Caratteristiche della sindrome secretoria coleriforme e della sindrome dissenterica (mod. da GYR *et al.*, 2003).

	Diarrea secretoria coleriforme	Diarrea dissenterica
Caratteristiche delle feci		
Volume singole scariche	Acquose Grande	Ematiche, purulente Piccolo
Caratteristiche cliniche		
Dolore	Periombelicale, diffuso	Fossa iliaca sinistra
Vomito	Comune	Raro
Tenesmo	Assente	Comune
Febbre	Occasionale	Comune
Sede anatomica del danno	Piccolo intestino	Colon, ileo

tutto asintomatica (KAPER *et al.*, 1995). Dopo un'incubazione variabile da alcune ore a 5 giorni (dipende dall'inoculo), compare una sindrome che, nelle forme lievi, è caratterizzata da nausea, vomito e distensione addominale, seguiti da diarrea acquosa e deboli crampi addominali; la diarrea dura da 2 a 4 giorni e non comporta perdite idriche di più di 1 litro al giorno. Nelle forme più gravi, invece, si eliminano nel giro di poche ore quantità assai cospicue di feci acquose, nelle quali si riconoscono piccole particelle di muco, che conferiscono loro il caratteristico aspetto "ad acqua di riso". Quando, invece, compaiono manifestazioni cliniche, esse sono conseguenza della disidratazione, dal momento che si può perdere fino ad 1 litro di acqua all'ora. Ne conseguono disordini dell'equilibrio idroelettrolitico con ipokaliemia ed acidosi metabolica. I segni clinici della disidratazione grave comprendono ridotto turgore cutaneo e retrazione dei bulbi oculari, secchezza delle mucose, iposfigmia, ipotermia, shock ipovolemico, insufficienza renale e perdita di coscienza. Se non trattate, queste forme si associano ad elevata letalità (circa 50%).

Tuttavia, tra i patogeni causa di una sindrome coleriforme, sicuramente il più frequente è **ETEC**, che si acquisisce per ingestione di cibi o bevande contaminati. Il germe può oltrepassare indenne la barriera acida dello stomaco e di colonizzare la mucosa del piccolo intestino, dove poi produce due enterotossine (una termolabile ed una termostabile) senza danneggiare la mucosa stessa né causare batteriemia o malattia sistemica. Dopo una breve incubazione (24-48 ore), compaiono vaghi dolori addominali ai quadranti superiori, seguiti da diarrea acquosa, la cui entità è solitamente limitata, ma che nei casi più gravi può raggiungere gli stessi livelli del colera. L'enterotossina termostabile è di solito associata alle forme più lievi. L'infezione da ETEC si risolve spontaneamente, se non trattata, in 5-10 giorni.

Accanto ad ETEC, sta aumentando progressivamente di importanza nell'eziologia della TD secretoria anche **E. coli enteroaggregante** (EAEC), responsabile secondo alcuni studi del 25-30% di tutte le forme di TD. La clinica è del tutto simile a quella in corso di infezione da ETEC (HUANG *et al.*, 2004).

Infine, tra le forme di diarrea secretoria devono essere inserite tutte le gastroenteriti virali, accomunate da incubazione superiore alle 14 ore e durata di malattia inferiore alle 72 ore. I segni predominanti sono il vomito e la diarrea acquosa, risultato della distruzione della struttura mucosa e dell'atrofia dei villi. I virus responsabili di diarrea del viaggiatore sono in particolare i **rotavirus**, prevalenti nei bambini di età compresa tra 3 e 15 mesi, ma responsabili di forme lievi negli adulti; ed i **virus simil-Norwalk**, che conseguono all'ingestione di acqua contaminata, insalate, vongole e ostriche, si accompagnano anche a cefalea, mialgie e sintomi delle alte vie respiratorie e si risolvono spontaneamente in meno di 48 ore.

Sindrome dissenterica

Il classico esempio di dissenteria è l'infezione da **Shigella dysenteriae tipo 1**, diffusa soprattutto nei campi-profughi, nelle prigioni o comunque in comunità affollate, ma ben descritta anche nei viaggiatori. È un'infezione legata a scarse condizioni igienico-sanitarie e a scarsità d'acqua. Dopo un'incubazione di 36-72 ore, compaiono anoressia, spossatezza, diarrea acquosa e crampi addominali. Nel 40% dei casi si rileva anche febbre superiore ai 38°C (che può arrivare anche a puntate di 40°C). Nel giro di 24 ore i dolori addominali tendono a localizzarsi prevalentemente in fossa iliaca sinistra e la diarrea cambia caratteristiche divenendo a piccole scariche molto frequenti, in 1/3 dei casi anche con sangue o muco. Tipico, prima e dopo le scariche, un doloroso tenesmo rettale. La durata media dei sintomi è di 7 giorni, ma nei casi più gravi può accadere che dopo una remissione clinica di 3-4 settimane si osservi una recrudescenza dell'infezione (fattore di rischio principale sembra essere la malnutrizione). Le complicanze intestinali cui si può assistere spaziano dal megacolon tossico alla perforazione intestinale ad una enteropatia proteino-disperdente. Le manifestazioni extraintestinali comprendono sintomi respiratori, ipoglicemia (specie nei bambini), alterazioni neurologiche (benché non sia mai stato dimostrato l'interessamento diretto del sistema nervoso centrale), sindrome uremico-emolitica, piastrinopenia e artrite asimmetrica delle grosse articolazioni. La shigella può persistere alla coprocultura anche per 3 mesi dopo la risoluzione dei sintomi. Sono stati descritti anche portatori cronici, capaci di eliminare il batterio per oltre un anno.

Quadri misti

Come si è detto, molti batteri sono in grado di causare sia una forma secretoria sia una forma dissenterica di diarrea e possono quindi dar luogo ad una sindrome mista. Patognomonicamente a questo proposito è il caso di **Campylobacter jejuni**, la cui infezione consegue all'ingestione di uova, pollame, latte o acqua contaminati. Particolarmente esposti a questo patogeno sono i bambini e gli immunodepressi.

Come si può intuire, lo spettro delle manifestazioni cliniche è proteiforme: da forme pressoché asintomatiche a forme secretorie a vera e propria dissenteria. Dopo un'incubazione di 2-4 giorni ed un periodo prodromico caratterizzato da malessere generalizzato, cefalea, anoressia e mialgie, compaiono diarrea e febbre (da febbricola a 40°C), spesso anche con crampi addominali. Nella metà dei casi circa le feci emesse contengono sangue. Può associarsi anche vomito. La durata della malattia di solito non supera i 7 giorni, ma fino ad un 20% dei casi i sintomi possono persistere anche per 3 settimane. Le possibili complicanze comprendono emorragia gastroenterica, megacolon tossico, pancreatite, colecistite, appendicite, adenite mesenterica, osteomielite, sindrome uremico-emolitica, meningite, endocardite, artrite settica, sindrome di Guillain-Barré. Non

sono infrequenti neppure infezioni ricorrenti da *Campylobacter*.

DIARREA INFETTIVA CRONICA

La diarrea che colpisce i viaggiatori è una forma acuta almeno nel 90% circa dei casi. A seconda delle casistiche, però, fino al 10-12% circa delle diarree del viaggiatore persiste anche per un mese e rientra perciò nelle forme croniche. *Giardia lamblia* ed *Entamoeba histolytica* sono i protozoi responsabili della quasi totalità di questi casi. Caratteristica principale sono le feci poco formate o francamente acquose; solo l'ameba è in grado, nei casi più gravi, di produrre manifestazioni dissenteriformi.

Nel caso della giardia, dopo 1-2 settimane di incubazione, tipicamente compare una diarrea non eccessivamente acquosa, con feci poltacee, assai maleodoranti, ma non ematiche, associata talora ad abbondante meteorismo intestinale, crampi addominali, nausea, vomito e malessere generale. Questa sintomatologia perdura anche un paio di settimane, ma lievi disturbi possono persistere più a lungo, soprattutto la poca consistenza delle feci e l'eccessiva flatulenza. Le cisti di *G. lamblia* entrano nell'organismo umano prevalentemente per consumo di acqua infetta; la virulenza di questo patogeno è tipicamente elevata, giacché basta un inoculo di 10-100 cisti per dare origine alla patologia.

L'infezione amebica, invece, oltre che trasmettersi per consumo di acqua o cibi contaminati, si diffonde anche per contatto diretto feco-orale e attraverso rapporti sessuali. La prevalenza è elevata in Messico, India, Africa, Centro e Sud America. Nell'80-90% dei casi l'infezione decorre con sintomatologia lieve-moderata e addirittura il numero delle scariche alvine giornaliere può essere normale. Nel rimanente 10-20% si può assistere ad un coteo clinico dissenteriforme con eliminazione frequente di piccoli quantitativi fecali muco-ematici. Meritano menzione il tipico quadro endoscopico di colite amebica con piccoli ascessi mucosi e le possibili complicanze costituite dall'ameboma intestinale e dalla formazione di ascessi in svariati organi (soprattutto fegato, talora polmone o encefalo).

PREVENZIONE

La prevenzione della TD si basa su un adeguato comportamento alimentare, opportune vaccinazioni

ed utilizzo di farmaci, il tutto commisurato allo scopo, alla durata e allo stile del viaggio.

Vi sono quattro possibili approcci per prevenire la diarrea del viaggiatore:

- 1) indicazioni sul consumo di cibo e bevande
- 2) immunizzazione
- 3) uso di farmaci non antibiotici
- 4) uso di farmaci per la profilassi antibiotica

Misure protettive alimentari (JURANEK *et al.*, 2003; BACKER, 2002)

Come indicazione generale, la scelta scrupolosa di cibi e bevande riduce la probabilità che si manifesti diarrea. Il consiglio più importante per i viaggiatori è, pertanto, di evitare i cibi potenzialmente contaminati. Molti incontrano difficoltà nel rispettare le restrizioni dietetiche durante il viaggio, anche per difficoltà oggettive: è difficile controllare la temperatura degli alimenti e la loro conservazione, avere la certezza che nelle cucine siano rispettate le norme igieniche, a volte anche l'acqua imbottigliata può contenere microrganismi patogeni. È necessario quindi adottare altre strategie, poiché è impossibile convincere tutti a evitare i buffet freddi o altri cibi potenzialmente contaminati. Infatti, è esperienza comune che solo una esigua minoranza di viaggiatori internazionali si attiene in maniera rigorosa alle precauzioni alimentari consigliate. Una recentissima inchiesta sulle conoscenze, attitudini e pratiche dei viaggiatori internazionali a partenza dai principali aeroporti europei, condotta su un ampio campione di soggetti, ha infatti dimostrato come solo il 5.5% dei viaggiatori intervistati dichiarasse la propria intenzione di astenersi completamente dalle pratiche alimentari a rischio (VAN HERCK *et al.*, 2004). I viaggiatori devono comunque essere informati sulla scala dei rischi alimentari e sulla necessità di astenersi da cibi e situazioni altamente rischiose. Nella tabella 5 sono elencati gli alimenti ad alto rischio e quelli a basso rischio.

Cibi. Per evitare la TD, i viaggiatori devono selezionare con cura gli alimenti. Tutti quelli crudi sono soggetti a contaminazione, in particolare nelle aree dove l'igiene e il sistema sanitario sono inadeguati; si devono evitare insalate, verdure poco cotte, latte non pastorizzato, derivati del latte, come i formaggi, e consumare solo cibi ben cotti e ancora caldi e frutta che deve essere sbucciata personalmente dal viaggiatore. La carne cruda o poco cotta, il pesce e i frut-

Tabella 5 - Scala del rischio alimentare.

BASSO RISCHIO (dal meno al più rischioso)
caffè, the (serviti caldi)
cibo servito ad una temperatura > 60°C
frutta sbucciata dal consumatore
spremute di frutta fresca
acqua gassata e bibite gassate in genere
pane
acqua imbottigliata non gassata
burro

ALTO RISCHIO (dal più al meno rischioso)
dessert (specie se con creme non cotte)
acqua di rubinetto, cubetti di ghiaccio
frutti di mare precotti
formaggi
piatti freddi
salse calde
insalate, verdure crude
latte

ti di mare possono trasmettere diversi patogeni intestinali. Cibi cotti, lasciati esposti per molte ore a temperatura ambiente, possono essere un terreno fertile per la crescita dei batteri e devono essere interamente riscaldati. Il consumo di cibi e bevande, provenienti dai venditori di strada, può essere associata ad un aumentato rischio di malattia. Il modo migliore per garantire la sicurezza dei cibi ad un bambino di età < a 6 mesi è l'allattamento. Se un bambino è già svezzato, i preparati commerciali liofilizzati, fatti sciogliere nell'acqua bollente, sono la soluzione più sicura e pratica.

Alcuni errori alimentari possono essere dovuti al fatto che alimenti e bevande offerti a bordo degli aerei siano considerati sicuri. Possono, tuttavia, essere riforniti nei Paesi della partenza, dove possono essere anche contaminati.

