

## Diarrea del viaggiatore: un'entità clinica da non sottovalutare

Ogni anno sono circa 70 milioni i viaggiatori in partenza dai paesi occidentali che si recano in paesi della fascia intertropicale del globo. Tali viaggiatori sono esposti a numerosi rischi sanitari, in particolare di natura infettivologica, tra cui certamente la sindrome diarroica definita diarrea del viaggiatore (*travelers' diarrhea*, TD) è tra le più frequenti se non la più frequente in assoluto. La TD acuta è definita come la presenza giornaliera di 3 o più scariche di feci non formate accompagnate da un altro segno o sintomo (febbre, crampi addominali, nausea, vomito, tenesmo e sangue nelle feci) durante o immediatamente dopo il ritorno da un viaggio<sup>1</sup>. Ai fini pratici, inoltre, la sintomatologia può essere ulteriormente distinta in lieve (fino a 3 scariche acquose/die senza sintomi/segni associati), moderata (da 4 a 10 scariche acquose/die senza sintomi/segni di accompagnamento) o grave (più di 10 scariche al giorno o qualsiasi numero di scariche se associate a febbre > 38°C e/o sangue nelle feci). Quando la sintomatologia diarroica si prolunga per oltre 14 o 30 giorni si parla più propriamente di diarrea persistente o cronica, rispettivamente. La presenza di sangue nelle feci viene indicata più correttamente come dissenteria<sup>2</sup>.

In una recentissima review pubblicata su JAMA, in cui sono stati presi in rassegna 112 articoli dei 2976 indicati dai database PubMed, Google Scholar e Cochrane Library nel periodo 2012-aprile 2014 sul tema TD, gli autori sottolineano come l'incidenza del

disturbo sia dell'ordine del 10-40% per 15 giorni di soggiorno, in funzione delle caratteristiche tanto della destinazione del viaggio quanto del viaggiatore<sup>3</sup>.

R. Steffen, D. Hill e H. DuPont, autori della review, puntualizzano che dal 12 al 46% di quanti sviluppano TD è costretto a cambiare il piano del viaggio, fino a un terzo di quelli che rientrano nel paese di origine può avere un disturbo gastrointestinale e dal 3 al 17% sviluppa una sindrome dell'intestino irritabile post-infettiva. Infine concludono raccomandando che nella visita medica prima del viaggio vengano ricordate ai viaggiatori le norme di sicurezza alimentare, oltre a consigliare di portare sempre con sé una farmacia da viaggio che includa farmaci per il trattamento della TD.

Grande attenzione ha avuto negli studi epidemiologici di questi ultimi anni il fenomeno della resistenza agli antibiotici e il ruolo dei viaggi internazionali nella diffusione di *Enterobacteriaceae* multiresistenti<sup>4</sup>.

Non vi è alcun dubbio che la globalizzazione comporti la disseminazione di batteri capaci di produrre enzimi in grado di inibire l'azione di antibiotici. Numerosi studi hanno evidenziato la presenza di colonizzazione di *Escherichia coli* capaci di produrre beta-lattamasi a largo spettro e quindi resistenza agli antibiotici beta-lattamici in percentuali significative (20-25%) di viaggiatori internazionali<sup>5-9</sup> che si erano recati in paesi a basso-medio reddito. Le destinazioni con

