

## La diarrea del viaggiatore

Ogni anno decine di milioni di persone, provenienti da nazioni industrializzate, visitano paesi in via di sviluppo, ponendosi a rischio di contrarre la cosiddetta "diarrea del viaggiatore". In effetti circa un terzo dei viaggiatori verso le regioni tropicali (Sud America, Sud Asia e Africa) è destinato a sviluppare diarrea. Il rischio è minore (inferiore al 15%) se le destinazioni sono i Caraibi, la Russia e la Cina.

Del tutto trascurabile la frequenza dei fenomeni diarroici per chi si sposta da zone industrializzate ad altri paesi a basso rischio o per chi, provenendo da paesi ad alto rischio, visita zone a basso rischio.

### Fattori di rischio e agenti causali

Importanti fattori di rischio sono rappresentati dalle condizioni meteorologiche (la stagione delle piogge favorisce le infezioni batteriche, il clima secco le infezioni di origine virale) e le condizioni igieniche in cui si soggiorna (ad esempio il campeggio è maggiormente a rischio del soggiorno in hotel). Le caratteristiche del soggetto che viaggia sono pure determinanti: i giovani e gli individui geneticamente predisposti sono maggiormente esposti, così come coloro che sono in trattamento con inibitori di pompa protonica (PPI) e che non assumono, durante il soggiorno nelle regioni a rischio, le necessarie attenzioni nel consumare cibi pericolosi (ad esempio frutta e verdura) e acqua o altri liquidi potenzialmente contaminati.

Al contrario, chi è abituato a compiere frequenti viaggi nelle zone a rischio risulta meno esposto alla possibilità di contrarre infezioni enteriche.

Rimane a tutt'oggi frustrante l'impossibilità di ricondurre la diarrea del viaggiatore a un agente patogeno univoco. Gli agenti causali variano a seconda della zona geografica, ma, anche nell'ambito della stessa regione, risultano essere discretamente variabili (Tab. I).

I ceppi enterotossigeni di *Escherichia coli* costituiscono i batteri coinvolti con maggior frequenza (circa 30% dei casi), seguiti da altri ceppi patogeni di *E. coli* (2-24%).

Meno frequenti le infezioni da *Shigella*,

*Salmonella*, *Campylobacter*, protozoi (*Giardia*, *Ameba*, ecc.) e virus enterici.

Tra questi ultimi vanno ricordati soprattutto i Norovirus, particolarmente associati con le forme di diarrea del viaggiatore contratte a bordo delle navi in corso di crociere in navigazione attorno a mete esotiche.

Infine va ricordato che in più di un terzo dei casi non è possibile identificare un agente eziologico preciso.

### Aspetti clinici

La diarrea del viaggiatore può insorgere, a seconda della durata della permanen-

### TABELLA I

Principali agenti causali nella diarrea del viaggiatore (in percentuale).

Patogeno	America Latina	Africa	Asia meridionale
ETEC*	34	31	31
EAEC*	2	2	16
<i>Shigella</i>	7	9	8
<i>Salmonella</i>	4	6	7
<i>Campylobacter</i>	3	5	8
Altri batteri	2	6	8
Norovirus	17	13	?
Protozoi	3	3	9
Indefinito	49	45	39

\*ETEC: *E. coli* enterotossigenico; \*\*EAEC: *E. coli* enteroaggregante.

za all'estero e dell'agente causale, già nel corso del soggiorno o immediatamente dopo il ritorno a casa.

Accanto all'elevata frequenza delle scari-che di feci non formate o liquide (minimo tre volte al giorno) coesistono i segni di un'infezione gastroenterica: nausea e vomito, febbre, dolori addominali, tenesmo e urgenza alla defecazione. La durata minima dei fenomeni è di 24 ore, la media è di 3-4 giorni, ma in alcuni casi i disturbi, seppure in forma attenuata, possono persistere per settimane.