Acqua. L'acqua, adeguatamente trattata con cloro, adottando gli standard minimi raccomandati per il trattamento dell'acqua, può essere considerata sicura contro malattie virali o batteriche trasmesse con l'acqua. Tuttavia, il solo trattamento con cloro, come si usa nella disinfezione di routine dell'acqua, potrebbe non essere sufficiente per l'eliminazione di alcuni virus enterici e parassiti responsabili di giardiasi, amebiasi e criptosporidiosi. Nelle zone dove non è possibile reperire l'acqua di rubinetto clorata o dove le condizioni igienico-sanitarie sono precarie, i viaggiatori devono essere avvisati che solo i seguenti preparati sono sicuri:

bevande, quali tè e caffè, preparate con acqua bollente

bevande in cartoni o bottiglie con aggiunta di anidride carbonica, inclusa l'acqua in bottiglia e i soft drinks

birra e vino

Dove l'acqua potrebbe essere contaminata, anche il ghiaccio deve essere considerato tale e non dovrebbe essere aggiunto alle bevande. Se il ghiaccio è venuto a contatto con i recipienti usati per bere, si deve lavarli bene con sapone e acqua calda, dopo aver gettato via il ghiaccio. È più sicuro bere direttamente dal cartone o dalla bottiglia che da un discutibile recipiente. Tuttavia, è utile ricordare che i cartoni o le bottiglie bagnati devono essere asciugati prima di essere aperti e che la superficie a diretto contatto con le labbra deve essere pulita. Dove l'acqua può essere contaminata, si deve evitare di lavarsi i denti con l'acqua di rubinetto.

Trattamento dell'acqua. I seguenti metodi di tratta-

mento dell'acqua la rendono sicura sia per bere sia per altri usi.

Bollitura. La bollitura è da tempo il metodo più affidabile per rendere potabile l'acqua di incerta sicurezza. L'acqua deve essere portata ad ebollizione per 1 minuto e lasciata raffreddare a temperatura ambiente; non si deve aggiungere ghiaccio. Tale procedura è in grado di eliminare qualsiasi patogeno alle basse altitudini. Poiché il punto di ebollizione diminuisce all'aumentare dell'altitudine, ed è 90°C a 3000 metri, per sicurezza la bollitura deve durare almeno 3 minuti oppure si deve utilizzare un trattamento chimico dopo aver fatto bollire l'acqua per 1 minuto. Aggiungendo un pizzico di sale ad ogni litro d'acqua o versando l'acqua più volte da un contenitore pulito ad un altro (procedura denominata aerazione), il sapore dell'acqua diventa più gradevole.

Disinfezione chimica. La disinfezione con iodio è un metodo alternativo per il trattamento dell'acqua, quando non è possibile farla bollire. Tuttavia, tale metodo non può essere sicuro nell'eliminazione del *Cryptosporidium* (e probabilmente anche delle cisti di vari parassiti), a meno che l'acqua non venga lasciata riposare per 15 ore prima di essere utilizzata. L'uso della tintura di iodio e delle tavolette di tetraglicina idroperiodide sono due metodi ben testati per la disinfezione con lo iodio. Se l'acqua è torbida, è necessario un numero doppio di tavolette; se l'acqua è estremamente fredda (< 5°C), si deve cercare di scaldarla e aumentare il tempo di contatto con i prodotti chimici per ottenere una disinfezione adeguata. L'acqua torbida può essere filtrata, utilizzando un pezzo di stoffa pulita per rimuovere sedimenti o materiali galleggianti, e successivamente può essere bollita o trattata con iodio. Lo schema di trattamento dell'acqua con tintura di iodio è riportato in tabella 6.

Anche il cloro può essere utilizzato per la disinfezione chimica, tuttavia la sua attività germicida varia notevolmente con il pH, la temperatura ed il contenuto organico; pertanto, può conferire un grado variabile di disinfezione nei diversi tipi di acqua.

Il trattamento chimico dell'acqua, comunque, serve solo per brevi periodi di tempo.

Filtri. I filtri per acqua potabile, usualmente reperibili nei supermercati, garantiscono un certo livello di protezione contro i microbi. I filtri ad osmosi inversa danno una protezione contro virus, batteri e protozoi, ma sono molto costosi e i piccoli pori di questi filtri vengono rapidamente chiusi dall'acqua fan-

Tabella 6 - Trattamento dell'acqua con tintura di iodio.

Tintura di iodio	acqua pulita	n. gocce*/1 litro d'acqua	acqua fredda o torbida [§]
2%	5		10

* 1 goccia = 0.05 ml. L'acqua va lasciata riposare per almeno 30 minuti prima di essere utilizzata.

N.B.: la tintura di iodio può essere reperita dalla cassetta di pronto soccorso o dai kit di primo intervento.

§ L'acqua molto fredda o torbida può richiedere un tempo maggiore di contatto; se possibile, va lasciata riposare per molte ore prima dell'uso. Per eliminare il *Cryptosporidium* sono necessarie almeno 15 ore.

gosa o torbida. Inoltre le membrane dei filtri possono essere danneggiate dal cloro presente nell'acqua. I microfiltri con pori di diametro compreso tra 0.1-0.3 mm possono rimuovere batteri e protozoi, ma non i virus. » necessario disinfettare l'acqua con iodio o cloro dopo il filtraggio per rimuovere anche i virus. I filtri con resine impregnate di iodio sono i più efficaci contro i batteri ed alcuni virus, tuttavia il tempo di contatto con lo iodio è troppo breve per eliminare il *Cryptosporidium* e la giardia nell'acqua fredda. I filtri progettati per l'eliminazione di questi due parassiti portano una delle seguenti 4 diciture, alla lettera, sull'etichetta della confezione:

- 1) osmosi inversa
- 2) reale dimensione del poro: 1 micron o meno
- 3) testato e certificato dalla NSF Standard 53 o NSF Standard 58 per la rimozione delle cisti
- 4) testato e certificato dalla NSF Standard 53 o NSF Standard 58 per la riduzione delle cisti

I filtri non sono progettati per la rimozione del *Cryptosporidium* se portano sull'etichetta solo queste parole:

- dimensione nominale del poro: ≤ 1 micron
- filtro da 1 micron
- efficace contro la giardia
- efficace contro i parassiti
- filtro a carbone
- depuratore dell'acqua
- approvato dall'EPA (attenzione: l'EPA non approva o testa i filtri)
- registrato dall'EPA (attenzione: l'EPA non registra i filtri per la rimozione del *Cryptosporidium*)
- carbone attivo
- rimuove cloro
- raggi ultravioletti
- resine di pentaiodida
- addolcisce l'acqua

I filtri raccolgono i microrganismi presenti nell'acqua. Chiunque cambia le membrane dei filtri deve indossare guanti e poi lavarsi le mani. I filtri non rimuovono il *Cryptosporidium*, come invece avviene con la bollitura, in quanto anche i filtri di buona qualità potrebbero avere difetti di fabbricazione, che lasciano passare i microrganismi attraverso le membrane. Inoltre, la manutenzione di un filtro scadente o la sostituzione dei ricambi, come raccomandata dal produttore, potrebbe recare danni al filtro stesso. Informazioni sui filtri per la prevenzione del

Cryptosporidium e della giardia si possono trovare al sito:

www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/cryptosporidiosis/factsheet_crypto-prevent_water.htm.

Questi due microrganismi sono molto (*Cryptosporidium*) o moderatamente (giardia) resistenti al cloro; pertanto, la tradizionale disinfezione con alogeni potrebbe essere inefficace. L'acqua bollita o filtrata può essere un'alternativa alla disinfezione. Molti filtri, che rimuovono i parassiti, non sono in grado di eliminare i microrganismi più piccoli. La corretta scelta, la gestione, la cura e la manutenzione dei filtri d'acqua sono fondamentali per la produzione di acqua sicura. Devono inoltre essere rispettate le raccomandazioni del produttore. La NSF internazionale, un ente di verifica indipendente, testa e certifica i filtri d'acqua per la loro capacità di rimuovere i protozoi, ma non per la loro capacità di eliminare batteri e virus. Solo pochi lavori scientifici hanno valutato l'efficacia di particolari marche o modelli di filtri contro batteri e virus presenti nell'acqua. Finché tali informazioni non saranno sufficientemente disponibili, il CDC non è in grado di identificare quali marche o modelli di filtri siano effettivamente capaci di eliminare batteri e virus.

Come ultimo ripiego, nel caso non si riuscisse a reperire acqua potabile sicura, l'acqua del rubinetto che al tatto è calda, risulterebbe più sicura di quella fredda; tuttavia si consiglia ancora una volta la disinfezione, il filtraggio e/o l'ebollizione.

Si può tentare di riassumere le misure protettive alimentari in una sorta di decalogo, riportato in tabella 7.

In generale, l'aderenza a queste regole diventa più difficile a mano a mano che aumenta la durata del viaggio e quanto più esso è avventuroso. Se si viaggia con bambini particolarmente piccoli, si dovrebbe prendere in considerazione l'opportunità di non lasciarli andare gattoni e di allattarli al seno durante tutto il viaggio.

Immunizzazione

L'infezione colerica nel viaggiatore internazionale è certamente un'evenienza rara, ma forse sottostimata in considerazione del suo breve periodo di incubazione e dell'estrema variabilità della sua estrinsecazione clinica, che potrebbe talora farla misconoscere

Tabella 7 - Le 10 regole d'oro per la scelta di cibi e bevande sicuri (da THOMPSON, JONG, 2003).

1. Bere acqua purificata o, se imbottigliata, addizionata di anidride carbonica.
2. Mangiare cibi ben cotti e serviti molto caldi (vale a dire appena preparati).
3. Mangiare frutta dalla buccia spessa, sbucciandola da sé ed evitando le macedonie già pronte.
4. Evitare insalate di verdure crude, specie se a base di vegetali in foglia.
5. Non utilizzare mai ghiaccio, nemmeno nelle bibite alcoliche.
6. Consumare latte e latticini solo se si è sicuri che siano stati pastorizzati.
7. Evitare i molluschi e tutto il pesce crudo o poco cotto, anche se con limone, lime o aceto.
8. Evitare per quanto possibile il cibo venduto nei baracchini lungo le strade.
9. Asciugare prima di bere l'esterno delle lattine messe a refrigerare nel ghiaccio o nell'acqua.
10. Usare acqua purificata anche per lavarsi i denti e prendere i medicinali.

per una banale TD da altra eziologia (CASTELLI *et al.*, 2004). Contro il colera esistono sia un vaccino parenterale sia due vaccini in formulazione orale, uno dei quali recentemente registrato in Italia: l'efficacia protettiva del vaccino parenterale è modesta, di corta durata e non previene la trasmissione dell'agente infettivo; di contro, i nuovi vaccini orali rappresentano un significativo miglioramento in termini di efficacia protettiva, durata della protezione, tollerabilità e comodità dell'assunzione e potrebbero effettivamente essere raccomandati ai viaggiatori diretti in aree a rischio particolarmente elevato (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001; LUBY, MINTZ, 2003; EMEA, on line). L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha da tempo rimosso la vaccinazione anticolerica dalla lista delle vaccinazioni internazionali. Un recente lavoro di revisione da parte di un gruppo di esperti ha suggerito che si dovrebbe considerare l'opportunità di vaccinare contro il colera viaggiatori che si rechino in aree a rischio e che appartengano ad una delle seguenti categorie: operatori sanitari, espatriati operanti in campi profughi, rifugiati, profughi, pellegrini e militari (STEFFEN *et al.*, 2003). Infine, vantaggio non totalmente trascurabile, uno dei due vaccini orali offre anche una parziale protezione (circa 50%) nei confronti dell'infezione da ETEC (EMEA, on line) che, come abbiamo più volte sottolineato, è responsabile di un numero assai elevato di TD. La maggior parte dei ceppi di ETEC più frequentemente responsabili della diarrea del viaggiatore, infatti, produce una enterotossina, che per struttura, fisiopatologia e immunogenicità, è simile alla tossina del colera. Le caratteristiche dei vaccini anticollerici sono riassunte in tabella 8 (CASTELLI *et al.*, 2004). Diversi studi hanno dimostrato che l'efficacia del vaccino antitifico, sia nella formulazione orale che parenterale, è di 50-80% per tre anni (LEVINE, 2001).

Tra le infezioni che si possono presentare con diarrea acuta, l'epatite A è quella per la quale il vaccino inattivato parenterale oggi disponibile garantisce una copertura di un anno dopo la prima somministrazione e, con il successivo richiamo, eseguito 6-

12 mesi dopo, protezione molto lunga (10 anni, ma ci sono segnalazioni attendibili che dilatano questo periodo almeno fino a 20 anni).