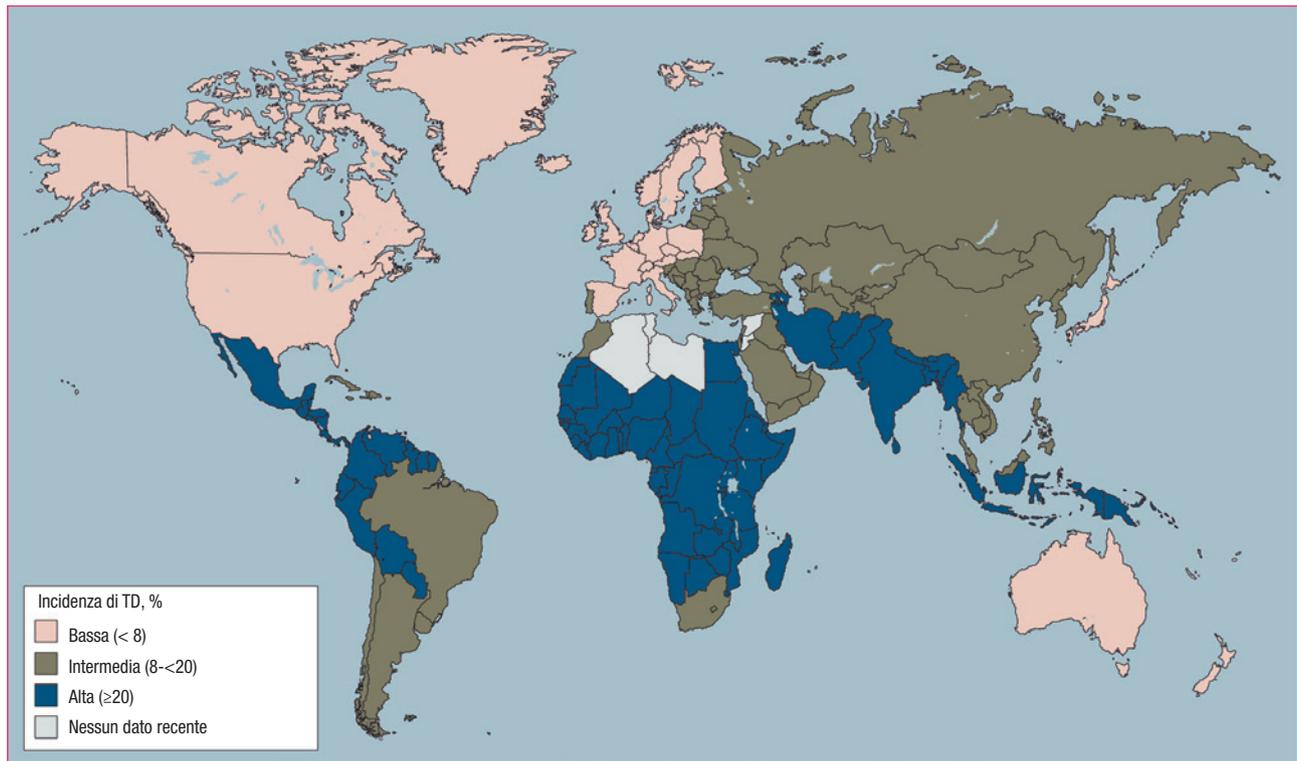
maggior rischio di colonizzazione di flora batterica resistente agli antibiotici erano in maggioranza il Subcontinente Indiano e il Sud-Est Asiatico.

Un recente studio pubblicato su *Clinical Infectious Diseases*<sup>10</sup>, condotto su 430 viaggiatori finlandesi, ha rilevato che il 21% dei viaggiatori è stato colonizzato da *Enterobacteriaceae* produttori beta-lattamasi a largo spettro (ESBL-PE). La crescita di batteri resistenti risulterebbe determinata in questo studio dalla destinazione del viaggio, dalla comparsa di TD e dall'uso di antimicrobici. In questo studio ben il 67% (288/430) dei viaggiatori ha contratto la TD, dato prevedibile considerando la provenienza scandinava. L'India e il Sud-Est Asiatico sono state le destinazioni che hanno determinato la comparsa di percentuali più alte di sviluppo di batteri resistenti ai beta-lattamici. L'uso degli antimicrobici ha determinato un significativo aumento della percentuale di viaggiatori con colonizzazione di batteri resistenti agli antibiotici beta-lattamici. Nello studio, la percentuale di casi ESBL(+) era dell'11% nel gruppo che non aveva avuto TD, né aveva usato antibiotici, del 21% nel gruppo con TD che non aveva fatto uso di antibiotici e del 37% in quello con TD che aveva fatto uso di antibiotici (Fig. 2).

Se è vero che lo studio sembra ben condotto sul piano statistico è altrettanto vero che sembra presentare alcuni aspetti non

**FIGURA 1.**

Tassi di incidenza della TD nelle 2 settimane iniziali di permanenza in varie regioni del mondo tra i visitatori residenti in paesi industrializzati, 1996-2008 (da Steffen et al., 2015, mod.)<sup>1</sup>.



molto chiari. Ad esempio, non viene specificato quale tipo di antibiotico abbiano usato i viaggiatori e per quanto tempo. Lo studio sembra inoltre essere condotto su un numero limitato di viaggiatori. Infine, la dispersione dei viaggiatori nelle varie aree geografiche e soprattutto la provenienza degli stessi sembra essere

un fattore critico, nel senso che la flora batterica degli scandinavi non può essere considerata un dato oggettivo e valido per tutti gli abitanti d'Europa e dei paesi a elevato reddito.