In circa il 5-10% dei casi il quadro clinico tende a cronicizzarsi (cosiddetto "colon irritabile post-infettivo"). Ciò avviene con maggior frequenza nei soggetti di sesso femminile, in età giovanile, negli individui con segni pregressi di stati ansiosi e/o depressivi, e laddove l'agente eziologico era un *Campylobacter*.

## Prevenzione

Come già accennato, le prime e più semplici misure preventive consistono nell'astenersi dal consumare frutta, specie non sbucciata, verdura non cotta, acqua non in bottiglia, bevande servite con ghiaccio (che può essere prodotto con acqua contaminata). Per sintetizzare le raccomandazioni igieniche in tal senso è stata coniata la nota frase "Boil it, cook it, peel it or forget it" ("Bollila, cuocila, sbucciala o lasciala perdere").

Tali accorgimenti possono tuttavia non essere del tutto praticabili o rivelarsi insufficienti.

La prevenzione della diarrea del viaggiatore tramite antibiotici (chemioprolifassi) è stata suggerita in passato (anni '70 e '80), quando venivano utilizzate le tetraciclina e soprattutto i fluorochinoloni. Successivamente tale pratica è stata vivamente sconsigliata per il rischio di effetti collaterali, di favorire infezioni da *Candida albicans* o *Clostridium difficile* o di generare resistenze batteriche. Solo nei soggetti immunodepressi o affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali la profilassi antibiotica con fluorochinoloni può essere tuttora consigliabile, diversamente sembra preferibile l'impiego del bismuto sottosalicilato (in USA) o di probiotici quali *Lactobacilli* e *Saccharomyces boulardii*,

## TABELLA II

### Trattamento antibiotico della diarrea del viaggiatore.

Farmaco	Dose	Giorni terapia
Ciprofloxacina	500 mg × 2	1-3
Levofloxacina	500 mg una sola volta	1-3
Norfloxacina	400 mg × 2	1-3
Azitromicina	500 mg una sola volta	3
	oppure	
	1000 mg una sola volta	1
Rifaximina	200 mg × 3	3

innocui ma di efficacia limitata in questa specifica indicazione.

Si è invece affermato l'utilizzo (approvato dalla *Food and Drug Administration*) della rifaximina alfa-polimorfo, antibiotico non assorbibile e quindi ben tollerato, la cui efficacia nel proteggere i cittadini statunitensi in viaggio in Messico è stata dimostrata nel corso di due ampi studi clinici controllati. Alla dose preferenziale di 600 mg/die, rifaximina è efficace, in circa il 60-70% dei casi, nel prevenire la comparsa della diarrea del viaggiatore, dato superiore al placebo in misura altamente significativa.

Ancora controversa l'utilità della somministrazione di vaccini, per altro limitati a prevenire la diarrea del viaggiatore provocata dai soli ceppi di *E. coli* produttori di enterotossine.

Gli studi che hanno utilizzato subunità di tossina colerica somministrate per via orale hanno fornito risultati inconcludenti e, generalmente, mediocri. Apparentemente più valido un vaccino che somministra enterotossina del *coli* per via transcutanea, ma i dati raccolti sono ancora insufficienti per un giudizio definitivo di efficacia.

## Trattamento

Il tipo di trattamento da instaurare dipende sostanzialmente dalla gravità del quadro clinico.

Nelle forme lievi è sufficiente provvedere alla reidratazione dei pazienti, diversamente occorre ricorrere alla terapia antibiotica.

In molti casi una singola dose giornaliera di un chinolonico (ad esempio ciprofloxa-

cina 750 mg o levofloxacina 500 mg) o di azitromicina (500-1000 mg) per tre giorni consecutivi oppure rifaximina alfa-polimorfo 200 mg × 3, sempre per tre giorni, possono determinare entro 20-36 ore la risoluzione pressoché totale del quadro clinico.

In zone come l'India e la Thailandia, ad alta prevalenza di *Campylobacter* resistente ai fluorochinoloni, a questi va preferita l'azitromicina.