Sono inoltre allo studio vaccini contro il *C. jejuni* e i sierotipi prevalenti di shigella. Un vaccino tetravalente contro la gastroenterite da rotavirus è stato dapprima approvato e poi ritirato dal commercio, perché causa di invaginazioni intestinali. L'introduzione di questi vaccini sarebbe importante per il ruolo dei rotavirus nelle infezioni gastroentericali nei lattanti nei Paesi in via di sviluppo. Attualmente è in fase avanzata di sperimentazione un nuovo vaccino, costituito da cinque ceppi di virus, nati dal riassortimento tra ceppi bovini ed umani. Hanno dimostrato un'efficacia protettiva verso tutte le forme di malattia e del 100% contro la malattia grave. Non è stato ancora definito il ruolo di questo vaccino nella medicina dei viaggi: è raccomandato per i lattanti e i bambini piccoli che devono stabilirsi in paesi con alti tassi di infezione (BONANNI *et al.*, 2004).

Farmaci non antibiotici

Sono stati chiamati in causa molti rimedi non antibiotici per la prevenzione della TD. I farmaci antiperistalsi (come la loperamide) non sono efficaci. Non ci sono dati che sostengano l'uso profilattico del carbone attivo.

Probiotici l'unico probiotico per il quale gli studi effettuati abbiano condotto a qualche conclusione significativa è il *Lactobacillus* GG, che si è dimostrato utile nella prevenzione della diarrea nosocomiale da rotavirus (SZAJEWSKA *et al.*, 2001), ma non ci sono conclusioni univoche sull'efficacia nella prevenzione di altri tipi di diarrea (THOMAS *et al.*, 2001; D'SOUZA *et al.*, 2002; HILTON, 1997; DuPONT, 1997; SAAVEDRA, 2000). Ciò che sembra di poter dire su queste sostanze è che non sono dannose e che i viaggiatori, se lo desiderano, possono utilizzarle, a patto che non siano causa di false sicurezze che inducano un calo di attenzione riguardo alla scelta dei cibi e delle bevande. Non esistono evidenze che li indichino come farmaci da raccomandare nella profilassi della TD.

Tabella 8 - Caratteristiche dei vaccini anticollerici (CASTELLI *et al.*, 2004).

Somministrazioni	Parenterale	CVD 103 HgR	WC/rBS
N. dosi	Parenterale	Orale	Orale
Efficacia protettiva	2	1	2-3
Durata protettiva	30-50%	62-100% (3 mesi)	85-90% (6 mesi)
Efficacia anti-ETEC	3 mesi	6 mesi	(biotipo classico > El Tor)
Tollerabilità	No	No	63% (3 anni) (> 5 anni)
	Effetti avversi locali	Sicuro, lievi disturbi gastroenterici	Sì (52%)
			Sicuro, lievi disturbi gastroenterici

Parenterale: a cellule intere, inattivato

CVD 103 HgR: vivo attenuato, *V. cholerae* 01 geneticamente delecto della subunità A

WC/rBS: a cellule intere, inattivato, *V. cholerae* 01 con subunità B ricombinante

Bismuto subsalicilato: è assodato che l'assunzione giornaliera di 262.5 mg per 4 volte al giorno di questo farmaco fino a 3 settimane consecutive è in grado di ridurre il rischio di TD del 60% circa (DuPONT *et al.*, 1987); tuttavia, esso non è disponibile nella farmacopea italiana e, comunque, sia il costo sia la cospicua quantità che ne deve essere assunta non lo rendono raccomandabile per la profilassi. Gli effetti collaterali comprendono un temporaneo annerimento della lingua e dei denti, occasionale nausea e stipsi, e raramente tinnito. Il bismuto subsalicilato è controindicato per i soggetti con allergia all'aspirina, insufficienza renale, gotta e per quelli in terapia con anticoagulanti, probenecid o metotrexate. Deve essere somministrato con particolare cautela nei bambini e adolescenti affetti da varicella o influenza per il potenziale rischio di sindrome di Reye. Non deve essere prescritto ai bambini di età <3 anni. Sono necessari ulteriori studi sull'efficacia e sugli effetti collaterali per i dosaggi più bassi.

Farmaci per la profilassi antibiotica

Una premessa è doverosa: la prevenzione della TD non è inserita in nessuna scheda tecnica degli antibiotici menzionati e, pertanto, il loro utilizzo è totalmente discrezionale. Studi controllati hanno evidenziato che una varietà di antibiotici, compresi doxiciclina, trimetoprim-sulfametossazolo (TMP/SMX), trimetoprim da solo e i fluorchinolonici, quali ciprofloxacina e norfloxacina, se assunti in modo profilattico, possono avere un'efficacia del 52-95% nella prevenzione della diarrea del viaggiatore in molte aree dei Paesi in via di sviluppo (ERICSSON, KOLLARITSCH, 2003). L'efficacia tuttavia dipende dalla resistenza dei batteri patogeni in ciascuna area agli antibiotici e tale dato è raramente disponibile. Il TMP/SMX (160/800 mg) è stato a lungo l'agente di prima scelta nella prevenzione della TD, ma lo sviluppo di diffusa resistenza quasi in tutto il mondo ne controindica oggi l'impiego in profilassi. Benché aumentino le segnalazioni di resistenza anche ai chinolonici, farmaci come ciprofloxacina e norfloxacina sono utilizzati per la prevenzione della TD (SCOTT *et al.*, 1990; WISTROM *et al.*, 1987; HECK *et al.*, 1994; RADEMAKER *et al.*, 1989), risultando ancora ampiamente attivi su *E. coli*, *C. jejuni*, *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* e *Yersinia* (ERICSSON, MATTILA, 2001; ANSDELL, ERICSSON, 1999; ERICSSON, KOLLARITSCH, 2003). Le resistenze più significative riguardano *Campylobacter* spp e *Shigella* spp e sono state documentate in Thailandia e nel sud-est asiatico, dove l'efficacia dei chinolonici in profilassi è limitata (HOGE *et al.*, 1998; SACK *et al.*, 1997; VILA *et al.*, 2000). In queste zone il farmaco spesso suggerito per un eventuale autotrattamento è l'azitromicina, che però non è raccomandata in profilassi. La posologia giornaliera dei fluorchinolonici nella prevenzione della TD è di 400 mg per la norfloxacina e di 500 mg per la ciprofloxacina. Altri fluor-

chinolonici non sono stati studiati, ma si ritiene per analogia che una singola dose giornaliera di 200 mg di ofloxacina o di 500 mg di levofloxacina sia ugualmente efficace (ERICSSON, KOLLARITSCH, 2003). In sintesi, l'uso profilattico degli antibiotici è ancora controverso. Le principali argomentazioni contro questa pratica comprendono i costi, la possibile insorgenza di effetti collaterali peggiori della malattia che i farmaci avrebbero dovuto scongiurare, l'aumento delle resistenze batteriche a tali farmaci tale da ridurre la loro efficacia terapeutica e da rendere più difficile il trattamento, la difficoltà a porre una diagnosi corretta quando il quadro clinico sia stato alterato dall'assunzione di un antibiotico. Viceversa, quando si argomenta a favore della prevenzione antibiotica della TD si tiene conto dell'elevato numero di regimi che si sono dimostrati efficaci e dell'appartenenza del singolo viaggiatore ad una categoria per la quale effettivamente il rischio di contrarre un'infezione intestinale superi significativamente quello dell'assunzione dell'antibiotico. Tra le condizioni mediche che aumentano il rischio di TD vanno ricordate l'acloridria (compresa quella degli stadi avanzati dell'AIDS), l'assunzione continuativa di antiacidi (anti-H2) ed inibitori della pompa protonica, gli stati di immunodeficienza, tra cui neoplasie, trapianti d'organo, chemioterapia, deficit di IgA e sieropositività per HIV (o anche AIDS) se con meno di 200 linfociti CD4+/mm³. Benché non rientrino tra le cause predisponenti, altre condizioni potrebbero giustificare una profilassi antibiotica in quanto a rischio per le eventuali complicanze della diarrea; esse comprendono malattie gastrointestinali croniche come il morbo di Crohn, la colite ulcerosa o una diarrea cronica, il diabete mellito in labile compenso, l'insufficienza renale cronica, l'età anziana (ma vi sono ancora pochi dati), la gravidanza (ma qui, oltre alla mancanza di dati, si aggiunge il problema degli effetti collaterali dei chinolonici) ed i viaggi avventurosi o estremi.

Vi sono anche alcuni casi-limite in cui, pur non sussistendo una condizione clinica compresa tra quelle sopra citate, la profilassi potrebbe essere comunque indicata perché si tratta di soggetti che compiono viaggi brevi e finalizzati e che ricaverebbero danni personali ingenti qualora fossero impediti dalla TD nello svolgimento delle loro normali attività: tra questi, uomini d'affari, politici, diplomatici, sportivi, coppie in luna di miele. In questi casi, la profilassi di prima scelta è con ciprofloxacina 500 mg al giorno per non più di 2 settimane.

Le evidenze oggi disponibili in letteratura ci portano a concludere che la profilassi antibiotica della TD come regola generale non è raccomandata. Tuttavia, è possibile enucleare una serie di casi per i quali risulta assai ragionevole l'indicazione alla profilassi antibiotica pur in assenza di dati conclusivi che supportino tale scelta. Proponiamo, quindi, una suddivisione di questi soggetti in due gruppi, in base all'indicazione "assoluta" o "relativa" alla profilassi (tab. 9). Se si opta per effettuare la profilassi, i far-

Tabella 9 - Indicazioni “assolute” e “relative” alla profilassi antibiotica della TD.**Assolute**

Acloridria (compresa quella degli stadi avanzati dell’AIDS)

Assunzione continuativa di antiacidi e/o inibitori della pompa protonica

Immunodeficienze (neoplasie, trapianti, chemioterapia, deficit di IgA, HIV+ (o anche AIDS) purché con < 200 linfociti CD4+/mm³)

Malattie gastrointestinali croniche (es. morbo di Crohn e colite ulcerosa)

Diabete mellito in labile compenso (soprattutto per i rischi legati alla disidratazione)

Insufficienza renale cronica (soprattutto per i rischi legati alla disidratazione)

Relative

Età anziana

Gravidanza

Viaggi avventurosi ed estremi

Uomini d’affari (“Corporate travelers”)

Politici

Diplomatici

Sportivi (impegnati in gare importanti)

Coppie in luna di miele

maci di prima scelta rimangono i fluorchinolonici (ERICSSON, KOLLARITSCH, 2003). Sebbene gli antibiotici possano essere efficaci nella prevenzione della diarrea da batteri, non sono efficaci nei confronti dei virus e parassiti. Inoltre, la profilassi antibiotica potrebbe dare un falso senso di sicurezza nel consumo di cibi e bevande locali. In ogni caso, la profilassi va iniziata il giorno dell’arrivo nella zona a rischio e continuata per circa 2 giorni dopo averla lasciata. La profilassi non è indicata per viaggi in zone ad alto rischio di durata >14 giorni per l’elevata incidenza di reazioni avverse e per l’interferenza con l’immunità naturale.

Le raccomandazioni per la prevenzione della TD sono riassunte nell’algoritmo in figura 1 (OSTROSKY-ZEICHNER, ERICSSON, 2004).

TRATTAMENTO EMPIRICO

Quando si fornisce una consulenza per prevenzione della TD, solitamente si pone l’accento sulle attenzioni da avere nella scelta dei cibi e delle bevande e poi si suggerisce uno schema terapeutico empirico cui ricorrere in caso di infezione intestinale in base alla gravità della forma diarroica.

I capisaldi della terapia empirica della TD sono costituiti da:

- 1) reidratazione
- 2) adeguate scelte dietetiche
- 3) farmaci sintomatici (inibitori della motilità intestinale, antisecretori e agenti intraluminari)
- 4) farmaci antibiotici (in modo particolare fluorchinolonici, rifaximina e macrolidi).

DIARREA LIEVE

Di regola, la gestione delle forme lievi di TD si limita solamente alla ricostituzione del patrimonio idrosalino perduto con le scariche e al mantenimento di un corretto regime alimentare.