Gli autori concludono affermando che l'uso di antibiotici per il trattamento della TD deve essere sconsigliato per evitare la diffu-

sione di flora batterica resistente nel paese di provenienza dei viaggiatori.

Sarebbe però eticamente inaccettabile non alleviare e trattare una sintomatologia che in una significativa percentuale di viaggiatori stravolge il programma di viaggio (dal 12 al 46% di coloro che contraggono una TD, secondo la metanalisi degli studi sulla TD condotta nel 2015 da Steffen e DuPont). Queste e altre perplessità nei confronti delle conclusioni che gli autori finlandesi traggono dal loro studio sono state espresse da due dei maggiori esperti di Travel medicine, quali Brad Connor e Jack Keystone in un loro recente articolo<sup>11</sup>.

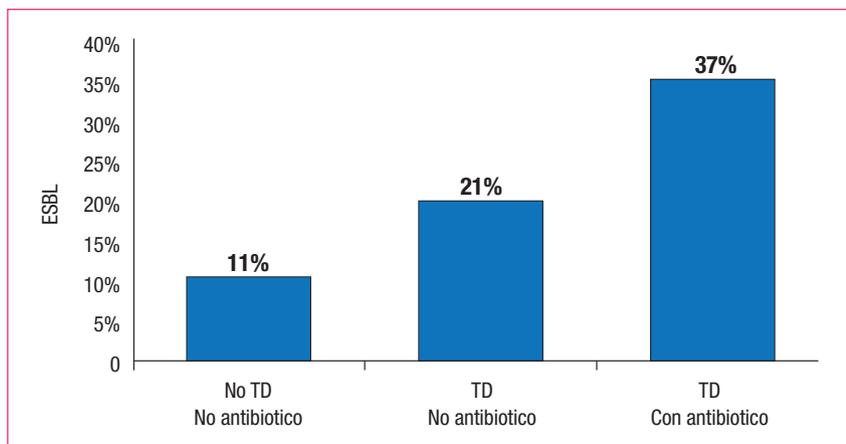
### Il ruolo del medico di medicina generale

Il ruolo del medico di medicina generale (MMG) nella prevenzione e nel trattamento della TD è molto importante.

Al viaggiatore che a lui si rivolge prima della partenza, il MMG dovrà ricordare le norme

**FIGURA 2.**

Percentuali di casi ESBL(+) (da Kantele et al., 2015, adattata)<sup>10</sup>.



di sicurezza alimentare tra cui: mangiare solo alimenti ben cotti e che siano ancora caldi, evitare il cibo che è stato tenuto a temperatura ambiente per ore. In merito al cibo dei venditori ambulanti o di spiaggia, occorre evitare gli alimenti crudi come la verdura o la frutta (a eccezione di quella che si può pelare o sbucciare personalmente)<sup>2</sup>. Molto importante è raccomandare di lavarsi spesso e bene le mani, in quanto è dimostrato che tale semplice misura di igiene personale comporti un'importante riduzione nella diffusione dei batteri antibiotico-resistenti.

Fondamentale è altresì la raccomandazione di portare con sé un antibiotico per l'auto-trattamento della diarrea, qualora ve ne sia la necessità.

Nelle forme di TD leggere/moderate, non invasive, anche alla luce dello studio finlandese, vanno evitati gli antibiotici sistemici, con particolare riferimento ai beta-lattamici, e anche i chinolonici andrebbero riservati esclusivamente alle forme invasive (sono farmaci importanti per altre patologie sistemiche e l'insorgenza sempre più segnalata di batteri resistenti dovrebbe spingerci a risparmiarne l'utilizzo).