La rifaximina alfa-polimorfo, in virtù della sua buona tollerabilità e la scarsissima tendenza a indurre resistenze batteriche, costituisce una valida alternativa agli antibiotici ad azione sistemica. Una recente metanalisi ha confermato che il farmaco è significativamente più efficace del placebo e almeno altrettanto efficace della ciprofloxacina nel ridurre la durata della malattia in pazienti con diarrea del viaggiatore di origine indeterminata o da *E. coli*.

Rifaximina alfa-polimorfo è risultata più efficace anche nei confronti di loperamide. Peraltro va osservato che l'impiego di loperamide come antidiarroico è consigliabile solo in associazione a una terapia antibiotica in quanto il suo effetto inibitorio sulla peristalsi intestinale e quindi sull'azione di *clearing* che la diarrea stessa esercita nei confronti dell'agente infettivo, può paradossalmente favorire il prolungamento della durata della malattia.

## Conclusioni

La diarrea del viaggiatore continua a costituire un problema sanitario importante poi-

ché, pur trattandosi di una forma morbosa in genere benigna, provoca effetti negativi sotto forma di giorni di lavoro perduti e giorni di vacanze rovinati.

Il continuo aumento dei viaggi internazionali per affari o per turismo fa prevedere un ulteriore incremento della morbilità nei prossimi anni.

La prevenzione si basa sulle indispensabili, ma talora insufficienti, misure igieniche e

l'eventuale somministrazione profilattica di rifaximina alfa-polimorfo.

Il trattamento, oltre la necessaria reidratazione e l'eventuale, cauto impiego della loperamide, si basa sulla somministrazione di fluorochinoloni o azitromicina, antibiotici verso i quali è da prevedere però nei prossimi anni un aumento delle resistenze, o della rifaximina alfa-polimorfo, ugualmente efficace e decisamente meglio tollerata.

### Bibliografia di riferimento

Al-Abri SS, Breeching NJ, Nye FJ. *Travellers' diarrhoea*. Lancet Infect Dis 2005;5:349-60.

De la Cabala Bauche J, Du Pont HL. *New developments in traveler's diarrhea*. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;7:88-95.

Du Pont HL. *Systematic review: prevention and treatment of travellers' diarrhoea*. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:741-51.

Ericsson CD. *Travellers' diarrhoea*. Int J Antimicrob Agents 2003;21:116-24.

Layer P, Andresen V. *Review article: rifaximin, a minimally absorbed oral antibacterial, for the treatment of travellers' diarrhoea*. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:1155-64.

Martinez-Sandoval F, Ericsson CD, Jiang ZD, et al. *Prevention of travelers' diarrhea with rifaximin in US travelers to Mexico*. J Travel Med 2010;17:111-7.

Shah N, Du Pont HL, Ramsey DJ. *Global etiology of travelers' diarrhea: systematic review from 1973 to the present*. Am J Trop Med Hyg 2009;80:609-14.

Shlim DR. *Looking for evidence that personal hygiene precautions prevent travelers' diarrhea*. Clin Infect Dis 2005;41(Suppl 8):S531-5.

Spiller RC. *Role of infection in irritable bowel syndrome*. J Gastroenterol 2007;42:41-7.

Steffen R, Tornieporth N, Clemens SA, et al. *Epidemiology of travelers' diarrhea: details of a global survey*. J Travel Med 2004;11:231-7.

### Messaggi chiave

1. La diarrea del viaggiatore continua a costituire un problema clinico importante e va sempre sospettata nei pazienti di ritorno da viaggi in zone a rischio
2. L'unico antibiotico riconosciuto dalla FDA per la diarrea del viaggiatore è la rifaximina alfa-polimorfo
3. Il trattamento delle forme lievi è puramente conservativo (reidratazione), evitando la somministrazione di loperamide
4. Nelle forme più severe è indicato un ciclo terapeutico, usualmente della durata di tre giorni, con antibiotici (fluorochinoloni o azitromicina o – meglio tollerata – rifaximina alfa-polimorfo)