Reidratazione

Rimane ancora il momento più importante nella gestione della maggior parte dei casi di TD. Le for-

me lievi e con minime perdite liquide tendono ad autolimitarsi e pertanto in questi casi l’assunzione di semplice acqua e qualche cracker salato (come fonte di cloruro di sodio) o l’uso di succhi di frutta è sufficiente per ottenere un’efficace reidratazione (ERICSSON, 1998). Un’altra eccellente opzione, se disponibile, è una zuppa salata o del brodo. Le bibite ad elevato contenuto di zucchero e ad ampia diffusione commerciale, pur suggerite come possibili fonti di assunzione di liquidi in corso di TD, dovrebbero essere consumate in modesta quantità poiché potrebbero contribuire ad un peggioramento della diarrea con meccanismo osmotico. A volte si può essere costretti a ricorrere a vere e proprie soluzioni reidratanti orali (ORS), solitamente disponibili o come bibite già pronte (comode, molto costose, è difficile portarsene in viaggio un adeguato quantitativo) o come preparati farmaceutici in polvere da ricostituire in acqua (con il limite della possibilità di reperire acqua sicuramente pulita) (GREENOUGH, 2004; HIRSCHHORN *et al.*, 2002). Una soluzione salina è quella proposta dall’Organizzazione Mondiale della Sanità, la cui composizione è riportata in tabella 10. Tale preparato è utile sia per il trattamento sia per la prevenzione della disidratazione ed è reperibile nei grandi magazzini e nelle farmacie di quasi tutti i Paesi sviluppati. Può comunque essere preparata anche aggiungendo gli ingredienti all’acqua bollita o trattata. Le quantità di sali devono essere corrette ed equilibrate rispetto a quelle dell’acqua. La soluzione una volta preparata deve essere consumata o gettata entro 12 ore, se tenuta a temperatura ambiente, o entro 24 ore, se tenuta in frigo. Per quanto attiene alla quantità, la linea-guida può riassumersi come segue: negli adulti con TD lieve/moderata sono sufficienti due bicchieri di liquidi per ogni scarica alvina (in questi casi le ORS non si sono dimostrate migliori di qualsiasi bevanda assunta a piacere); negli adulti con TD grave 2-3 litri al giorno di ORS e nei bambini > 2 mesi 50 mL/kg di ORS in 4 ore (BOUCKENOOGHE, KASS, 2003).

Dieta

I soggetti con TD, se se la sentono, devono continuare ad assumere cibo con regolarità. Come linea-guida si dovrà suggerire di evitare latte e latticini nei primi due giorni di malattia (spesso coesiste un transitorio deficit di lattasi), come pure cibi grassi (stimolano l'escrezione di sali biliari che hanno effetto osmotico) e cibi piccanti (aumentano il transito intestinale). I cibi che vanno preferiti, oltre ai già citati zuppa e brodo, comprendono riso, pasta, patate, banane, carni bollite (in quantità modesta). Le verdure andrebbero reintrodotte quando la diarrea comincia a migliorare. Sia i bambini allattati al seno sia quelli nutriti con latte artificiale dovranno ricevere il latte ogni volta che lo richiedano, all'occorrenza anche con l'aggiunta di ORS (MILLS, WINGATE, 2003; HUANG *et al.*, 2004a).

Tabella 10 - Composizione della soluzione orale per la diarrea validata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

INGREDIENTI	QUANTITA'
Cloruro di sodio	3.5 g/L
Cloruro di potassio	1.5 g/L
Glucosio	20.0 g/L
Citrato trisodico*	2.9 g/L

* una soluzione con 2.5 g/L di bicarbonato di sodio presenta un'emivita più breve, ma è fisiologicamente equivalente e può essere reperibile in alcuni paesi.

In alternativa può essere usata la seguente soluzione: 6 cucchiaini da tè rasi di zucchero; 1 cucchiaino da tè raso di sale da cucina; 1 litro di acqua potabile (LÖSCHER & CONNOR, 2004).

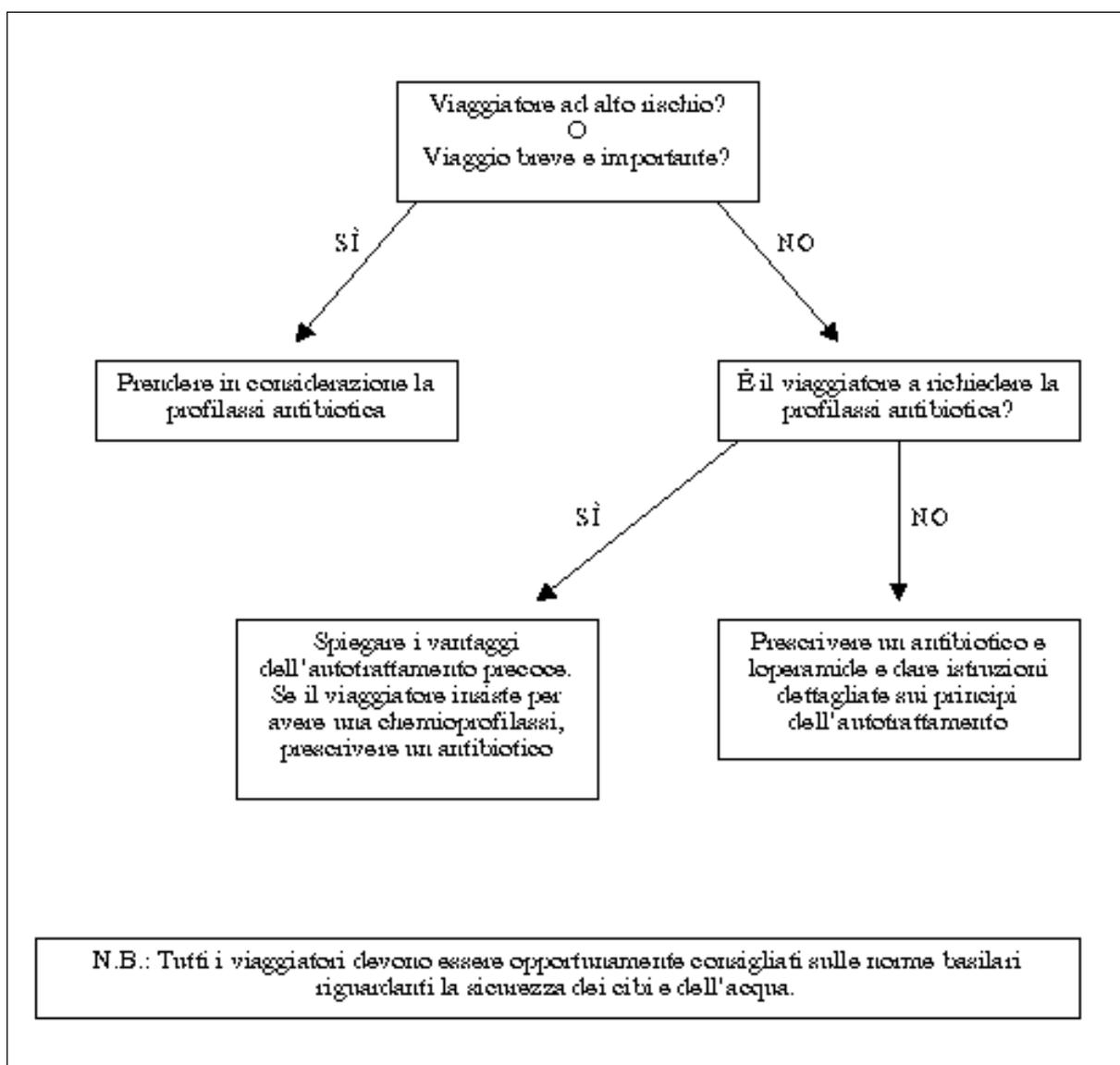


Figura 1 - Algoritmo per la prevenzione della TD (da OSTROSKY-ZEICHNER, ERICSSON, 2004).

DIARREA MODERATA E GRAVE

Di regola, la gestione delle forme moderate e gravi di TD richiede che alle misure appena discusse (reidratazione e dieta) si aggiunga l'utilizzo di farmaci che riducano il numero e l'entità delle scariche (in particolare inibitori della motilità intestinale) e di antibiotici per la terapia causale.

Inibitori della motilità intestinale, farmaci antisecretori e prodotti ad azione intraluminale

Gli inibitori della motilità intestinale si suddividono in due classi: oppiacei (loperamide, difenossilato, codeina) ed anticolinergici (atropina, scopolamina). Il farmaco per il quale è stata dimostrata la maggiore efficacia è la loperamide.

La *loperamide* è un oppiaceo ad azione periferica, che non ha rischi centrali da sovradosaggio perché non passa la barriera emato-encefalica e perché solo una minima parte raggiunge la circolazione sistemica a causa dell'importante estrazione epatica e dell'eliminazione fecale. Alcune delle molteplici azioni antisecretorie non sono mediate da recettori degli oppiacei. Negli adulti sani la dose terapeutica di 4 mg non rallenta in modo significativo il transito intestinale. Dosi maggiori o ripetute incrementano la concentrazione nel circolo entero-epatico e ritardano il transito digiunale o orociecale, ma nelle forme di diarrea il dosaggio standard normalizza il transito (SCHILLER, 1995). La schedula comunemente consigliata prevede l'assunzione di 4 mg (2 mg x 2) come dose d'attacco, seguiti da 2 mg dopo ogni scarica successiva, fino ad un massimo di 16 mg/die (anche se generalmente non è necessario superare gli 8 mg/die). La loperamide, se usata come unico farmaco nel caso di una forma lieve di diarrea acquosa coleriforme, non aggrava la disidratazione o i sintomi della diarrea, anche se non ne è stata dimostrata la superiorità rispetto al placebo (MEURIS, 1995); è controindicata, invece, (come lo sono anche gli altri inibitori della motilità) in tutte le forme dissenteriche e in generale in quelle essudative (anche se non dissenteriche) e quando coesista febbre elevata, che tradisce un interessamento sistemico. Nelle forme di diarrea secretoria da moderate a gravi la loperamide viene opportunamente associata ad un antibiotico di sicura efficacia (ERICSSON *et al.*, 1997; ERICSSON *et al.*, 2001). Nella TD con frequenti scariche acquose, infatti, i rapidi tempi di transito intestinale potrebbero determinare un inadeguato assorbimento dell'antibiotico; l'associazione della loperamide consente all'antibiotico un maggior tempo di permanenza nel tratto intestinale, così da dare maggiori concentrazioni intraluminale ed un più efficace assorbimento sistemico. In Italia l'uso della loperamide non è raccomandato in bambini di età inferiore a 4 anni (in alcuni Paesi la restrizione riguarda i bambini fino ai 2 anni) e la dose va adeguata al peso corporeo in quelli con più di 4 anni (4-8 anni: 1 mg 3-4 volte al giorno massimo per 3 giorni; 9-12 anni: 2 mg 4 volte al giorno fino a 5 giorni). Gli unici effetti collaterali di una certa importanza,

infatti, sono stati documentati in bambini: si tratta di effetti sia centrali (es. depressione respiratoria, verosimilmente per immaturità della barriera emato-encefalica) sia periferici (come un ileo paralitico, probabilmente per immatura funzione epatica) (MILLS, WINGATE, 2003). Non ne è controindicato l'uso in gravidanza.

La combinazione *difenossilato-atropina* assicura sia un importante effetto antimotilità sia un buon effetto antisecretorio. Tuttavia, essa non è disponibile in Italia. In generale, comunque, gli anticolinergici non sono farmaci utilizzati nell'autotrattamento soprattutto per il loro scarso profilo di tollerabilità e per il dubbio effetto sulla motilità intestinale (REVES, 1983).

Il *bismuto subsalicilato* ha sia proprietà antisecretorie sia attività antimicrobica, ma, come si è già detto, non è disponibile nella farmacoepia italiana. Ad ogni modo, è opportuno sottolineare che non deve mai essere utilizzato quando esista una controindicazione all'uso dei salicilati (pregressa reazione allergica, virusi febbrili dei bambini per rischio di sindrome di Reye) e nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

Lo *zaldaride maleato* (un benzimidazolo con attività antisecretoria dovuta all'inibizione della calmodulina intestinale) e il *racecadotril* (un inibitore dell'encefalinasina con effetto antisecretorio) non sono attualmente registrati nel nostro Paese, ma rappresentano una possibile nuova arma per il trattamento della TD, visto che i farmaci inibitori della motilità ne costituiscono uno dei capisaldi (DuPONT *et al.*, 1993; OKHUYSEN *et al.*, 1995; BOUCKENOGHE, KASS, 2003).

Infine, *prodotti ad azione intraluminale* come lo psillio (agente formante massa); il caolino, la pectina o l'attapulgit (agenti che assorbono acqua); il carbone attivo; o i vari probiotici (*Lactobacillus acidophilus*, *Saccharomyces cerevisiae* o *boullardii*, *Streptococcus faecium*) come anche lo yogurt non si sono mai dimostrati sicuramente efficaci nella terapia della TD e, pertanto, il loro uso non è raccomandato.

Antibiotici

Costituiscono il cardine del trattamento della diarrea acuta infettiva e, di conseguenza, anche della maggior parte delle forme di TD.

I saggi *in vitro* dell'attività antibatterica hanno dimostrato che molti antibiotici sono efficaci contro la maggior parte dei batteri implicati nella genesi della TD in molte parti del mondo. Essi comprendono: fluorochinoloni, rifaximina, azitromicina, cefalosporine di terza generazione e doxiciclina. TMP/SMX, furazolidone ed ampicillina non sono più da considerare farmaci per il trattamento della TD per l'ampia e diffusa resistenza che si è sviluppata nei loro confronti.