L'antibatterico più indicato per le forme di TD leggere/moderate è senza dubbio rifaximina nella forma polimorfa alfa, perché non assorbibile, agisce solo a livello del lume intestinale ed è un farmaco sicuro ed efficace contro l'*Escherichia coli enterotossica* (ETEC), batterio responsabile dell'80% dei casi di TD. Tale peculiarità fa sì che rifaximina riduca al minimo sia il fenomeno della resistenza (assolutamente assente quella ai beta-lattamici!), sia gli eventi avversi<sup>12</sup>. La dose del farmaco deve essere di 2 cpr da 200 mg x 2 x 5 giorni.

Attiva contro microorganismi Gram+ e Gram-, aerobi e anaerobi, rifaximina polimorfo alfa è inoltre approvata negli Stati Uniti (*Food and Drug Administration*, FDA) e in molti paesi del mondo proprio per il

### Norme di sicurezza alimentare

1. Evitare cibi crudi (verdura, carne, pesce) o non adeguatamente cotti
2. Consumare i cibi cotti quando ancora bollenti, senza lasciarli raffreddare
3. Evitare derivati del latte (formaggi, creme, ecc.) di origine non sicura
4. Evitare alimenti derivati delle uova (maionese, ecc.) di origine non sicura
5. Evitare di consumare frutta che non sia possibile sbucciare personalmente
6. Evitare bevande che non siano imbottigliate
7. Rendere potabile l'acqua mediante bollitura (almeno per un minuto a livello del mare; 3 minuti a 2000 m), mediante disinfezione chimica (iodio o cloro) o filtrazione

trattamento delle forme non invasive di TD. Viene utilizzata anche nel trattamento di altre malattie infettive enteriche, come quella da *Clostridium difficile* e ha molti altri utilizzi in patologie dove il microbiota intestinale gioca un ruolo importante, come nell'encefalopatia epatica<sup>13 14</sup>.

Infine, è importante ricordare al viaggiatore e alle persone che viaggiano l'importanza della reidratazione – specie nei bambini e negli anziani – per compensare la perdita di liquidi ed elettroliti provocati dalla diarrea.

### Bibliografia

- 1 Steffen R, Hill DR, DuPont HL. *Traveler's diarrhea: a clinical review*. JAMA 2015;313:71-80.
- 2 <http://www.who.int/ith/en/>.
- 3 [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov) (Traveler Health).
- 4 Van der Bij A, Pitout J. *The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae*. J Antimicrob Chemother 2012;67:2090-100.
- 5 Tham J, Odenholt I, Walder M, et al. *Extended spectrum beta lactamase-producing Escherichia coli in patients with travellers' diarrhoea*. Scand J Infect Dis 2010;42:275-80.
- 6 Tangden T, Cars O, Melhus A, et al. *Foreign travel is a major risk factor for colonization with Escherichia coli producing CTX-M-Type extended spectrum beta-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers*. Antimicrob Agents Chemother 2010;29:1501-6.
- 7 Kennedy K, Collignon P. *Colonization with Escherichia coli resistant to critically important antibiotics: a high risk for international travellers*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:1501-6.
- 8 Dhanji H, Patel R, Wall R, et al. *Variation in the genetic environments of bla (CTX-M-15) in Escherichia coli from the faeces of travellers returning to the United Kingdom*. J Antimicrob Chemother 2011;66:1005-12.
- 9 Weisberg SA, Mediavilla JR, Chen L et al. *Extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in international travelers and non-travelers in New York City*. PLoS One 2012;7:e45141.
- 10 Kantele A, Laaveri T, Mero S et al. *Antimicrobials increase traveller's risk of colonization by extend-spectrum beta lactamase-producing Enterobacteriaceae*. Clin Infect Dis 2015;60:837-46.
- 11 Connor B, Keystone J. *Antibiotic self-treatment of travelers' diarrhea: helpful or harmful?* Clin Infect Dis 2015;60:847-8.
- 12 Scarpignato C, Pelosini I. *Rifaximin, a poorly adsorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential*. Chemotherapy 2005;51(Suppl 1):36-66.
- 13 Adachi JA, DuPont HL. *Rifaximin: a novel non absorbed rifamycin for gastrointestinal disorders*. Clin Infect Dis 2006;42:541-7.
- 14 Gerard L, Garey KW, DuPont HL. *Rifaximin: a non absorbable rifamycin antibiotic for use in nonsystemic gastrointestinal infections*. Expert Rev Anti Infect Ther 2005;3:201-11.