Fluorochinoloni nel loro insieme rappresentano i farmaci più indicati per il trattamento negli adulti delle forme di diarrea del viaggiatore con impegno sistemico (es. con febbre elevata e/o sangue nelle

feci), sostenute quindi da germi potenzialmente invasivi, soprattutto se l'infezione è stata contratta in America Latina, in Africa e nel subcontinente indiano. Studi condotti in Thailandia e nel sud-est asiatico hanno dimostrato in queste zone l'incremento di prevalenza di ceppi di *C. jejuni* e di salmonelle resistenti ai fluorochinoloni (HOGE *et al.*, 1998; HAKANEN *et al.*, 2001). Ceppi di *Campylobacter* resistenti sono stati isolati anche in Europa meridionale (SAENZ *et al.*, 2000). La norfloxacinina non è molto ben assorbita e ciò ne fa aumentare la concentrazione nelle feci; è efficace, così come la ciprofloxacina, nel ridurre la durata della diarrea (DuPONT, MATTILA, 2003). Studi con la ofloxacina hanno permesso di dimostrare che 3 giorni di terapia sono efficaci tanto quanto 5 e che una singola dose è efficace tanto quanto un ciclo di 3 giorni (DuPONT *et al.*, 1992; ERICSSON *et al.*, 1997). Uno studio (SALAM *et al.*, 1994), benché non rappresentativo perché condotto su militari di leva (quindi solo su maschi giovani e sani) indicherebbe la validità della terapia monodose anche per la ciprofloxacina. Un fluorochinolone di ultima generazione, la levofloxacina, ha uno spettro d'azione più ampio nei confronti di batteri Gram-positivi, ma viene utilizzato con successo nella terapia della TD, soprattutto in dose singola (ADACHI *et al.*, 2003). Il dosaggio giornaliero consigliato varia a seconda del farmaco in questione, ma non è diverso da quello raccomandato per il trattamento di altre infezioni. Per quanto riguarda la durata della terapia non vi è ancora accordo unanime. Se si considera che la TD sia un'infezione batterica della superficie mucosa intestinale, al pari di quanto avviene nelle infezioni delle basse vie urinarie, allora per analogia con quelle si dovrebbe prescrivere un ciclo di terapia di 3 giorni per prevenire eventuali insuccessi. Tuttavia, nel caso specifico della TD, sulla scorta degli studi che dimostrano la pari efficacia anche del trattamento in dose singola (WISTROM *et al.*, 1989; SALAM *et al.*, 1994; ERICSSON *et al.*, 1997; ADACHI *et al.*, 2003), si sta facendo strada l'abitudine di consigliare l'assunzione del farmaco scelto per un giorno, quindi di valutare l'andamento clinico il giorno successivo e decidere se ripetere l'assunzione e così pure il terzo giorno, se i sintomi non si fossero ancora risolti. In questo modo la maggior parte dei soggetti non avrà necessità di assumere la seconda o la terza dose di antibiotico, e comunque la terapia non supererà mai i 3 giorni. Infine, poiché non ci sono dati univoci sul momento più opportuno in cui iniziare l'assunzione, la maggior parte degli esperti ritiene corretto consigliare ai viaggiatori di cominciare il trattamento quando, a seguito dell'eliminazione di una o due scariche diarroiche, si ha la sensazione soggettiva che il problema sia significativo, ovvero quando la diarrea si associa ad una sintomatologia più ampia. Come è ampiamente risaputo, i fluorochinoloni sono controindicati nei bambini e negli adolescenti in fase di crescita e in gravidanza. Qualche attenzione nell'utilizzo va riservata ai sog-

getti anziani e con insufficienza renale e, comunque, a tutti i soggetti a rischio di scarsa idratazione, soprattutto per il possibile effetto dannoso a carico delle strutture tendinee.

Come linea generale di condotta, riteniamo che gli schemi terapeutici monodose vadano riservati alle diarree moderate e che, invece, nelle forme gravi sia opportuno protrarre la terapia per 3 giorni.

Rifaximina: è un derivato della rifamicina scarsamente assorbibile, ad attività antibatterica ad ampio spettro esclusivamente nel tratto gastrointestinale. Il fatto che questo antibiotico rimanga quasi totalmente non assorbito dopo assunzione orale, non solo nei volontari sani, ma anche in soggetti con mucosa intestinale danneggiata (ad es. quelli con malattie infiammatorie croniche intestinali), riduce al minimo la possibilità di eventi avversi o di effetti collaterali sistemici ad esso correlati. Quando somministrata per 3 giorni, la rifaximina raggiunge concentrazioni fecali molto elevate (circa 8000 mg/g), circa 125 volte maggiori rispetto alla concentrazione minima in grado di inibire il 90% delle colonie (MIC₉₀): questa caratteristica abbatte enormemente il rischio di selezionare ceppi resistenti. Inoltre, non ha alcuna propensione alla resistenza crociata con la rifampicina, ciò che evita rischi soprattutto con il micobatterio tubercolare (DuPONT *et al.*, 1998; SORO *et al.*, 1997). Ad oggi, gli studi effettuati supportano l'uso di rifaximina a due possibili dosaggi: 200 mg x 3/die o 400 mg x 2/die per 3 giorni, ma non è indicata per terapia in singola dose. Essa si è dimostrata di pari efficacia rispetto alla ciprofloxacina nel trattamento della TD (DuPONT *et al.*, 2001; DuPONT, 2001; STEFFEN *et al.*, 2003b) e ne rappresenta una valida alternativa, riconosciuta ormai in tutto il mondo, soprattutto per le forme non complicate (senza impegno sistemico). Per i bambini si preferisce ricorrere alla sospensione orale, da somministrare al dosaggio di 100 mg x 4/die. Ad oggi, la rifaximina non è approvata per l'uso in gravidanza.

Azitromicina: antibiotico azalidico correlato ai macrolidi, ha un alto grado di attività antibatterica *in vitro* contro svariati patogeni, poiché raggiunge elevate concentrazioni tessutali, anche nella mucosa intestinale. È il farmaco di prima scelta nelle regioni con ampia diffusione di ceppi di *C. jejuni* resistenti ai fluorochinoloni (KUSCHNER *et al.*, 1995). La dose raccomandata è di 500 mg in singola assunzione per 1-3 giorni. Nei casi di febbre tifoidea sostenuta da ceppi di *S. typhi* multiresistenti si è dimostrata efficace se assunta per 5 giorni (CHINH *et al.*, 2000). Nei casi in cui si debba trattare una TD in un bambino o in gravidanza, l'azitromicina è senza dubbio il farmaco di elezione. Il dosaggio pediatrico prevede la somministrazione di una dose d'attacco pari a 10 mg/kg in unica dose il primo giorno, seguita da 5 mg/kg sempre in unica dose nei giorni successivi. Come per i fluorochinoloni, anche per l'azitromicina riteniamo corretto indicare la monodose

per il trattamento delle diarree moderate ed i 3 giorni di terapia per le forme gravi.

Cefalosporine di terza generazione: non sono correntemente utilizzate nella terapia della TD dell'adulto, ma solamente nei bambini o in gravidanza, quando non sia possibile somministrare azitromicina, poiché sono disponibili solo in formulazione parenterale.

Doxiciclina: benché sia stato uno dei primi antibiotici ad essere studiato per la terapia della TD, la sua utilità e la sua efficacia risultano limitate, soprattutto per lo sviluppo di estese resistenze e per la controindicazione assoluta al suo impiego in gravidanza ed in età pediatrica. Rappresenta ancora il farmaco di prima scelta per le infezioni da vibroni (compreso *V. cholerae*).

Gli antibiotici utilizzati nella terapia della TD e i rispettivi dosaggi sono riassunti in tabella 11.

Un tentativo di riassumere anche graficamente le linee guida per la gestione della TD negli adulti è esemplificato nell'algoritmo in figura 2.

PARTICOLARI CATEGORIE DI PAZIENTI (OBERHELMAN *et al.*, 2003; DuPONT, MATTILA, 2003; MURPHY *et al.*, 2001)

Il trattamento della TD negli immunodepressi (CASTELLI, PATRONI, 2000)

Oltre a poter sviluppare una TD causata dagli stessi patogeni responsabili di infezione anche nei soggetti immunocompetenti, gli immunodepressi hanno un maggior rischio di contrarre infezioni da parassiti come *Cryptosporidium*, *Isospora* o *Microsporidium*, che nei soggetti altrimenti sani sono causa di diarrea prolungata o cronica e che necessitano di trattamento con metronidazolo. Nei soggetti con infezione da HIV, nei trapiantati, negli individui sottoposti di recente a chemioterapia ogni consiglio relativo all'effettuazione o meno di un viaggio deve essere dato di concerto con lo specialista che si sta occupando della malattia di base: una leucopenia marcata, una conta dei CD4 troppo bassa, una terapia anti-retrovirale iniziata da troppo poco tempo, un andamento altalenante della malattia, una terapia immunosoppressiva ancora in fase di adeguamento sono solo alcuni esempi di condizioni cliniche nelle quali

qualsiasi viaggio in aree a rischio dovrebbe essere sconsigliato. Quando, invece, non sussistano controindicazioni assolute al viaggio, al soggetto immunodepresso si dovrebbe sempre suggerire la chemioprofilassi con un fluorochinolone in monodose giornaliera. Infine, se la TD deve essere trattata, la scelta può essere guidata dalle stesse regole viste per l'adulto sano, con l'unica avvertenza che nell'immunodepresso è preferibile prolungare l'assunzione dell'antibiotico fino a 5-7 giorni.

La TD nei bambini

Sono disponibili solo pochi studi pubblicati sulla epidemiologia della diarrea del viaggiatore nei bambini. Essi sono a rischio aumentato per tale patologia rispetto agli adulti, in quanto più facilmente vanno incontro a disidratazione. Le cause più comuni di diarrea nei bambini che viaggiano sono dovute a contaminazione di cibi o bevande da parte di microrganismi, quali ETEC, *Shigella* spp e *Campylobacter jejuni*. I microrganismi che si trasmettono per via feco-orale nei luoghi molto affollati, come comunità infantili o centri di cura diurni, causano meno frequentemente diarrea del viaggiatore nei bambini, a meno che il soggiorno sia così lungo da determinare una completa integrazione nel paese. Nel mondo i rotavirus sono i più frequenti agenti eziologici di diarrea in bambini < 2 anni e, nei Paesi in via di sviluppo, sono una delle cause principali di disidratazione e morte. Sono necessari interventi sanitari immediati per i bambini con diarrea, che presentano segni di disidratazione moderata-grave (riassunti in tabella 12), presenza di sangue nelle feci, febbre >38.5°C oppure vomito persistente. Gli antibiotici più indicati per il trattamento della TD nei bambini sono l'azitromicina e la rifaximina; nei casi più gravi, in genere quelli che richiedono addirittura l'ospedalizzazione, o qualora non fosse possibile far assumere il farmaco *per os*, si può optare per il ceftriaxone somministrato per via endovenosa. Sono disponibili solo pochi dati sull'uso degli antidiarroidi nei bambini, che comunque in Italia non sono ammessi al di sotto dei 4 anni d'età. Nei lattanti e nei bambini che viaggiano è importante somministrare una terapia reidratante orale per evitare la disidratazione. Tale rimedio però non riduce l'entità e la durata della diarrea. Si osserva frequentemente per-

Tabella 11 - Antibiotici per il trattamento della TD (mod. da DuPONT, MATTILA, 2003).

Antibiotico	Dose giornaliera adulto	Dose giornaliera pediatrica
Norfloxacina	400 mg x 2	Controindicato
Ciprofloxacina	500 mg x 2 o 500 mg x 1	Controindicato
Ofloxacina	200 mg x 2 o 300 mg x 1	Controindicato
Levofloxacina	500 mg x 1	Controindicato
Azitromicina	500 mg x 1	10 mg/kg il 1° g, poi 5 mg/kg
Rifaximina	200 mg x 3 o 400 mg x 2	100 mg x 4 in sospensione orale
Ceftriaxone	Solitamente non utilizzato	50 mg/kg im o ev per 3-5 giorni
Metronidazolo	250 mg x 4 per 7 giorni	50 mg/kg in 4 dosi per 7 giorni

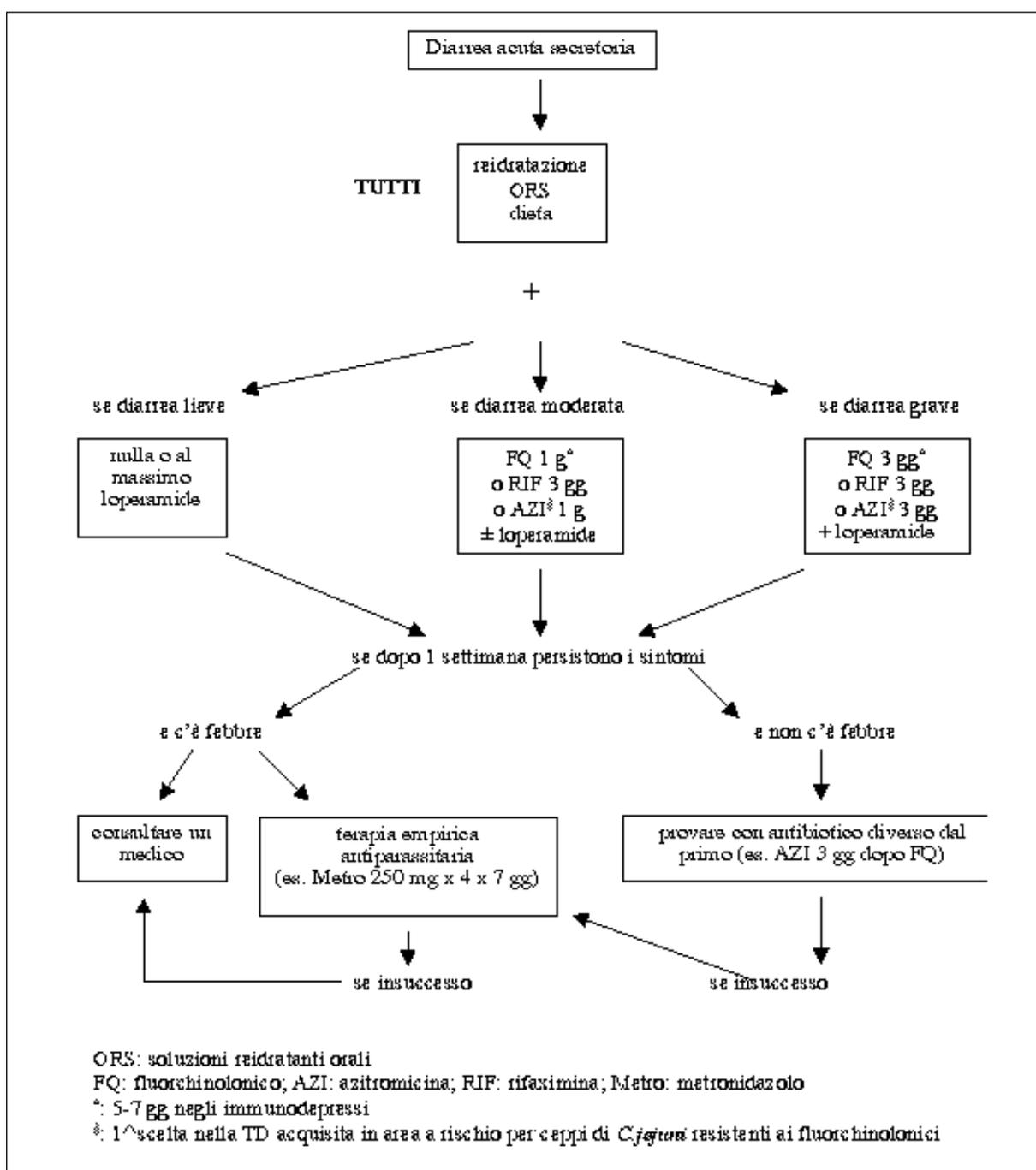


Figura 2 - Algoritmo gestionale della TD acuta secretoria dell'adulto (mod. da BOUCKENOOGHE, KASS, 2003 e DuPONT, MATTILA, 2003).

dita di appetito, tuttavia, tranne per il latte e prodotti caseari, l'alimentazione non deve essere deliberatamente sospesa durante l'episodio diarroico, poiché alcune sostanze continuano ad essere assorbite. Inoltre nei bambini che hanno continuato a mangiare sono stati ottenuti risultati migliori rispetto a quelli che sono rimasti a digiuno. Un tentativo di riassumere anche graficamente le linee guida per la gestione della TD nei bambini è esemplificato nell'algoritmo in figura 3.

La TD in gravidanza

La scelta di viaggiare in gravidanza, specie in aree con scadenti condizioni sanitarie, non va sottovalutata: si deve considerare il benessere sia della madre sia del nascituro. La donna in gravidanza si trova in uno stato di relativa immunodeficienza ed è più suscettibile ad alcuni agenti infettivi. Lo sviluppo del feto, inoltre, presenta specifici rischi.

Aspetti clinici. Le donne gravide che viaggiano sono a maggior rischio di sviluppare la TD quando sono

Tabella 12 - Valutazione dello stato di disidratazione dei bambini.

	GRAVITÀ medio	moderato	grave
Condizioni generali	sete, inquieto, agitato	sete, inquieto, irritabile	silenzioso, sonnolenza o stato comatoso, respiro profondo e rapido
Polso	normale	rapido e debole	rapido e debole
Fontanella anteriore	normale	incavata	incavata
Occhi	normale	infossati	infossati
Lacrime	presenti	assenti	assenti
Mucose	leggermente secche	secche	secche
Turgore cutaneo	normale	diminuito	diminuito con tenting
Urine	normale	diminuite/concentrate	assenti per molte ore
Perdita di peso	4-5%	6-9%	>10%

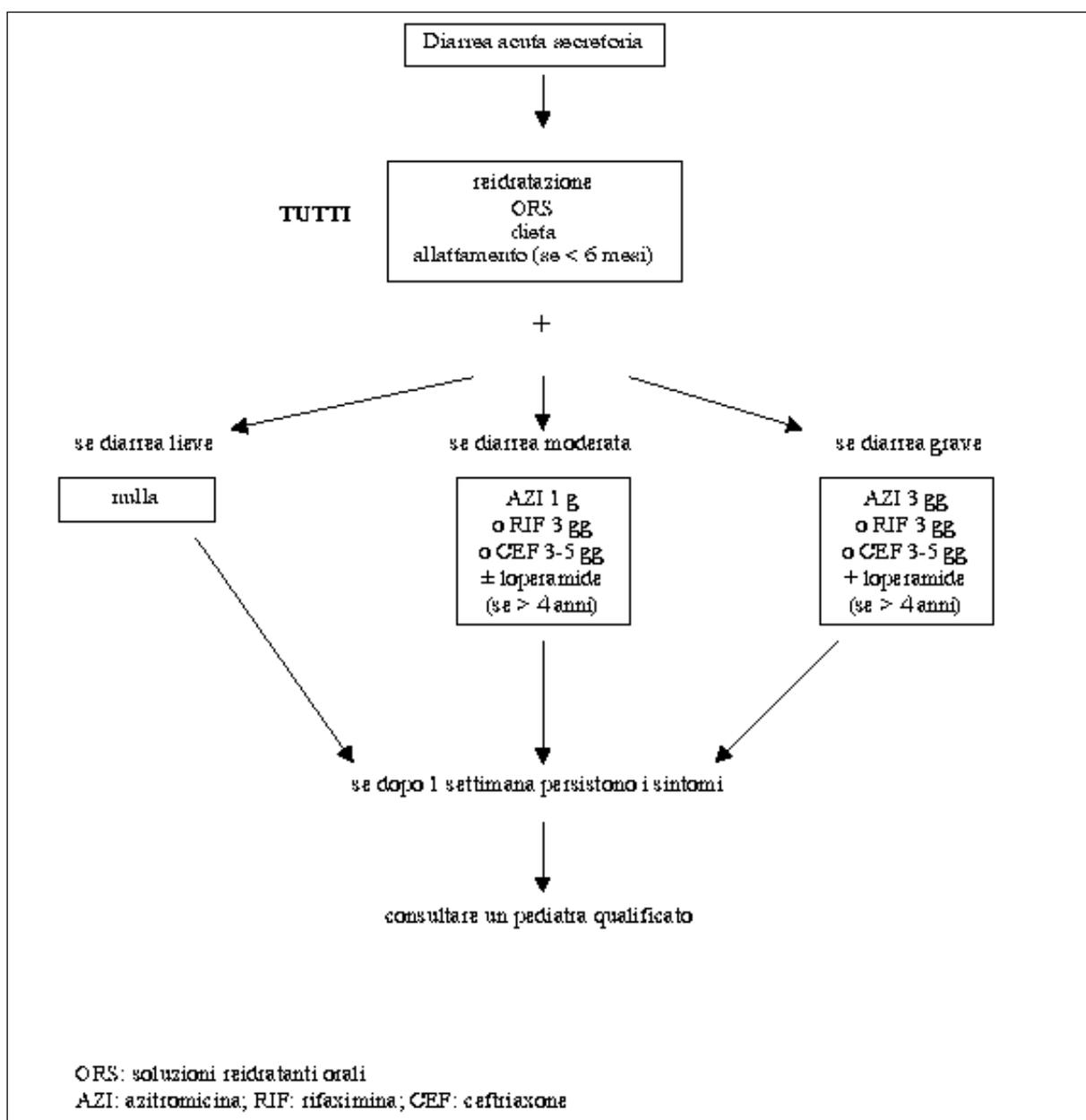


Figura 3 - Algoritmo gestionale della TD acuta secretoria del bambino (mod. da BOUCKENOOGHE, KASS, 2003 e DuPONT, MATTILA, 2003).

esposte agli agenti patogeni, sia per la riduzione dell'acidità gastrica sia per l'aumento del tempo di transito intestinale. Il reflusso esofageo, frequente in gravidanza, richiede un aumento dell'assunzione di antiacidi, che contribuisce all'aumento del pH gastrico. La preesistente nausea frequente in gravidanza aumenta la suscettibilità alla disidratazione anche in caso di diarrea di modesta entità. Una grave disidratazione potrebbe portare a rischio di shock e parto prematuro. In generale, sebbene le donne gravide siano più suscettibili a importanti disidratazioni e alle conseguenze che ne derivano, gli agenti batterici della TD non sono responsabili del decorso fulminante della malattia. *Entamoeba histolytica*, tuttavia, è conosciuta come agente responsabile di una grave malattia nel corso della gravidanza: lo sviluppo dell'ascenso epatico amebico è facilmente fatale durante la gravidanza per il rischio aumentato di rottura del fegato.

Vi sono altri patogeni enterici che meritano di essere citati, perché mettono a rischio le donne gravide ed il feto, benché non siano tipicamente responsabili della diarrea del viaggiatore. Il più importante di questi è il virus dell'epatite E, che è causa di esiti fatali nel 15-25% delle donne gravide. Non è disponibile il vaccino contro tale virus e l'unica protezione è l'attenzione nel consumo di cibo e acqua. *Listeria monocytogenes* è responsabile di quadri patologici gravi e della possibilità di aborto. La toxoplasmosi è endemica nelle aree tropicali e può determinare gravi malformazioni congenite al nascituro.

Prevenzione e trattamento. La donna gravida che viaggia, come le altre persone a rischio particolare, deve essere scrupolosamente attenta alle norme igienico-sanitarie nell'alimentazione. L'unico problema per le donne in gravidanza è l'impiego dello iodio per il trattamento dell'acqua. L'uso di farmaci e di antisettici topici contenenti iodio è stato associato a casi di ipotiroidismo congenito. Benché la bassa concentrazione di iodio indicata per la disinfezione dell'acqua risulti probabilmente innocua, il consumo ripetuto di acqua iodata potrebbe portare il nascituro al rischio di ipotiroidismo congenito. L'acqua bollita è più sicura. È consigliata la vaccinazione contro il virus dell'epatite A ed il tifo, utilizzando i preparati inattivati. L'immunizzazione è generalmente considerata sicura. I vaccini uccisi contro il colera presentano qualche protezione crociata contro la diarrea del viaggiatore, ma non sono stati testati nelle donne gravide. In caso di diarrea è necessario somministrare quantità abbondanti di reidratanti orali per garantire un'adeguata circolazione ematica a livello placentare. Dopo che la fase iniziale di reidratazione è completata, è necessario somministrare una soluzione di mantenimento a bassa concentrazione salina, per evitare la ritenzione idrica. Il trattamento farmacologico della diarrea risulta molto difficile per il rischio teratogeno di alcuni farmaci. In generale si raccomanda alle donne in gravidanza di evitare l'assunzione di tutti i preparati non necessari e non è

raccomandata la profilassi antibiotica. Non deve essere somministrato il bismuto subsalicilato, poiché il salicilato viene assorbito bene e potrebbero esserci effetti avversi sul feto. L'azitromicina è l'antibiotico che può essere assunto in gravidanza per l'automedicazione.

La TD negli anziani

Aspetto importante nella pratica clinica di questi ultimi anni è l'incremento del numero di ultrasessantenni e di viaggiatori con preesistenti problemi di salute che intraprendono viaggi in ogni parte del mondo. In generale l'età di per sé non è una controindicazione alla maggior parte dei viaggi e delle attività. Tuttavia, l'anziano è frequentemente soggetto a malattie croniche, come ipertensione arteriosa e diabete mellito, che rappresentano un rischio aumentato per la malattia diarroica. L'anziano, di fatto, presenta un minor rischio di sviluppare la diarrea del viaggiatore rispetto ad un soggetto giovane. In una coorte di 1.469 viaggiatori il tasso più elevato di diarrea è stato nel gruppo di età tra 15 e 34 anni (EVANS *et al.*, 2001). Uno studio sui turisti a Parigi ha evidenziato che in un ambulatorio di pronto soccorso il numero dei soggetti ultrasessantenni con problemi gastro-intestinali è pari alla metà del gruppo tra i 20 e i 39 anni di età (FISCH *et al.*, 1998). Due studi multicentrici sulla diarrea del viaggiatore hanno riportato gli stessi risultati su soggetti che si sono recati in un caso in Jamaica, Kenya, India e Brasile, ed in un altro caso nel sud della Turchia (STEFFEN, 1998; OKSANEN *et al.*, 1990). La bassa incidenza nei soggetti anziani potrebbe essere legata ad un maggior numero di esposizioni agli agenti patogeni nel corso della vita con conseguente sviluppo di immunità, ad una maggiore attenzione alle norme alimentari e alla possibilità di alloggiare in alberghi di livello superiore, in cui esiste un particolare controllo delle forniture alimentari. D'altro canto il decremento dell'acidità gastrica con l'età, può far sì che anche un basso inoculo di un potenziale patogeno possa dar luogo ad una diarrea. Le importanti conseguenze della diarrea sono spesso più gravi nell'anziano per una maggiore suscettibilità alla disidratazione e allo squilibrio idroelettrolitico. Ciò è accentuato anche dalla ridotta funzionalità renale e da una minore sensazione della sete. La disidratazione può aumentare gli effetti del colpo di calore, a cui gli anziani sono più esposti. Il viaggiatore anziano è inoltre spesso affetto da condizioni sanitarie di base, che possono essere peggiorate dalla disidratazione, dal cambiamento dell'introito calorico (dovuto alla nausea) e dalla febbre. I farmaci assunti di routine per patologie come l'ipertensione possono potenziare la disidratazione (es. diuretici), diminuire la tachicardia fisiologica che insorge per l'ipovolemia (es. beta-bloccanti), oppure predisporre all'insufficienza renale per il deficit volumetrico (es. ACE-inibitori). In generale i microrganismi responsabili della diarrea nell'anziano non sono significativamente diversi da quelli che infettano i

giovani adulti. Per quanto riguarda gli altri patogeni enterici molti viaggiatori anziani possono essere già immuni nei confronti dell'epatite A, per aver contratto l'infezione nell'infanzia. Tuttavia, presentano un elevato rischio di malattia grave da *Listeria monocytogenes*.

Prevenzione e trattamento. La cosa più importante da fare nella gestione della diarrea nell'anziano è impedire una grave disidratazione e le sue conseguenze. La reidratazione con i preparati orali deve essere iniziata immediatamente e, se tale intervento risulta inefficace, è necessaria la idratazione per via venosa. Se la diarrea è molto grave o persiste per più di 2 giorni malgrado l'autotrattamento, si devono valutare la funzionalità renale e l'equilibrio elettrolitico. I farmaci come la loperamide devono essere somministrati con particolare cautela per la possibile insorgenza di ileo paralitico. La ricerca microbiologica è la medesima di quella utilizzata in altri adulti (coprocultura, esame coproparassitologico, ricerca della tossina del *C. difficile*). Tuttavia nella popolazione anziana devono essere tenute in particolare considerazione anche cause non-infettive, come neoplasie o patologie infiammatorie intestinali. Gli antibiotici per l'autotrattamento sono gli stessi consigliati per gli altri adulti, benché occorra prestare attenzione alle possibili interazioni tra farmaci e ad effetti collaterali prevalenti nella popolazione anziana (come ad es. le rotture tendinee da fluorochinoloni). È importante raccomandare agli anziani la scelta di cibi e bevande sicure, di avere con sé un kit di farmaci e le istruzioni per l'utilizzo delle soluzioni reidratanti orali e per l'autotrattamento. È opportuno, inoltre, che abbiano un'assicurazione sanitaria e che si rivolgano rapidamente ad un centro di cura qualificato qualora l'autotrattamento non risultasse sufficiente.

CONCLUSIONI

In sintesi, a tutti i viaggiatori a rischio di TD dovrebbe essere spiegato che (SHLIM, 2004):

- 1) la comparsa improvvisa di una diarrea associata ad altri disturbi è da imputare in prima battuta a batteri; essa può essere gestita con sole misure di supporto (reidratazione e dieta adeguata) se in forma lieve, oppure può essere trattata con antibiotici (rifaximina per 3 giorni, oppure fluorochinolone o azitromicina per 1-3 giorni) ma solo se associata a segni clinici significativi;
- 2) se si incorre in un secondo attacco di diarrea acuta, dopo averne completamente curato un primo, si può utilizzare lo stesso antibiotico della prima volta e alle stesse dosi, poiché è quasi certamente una nuova forma batterica;
- 3) la comparsa graduale di una diarrea non particolarmente problematica, ma prolungata, è di solito imputabile a protozoi, per i quali, specie in caso di viaggio particolarmente lungo (> 1 mese) o in aree remote, può essere consigliata terapia empirica con metronidazolo (o tinidazolo);

4) le regole generali per l'autotrattamento valgono fintanto che ci si trova nella condizione di dover fronteggiare un attacco acuto di diarrea durante un viaggio in Paesi nei quali l'accesso alle strutture sanitarie non offra adeguate sicurezze. Se, viceversa, i disturbi intestinali si manifestano dopo il rientro in patria, è controindicato qualsiasi autotrattamento, ma è opportuno rivolgersi ad un Centro Medico (meglio se specializzato) per effettuare il più appropriato iter diagnostico al fine di stabilire la terapia più mirata.

BIBLIOGRAFIA

- ADACHI J.A., ERICSSON C.D., JIANG Z.-D., DuPONT M.W., MARTINEZ-SANDOVAL F., KNIRSCH C., DuPONT H.L. (2003). Azithromycin found to be comparable to levofloxacin for the treatment of US travelers with acute diarrhea acquired in Mexico. *Clinical Infectious Diseases*, **37**: 1165-71.
- ANSDELL V.E. (2004). Food-borne illness. In: *Travel Medicine*. J.S. Keystone, P.E. Kozarsky, D.O. Freedman, H.D. Nothdurft and B.A. Connor (Eds.). Mosby, pp. 443-51.
- ANSDELL V.E., ERICSSON C.D. (1999). Prevention and empiric treatment of travelers' diarrhea. *Medical Clinics of North America*, **83**: 945-73.
- BACKER H. (2002). Water disinfection for international and wilderness travelers. *Clinical Infectious Diseases*, **34**: 355-64.
- BERN C., HERWALDT B., KOZARSKY P., LUBY S., MAGUIRE J. (2003). Travelers' diarrhea. In: *Health Information for International Travel 2003-2004*. P.M. Arguin, A.W. Navin, P.E. Kozarsky and M.S. Cetron (Eds.). Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention ("The CDC Yellow Book"), pp. 184-91.
- BONANNI P., BECHINI A., BOCCALINI S., PESAVENTO G., SILEI SECCHINI T., INNOCENTI B. (2004). Atti del 41° congresso nazionale SITI, Genova 20-23 ottobre 2004. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, **45**: 90.
- BOUCKENOOGHE A., KASS B. (2003). General principles in self-treating travelers' diarrhea abroad. In: *Travelers' Diarrhea*. C.D. Ericsson, H.L. DuPont and R. Steffen (Eds.). Decker, pp. 200-16.
- BREWSTER S.J., TAYLOR D.N. (2004). Epidemiology of travelers' diarrhea. In: *Travel Medicine*. J.S. Keystone, P.E. Kozarsky, D.O. Freedman, H.D. Nothdurft and B.A. Connor (Eds.). Mosby, pp. 175-84.
- CASTELLI F., PATRONI A. (2000). The HIV-infected traveler. *Clinical Infectious Diseases*, **31**: 1403-8.
- CASTELLI F., SALERI N., MANFRIN M., DE IACO G., CAROSI G. (2004). Attualità e nuove frontiere in tema di vaccinazione anticolerica per il viaggiatore

- internazionale. I vaccini anticolerici orali. *Giornale Italiano di Malattie Infettive*, **10**: 116-21.
- CHIN J. (2000). *Manuale per il controllo delle malattie trasmissibili. Rapporto Ufficiale dell'American Public Health Association* (17^a ed.). DEA Editrice, pp. 468-9.
- CHINH N.T., PARRY C.M., LY N.T., HA H.D., THONG M.X., DIEP T.S., WAIN J., WHITE N.J., FARRAR J.J. (2000). A randomized controlled comparison of azithromycin and ofloxacin for treatment of multidrug-resistant nalidixic acid-resistant enteric fever. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **44**: 1855-9.
- D'SOUZA A.L., RAJKUMAR C., COOKE J., BULPITT C.J. (2002). Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *British Medical Journal*, **324**: 1361.
- DuPONT H.L. (1997). *Lactobacillus* GG in prevention of travelers' diarrhea: an encouraging first step. *Journal of Travel Medicine*, **4**: 1-2.
- DuPONT H.L. (2001). Treatment of travelers' diarrhea. *Journal of Travel Medicine*, **8** (suppl.2): S31-3.
- DuPONT H.L., ERICSSON C.D., JOHNSON P.C., BITSURA J.A., DuPONT M.W., DE LA CABADA F.J. (1987). Prevention of travelers' diarrhea by the tablet formulation of bismuth subsalicylate. *Journal of the American Medical Association*, **257**: 1347-50.
- DuPONT H.L., ERICSSON C.D., MATHEWSON J.J. (1998). Rifaximin: a nonabsorbed Antimicrobial in the therapy of travelers' diarrhea. *Digestion*, **59**: 708-14.
- DuPONT H.L., JIANG Z.-D., ERICSSON C.D., ADACHI J.A., MATHEWSON J.J., DuPONT M.W., PALAZZINI E., RIOPEL L.M., ASHLEY D., MARTINEZ-SANDOVAL F. (2001). Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Clinical Infectious Diseases*, **33**: 1807-15.
- DuPONT H.L., ERICSSON C.D., MATHEWSON J.J., DuPONT M.W. (1992). Five versus three days of ofloxacin therapy for travelers' diarrhea: a placebo-controlled study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **36**: 87-91.
- DuPONT H.L., ERICSSON C.D., MATHEWSON J.J., MARANI S., KNELLWOLF-COUSIN A.L., MARTINEZ-SANDOVAL F.G. (1993). Zaldaride maleate, an intestinal calmodulin inhibitor, in the therapy of travelers' diarrhea. *Gastroenterology*, **104**: 709-15.
- DuPONT H.L., ERICSSON C.D., STEFFEN R. (2003). Historical perspective of travelers' diarrhea. In: *Travelers' Diarrhea*. C.D. Ericsson, H.L. DuPont and R. Steffen (Eds.). Decker, pp. 1-7.
- DuPONT H.L., MATTILA L. (2003). Antimicrobial treatment: an algorithmic approach. In: *Travelers' Diarrhea*. C.D. Ericsson, H.L. DuPont and R. Steffen (Eds.). Decker, pp. 227-37.
- EMEA. Dukoral. Available at: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/dukoral/H-476-Pl-fr.pdf>.
- ERICSSON C.D. (1998). Travelers' diarrhea: epidemiology, prevention, and self-treatment. *Infectious Disease Clinics of North America*, **12**: 285-303.
- ERICSSON C.D., DuPONT H.L., MATHEWSON J.J. (1997). Single dose ofloxacin plus loperamide compared with single dose or three days of ofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea. *Journal of Travel Medicine*, **4**: 3-7.
- ERICSSON C.D., DuPONT H.L., MATHEWSON J.J. (2001). Optimal dosing of ofloxacin with loperamide in the treatment of non-dysenteric travelers' diarrhea. *Journal of Travel Medicine*, **8**: 19-25.
- ERICSSON C.D., KOLLARITSCH H. (2003). Prophylactic use of drugs. In: *Travelers' Diarrhea*. C.D. Ericsson, H.L. DuPont and R. Steffen (Eds.). Decker, pp. 160-74.
- ERICSSON C.D., MATTILA L. (2001). Prevention of travelers' diarrhea: risk avoidance and chemoprophylaxis. In: *Textbook of Travel Medicine and Health*. H.L. DuPont and R. Steffen (Eds.). Decker, pp. 159-64.
- EVANS M.R., SHICKLE D., MORGAN M.Z. (2001). Travel illness in British package holiday tourists: prospective cohort study. *Journal of Infections*, **43**: 140-7.
- FARTHING M. (2000). Travellers' diarrhoea. In: *Travel Medicine and Migrant Health*. C. Lockie, E. Walker, L. Calvert, J. Cossar, R. Knill-Jones and F. Raeside (Eds.). Churchill Livingstone, pp. 273-88.
- FISCH A., PRAZUCK T., SEMAILLE C., HALIOUA B., BURCOMBE A., PAPON B., ESPINOZA R., GALLICHON W., JUEL J.Y., MICHEL A., JANNIERE D., BENOIST V., LAFAX C. (1998). Emergency consultations of foreign tourists in Paris in the month of August. 5 years of prospective surveillance (1992-1996) (in French). *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique*, **91**: 461-3.
- GOLDFINGER S.E. (1992). Stipsi e diarrea. In: *Harrison - Principi di Medicina Interna*. (12^a ed.). J.D. Wilson, E. Braunwald, K.J. Isselbacher, R.G. Petersdorf, J.B. Martin, A.S. Fauci and R.K. Root (Eds.). McGraw-Hill, pp. 344-8.
- GREENOUGH W.B. (2004). The human, societal, and scientific legacy of cholera. *Journal of Clinical Investigation*, **113**: 334-9.
- GYR N., KAUFMANN G., KOZARSKY P.E. (2003). Clinical features and syndromes. In: *Travelers' Diarrhea*. C.D. Ericsson, H.L. DuPont and R. Steffen (Eds.). Decker, pp. 134-46.

- HAKANEN A., KOTILAINEN P., HUOVINEN P., HELENIOUS H., SIITONEN A. (2001). Reduced fluoroquinolone susceptibility in *Salmonella enterica* serotypes in travelers returning from Southeast Asia. *Emerging Infectious Diseases*, **7**: 996-1003.
- HECK J.E., STANECK J.L., COHEN M.B., WECKBACH L.S., GIANNELLA R.A., HAWKINS J., TOSIELLO R. (1994). Prevention of travelers' diarrhea: ciprofloxacin versus trimethoprim/sulfamethoxazole in adult volunteers working in Latin America and the Caribbean. *Journal of Travel Medicine*, **1**: 136-42.
- HILTON E. (1997). *Lactobacillus GG* in prevention of travelers' diarrhea. *Journal of Travel Medicine*, **4**: 41-3.
- HIRSCHHORN N., NALIN D.R., CASH R.A., GREENOUGH W.B.III. (2002). Formulation of oral rehydration solution. *Lancet*, **360**: 340-1.
- HOGE C.W., GAMBEL J.M., SRIJAN A., PITARANGSI C., ECHEVERRIA P. (1998). Trends in antibiotic resistance among diarrheal pathogens isolated in Thailand over 15 years. *Clinical Infectious Diseases*, **26**: 341-5.
- HUANG D.B., AWASTHI M., LE B.-M., LEVE M.E., DuPONT M.W., DuPONT H.L., ERICSSON C.D. (2004a). The role of diet in the treatment of travelers' diarrhea: a pilot study. *Clinical Infectious Diseases*, **39**: 468-71.
- HUANG D.B., OKHUYSEN P.C., JIANG Z.-D., DuPONT H.L. (2004). Enteroaggregative *Escherichia coli*: an emerging enteric pathogen. *American Journal of Gastroenterology*, **99**: 383-9.
- JURANEK D., LUBY S., MAGUIRE J., MINTZ E. (2003). Risks from food and drink. In: *Health Information for International Travel 2003-2004*. P.M. Arguin, A.W. Navin, P.E. Kozarsky and M.S. Cetron (Eds.). Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention ("The CDC Yellow Book"), pp. 180-4.
- KAPER J.B., MORRIS J.G. Jr, LEVINE M.M. (1995). Cholera. *Clinical Microbiology Reviews*, **8**: 48-86.
- KUSCHNER R.A., TROFA A.F., THOMAS R.J., HOGE C.W., PITARANGSI C., AMATO S., OLAFSON R.P., ECHEVERRIA P., SADOFF J.C., TAYLOR D.N. (1995). Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter* enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. *Clinical Infectious Diseases*, **21**: 536-41.
- LEVINE M.M. (2001). Typhoid fever vaccines. In: *Vaccines*. S.A. Plotkin and W.A. Orenstein (Eds.). Saunders, pp. 781-814.
- LÖSCHER T., CONNOR B.A. (2004). Clinical presentation and treatment of travelers' diarrhea. In: *Travel Medicine*. J.S. Keystone, P.E. Kozarsky, D.O. Freedman, H.D. Nothdurft and B.A. Connor (Eds.). Mosby, pp.191-9.
- LUBY S., MINTZ E. (2003). Cholera. In: *Health Information for International Travel 2003-2004*. P.M. Arguin, A.W. Navin, P.E. Kozarsky and M.S. Cetron (Eds.). Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention ("The CDC Yellow Book"), pp. 51-2.
- MEURIS B. (1995). Observational study of travelers' diarrhea. *Journal of Travel Medicine*, **2**: 11-5.
- MILLS D., WINGATE D.L. (2003). Nonspecific treatment: diet, oral rehydration therapy, symptomatic drugs. In: *Travelers' Diarrhea*. C.D. Ericsson, H.L. DuPont and R. Steffen (Eds.). Decker, pp. 217-26.
- MURPHY G.S., PETRUCCELLI B.P., KOLLARITSCH H., TAYLOR D.N. (2001). Treatment of travelers' diarrhea. In: *Textbook of Travel Medicine and Health*. H.L. DuPont and R. Steffen (Eds.). Decker, pp. 165-76.
- OBERHELMAN R.A., McLELLAN S.L.F., BEHRENS R.H. Special hosts: children, pregnant women, immunocompromised patients, the elderly. In: *Travelers' Diarrhea*. C.D. Ericsson, H.L. DuPont and R. Steffen (Eds.). Decker, pp. 240-57.
- OKHUYSEN P.C., DuPONT H.L., ERICSSON C.D., MARANI S., MARTINEZ-SANDOVAL F.G., OLESEN M.A., RAVELLI G.P. (1995). Zaldaride maleate (a new calmodulin antagonist) versus loperamide in the treatment of travelers' diarrhea: randomised, placebo-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, **21**: 341-4.
- OKSANEN P.J., SALMINEN S., SAXELIN M., HAMALAINEN P., IHANTOLA-VORMISTO A., MUURASNIEMI-ISOVHITA L., NIKKARI S., OKSANEN T., PORSTI I., SALMINEN E. *et al.* (1990). Prevention of travelers' diarrhoea by *Lactobacillus GG*. *Annals of Medicine*, **22** (1): 53-6.
- OSTROSKY-ZEICHNER L., ERICSSON C.D. (2001). Travelers' diarrhea. In: *Principles and Practice of Travel Medicine*. J.N. Zuckerman (Ed.). Wiley, pp.153-63.
- OSTROSKY-ZEICHNER L., ERICSSON C.D. (2004). Prevention of travelers' diarrhea. In: *Travel Medicine*. J.S. Keystone, P.E. Kozarsky, D.O. Freedman, H.D. Nothdurft and B.A. Connor (Eds.). Mosby, pp.185-9.
- PELTOLA H., GORBACH S.L. (2001). Travelers' diarrhea. Epidemiology and clinical aspects. In: *Textbook of Travel Medicine and Health*. H.L. DuPont and R. Steffen (Eds.). Decker, pp. 151-9.
- RADEMAKER C.M., HOEPELMAN I.M., WOLFHAGEN M.J., BEUMER H., ROZENBERG-ARSKA M., VERHOEF J. (1989). Results of a double-blind placebo-controlled study using ciprofloxacin for prevention of travelers' diarrhea. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **8**: 690-4.

- RED BOOK (2003) (5^a ed.). Pacini, pp. 445-6.
- REVES R., BASS P., DuPONT H.L., SULLIVAN P., MENDIOLA J. (1983). Failure to demonstrate effectiveness of an anticholinergic drug in the symptomatic treatment of acute travelers' diarrhea. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **5**: 223-7.
- SAAVEDRA J. (2000). Probiotics and infectious diarrhea. *American Journal of Gastroenterology*, **95** (suppl.1): S16-8.
- SACK R.B., RAHMAN M., YUNUS M., KHAN E.H. (1997). Antimicrobial resistance in organisms causing diarrheal disease. *Clinical Infectious Diseases*, **24** (suppl.1): S102-5.
- SAENZ Y., ZARAZAGA M., LANTERO M., GASTANARES M.J., BAQUERO F., TORRES C. (2000). Antibiotic resistance in *Campylobacter* strains isolated from animals, foods, and humans in Spain in 1997-1998. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **44**: 267-71.
- SALAM I., KATELARIS P., LEIGH-SMITH S., FARTHING M.J.G. (1994). Randomized trial of single-dose ciprofloxacin for travelers' diarrhoea. *Lancet*, **344**: 1537-9.
- SCHILLER L.R. (1995). Anti-diarrhoeal pharmacology and therapeutics (review). *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, **9**: 87-106.
- SCOTT D.A., HABERBERGER R.L., THORNTON S.A., HYAMS K.C. (1990). Norfloxacin for the prophylaxis of travelers' diarrhea in U.S. military personnel. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **42**: 160-4.
- SHLIM D.R. (2004). Self-diagnosis and treatment of travelers' diarrhea. In: *Travel Medicine*. J.S. Keystone, P.E. Kozarsky, D.O. Freedman, H.D. Nothdurft and B.A. Connor (Eds.). Mosby, pp.201-4.
- SORO O., PESCE A., RAGGI M., DEBBIA E.A., SCHITO G.C. (1997). Selection of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* does not occur in the presence of low concentrations of rifaximin. *Clinical Microbiology & Infection*, **3**: 147-51.
- STEFFEN R. (1998). La turista: acquisitions et leçons tirees d'enquetes recentes (in French). *Bulletin de la Societé de Pathologie Exotique*, **91**: 450-1.
- STEFFEN R., ACAR J., WALKER E., ZUCKERMANN J. (2003). Cholera: assessing the risk of travellers and identifying protection. *Travel Medicine and Infectious Diseases*, **1**: 80-8.
- STEFFEN R., DuPONT H.L., WILDER-SMITH A. (2003a). Intoxications. In: *Manual of Travel Medicine and Health*. R. Steffen, H.L. DuPont and A. Wilder-Smith (Eds.). Decker, pp. 44-5.
- STEFFEN R., SACK R.B. (2003). Epidemiology. In: *Travelers' Diarrhea*. C.D. Ericsson, H.L. DuPont and R. Steffen (Eds.). Decker, pp. 112-23.
- STEFFEN R., SACK D.A., RIOPEL L., JIANG Z-D., STURCHLER M., ERICSSON C.D., LOWE B., WAIYAKI P., WHITE M., DuPONT H.L. (2003b). Therapy of travelers' diarrhea with rifaximin on various continents. *American Journal of Gastroenterology*, **98**: 1073-78.
- SZAJEWSKA H., KOTOWSKA M., MRUKOWICZ J.Z., ARMANSKA M., MIKOLAJCZYK W. (2001). Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *Journal of Pediatrics*, **138**: 361-5.
- THOMAS M.R., LITIN S.C., OSMON D.R. CORR A.P., WEAVER A.L., LOHSE C.M. (2001). Lack of effect of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated diarrhea: a randomised, placebo-controlled trial. *Mayo Clinic Proceedings*, **76**: 883-9.
- THOMPSON M.J., JONG E.C. (2003). Traveler's diarrhea: prevention and self-treatment. In: *The Travel and Tropical Medicine Manual*. E.C. Jong and R. McMullen (Eds.). Saunders, pp. 75-86.
- VAN HERCK K., CASTELLI F., ZUCKERMANN J., NOTHDURFT H., VAN DAMME P., DAHLGREN A., GARGALIANOS P., LOPÉZ-VÉLEZ R., OVERBOSCH D., CAUMES E., WALKER E., GISLER S., STEFFEN R. (2004). Knowledge, attitudes and practices in travel-related infectious diseases: the European airport survey. *Journal of Travel Medicine*, **11**: 3-8.
- VILA J., VARGAS M., RUIZ J., CORACHAN M., JIMENEZ DE ANTA M.T., GASCON J. (2000). Quinolone resistance in enterotoxigenic *Escherichia coli* causing diarrhea in travelers to India in comparison with other geographical areas. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **44**: 1731-3.
- WISTROM J., NORRBY S.R., BURMAN L.G., LUNDHOLM R., JELLHEDEN B., ENGLUND G. (1987). Norfloxacin versus placebo for prophylaxis against travelers' diarrhea. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **20**: 563-74.
- WISTROM J., JERTBORN M., HEDSTROM S.A., ALESTIG K., ENGLUND G., JELLHEDEN B., NORRBY S.R. (1989). Short-term self-treatment of travelers' diarrhoea with norfloxacin: a placebo-controlled study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **23**: 905-13.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2001). WHO position paper on cholera vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, **76**: 107-12.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2002). *New formula for oral rehydration salts will save millions of lives: number of deaths and severity of illness will be reduced*. Available at: <http://www.who.int/inf/en/pr-2002-35.html>.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2004). *International Travel Health*. Available at: <http://www.who.int/ith/preface.html>.