

## Prevenzione e trattamento della diarrea del viaggiatore

La diarrea è un'infezione intestinale frequente nei viaggiatori che si recano in Paesi in via di sviluppo. I patogeni più frequentemente coinvolti sono le specie enterotossigene di *E. coli*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella* e, più raramente, virus ed alcuni protozoi. L'infezione può essere evitata selezionando accuratamente cibi e bevande. Nei pazienti non responsivi alla loperamide, il trattamento antibiotico è fondamentale. L'impiego di molecole non assorbibili, come la rifaximina, è utile per evitare la somministrazione di antibiotici convenzionali assorbiti a livello sistemico. Nei casi complicati deve essere presa in considerazione la somministrazione di macrolidi o fluorochinoloni.

### Prevention and treatment of traveller's diarrhoea

#### Summary

Diarrhoea is a commonly occurring intestinal infection among people who visit developing countries. The most frequently involved pathogens are enterotoxigenic species of *Escherichia coli*, *Campylobacter*, *Shigella* and *Salmonella*, and more rarely viruses and some protozoa. Infection may be avoided by carefully selecting food and drink. In the case of patients who do not respond to loperamide, antibiotic treatment is essential. Non-absorbable drugs, such as rifaximin, are useful in order to avoid administering conventional systemically absorbed antibiotics. In complicated cases, the administration of macrolides or fluoroquinolones should be taken into consideration.

Gandolfi L, Poletti F. Prevention and treatment of traveller's diarrhoea. *Trends Med* 2003; 3(2):95-102.

© 2003 Pharma Project Group srl

#### Lionello Gandolfi<sup>1</sup>, Federica Poletti<sup>2</sup>

1. Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva Policlinico "S. Orsola - Malpighi" Bologna

2. Dipartimento di Malattie Infettive Policlinico "San Matteo" Pavia

#### Key words:

**diarrhea  
traveler  
dysentery  
gastroenteritis**

Ogni anno circa 300 milioni di persone compiono viaggi in tutto il mondo: nel 90% dei casi si tratta di viaggi di piacere ma, con la globalizzazione dei mercati, non devono essere trascurati gli spostamenti per motivi di lavoro<sup>1</sup>. Valutazioni recenti suggeriscono che circa 20 milioni di viaggiatori raggiungono mete tropicali o semitropicali, con prevalenza di alcuni Paesi dell'America Latina, dell'Africa sub-sahariana e dell'Estremo Oriente<sup>2</sup>.

#### Epidemiologia

La diarrea costituisce l'urgenza medica più frequente fra i viaggiatori delle aree tropicali e semitropicali dell'America Latina, di alcune zone caraibiche come Haiti e la Repubbli-

ca Dominicana, di alcune aree mediorientali (Siria, Giordania e Turchia settentrionale) e soprattutto di alcune mete turistiche dell'Estremo Oriente particolarmente ambite, come la Thailandia, il Tibet e la Cina settentrionale. Negli ultimi 10 anni inoltre è enormemente aumentato l'interesse sia turistico sia commerciale per alcuni Paesi dell'ex Unione Sovietica, tuttora caratterizzati da condizioni igieniche e sanitarie ad elevato rischio.

In relazione alle misure di prevenzione adottate individualmente ed alle mete raggiunte, la diarrea infettiva può colpire il 20-50% dei viaggiatori<sup>3,4</sup>. Nel 10-20% dei casi la diarrea assume caratteristiche di maggiore severità, con febbre, sangue e muco nelle feci<sup>5</sup>. In questi casi



#### Lionello Gandolfi

Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva Policlinico "S. Orsola - Malpighi" Via Albertoni, 15 40138 Bologna

l'infezione risolve più lentamente, persistendo per più di una settimana ed imponendo il riposo a letto<sup>3,6</sup>. Nei soggetti molto giovani, negli anziani e negli immunocompromessi la diarrea assume connotazioni più insidiose, con decorso potenzialmente fatale<sup>7,8</sup>.

### Definizione e caratteristiche cliniche

Si pone diagnosi di diarrea del viaggiatore quando, in un soggetto proveniente da una regione industrializzata che abbia raggiunto un Paese in via di sviluppo delle aree tropicali o semitropicali del globo, si verifichi diarrea improvvisa, con almeno 3 scariche nell'arco di 24 ore. A questo reperto obiettivo si associano abitualmente segni e sintomi clinici a carico dell'apparato gastrointestinale: nausea, vomito, crampi addominali e tenesmo. Talora si associa febbre, in genere lieve. Nel 10-20% dei soggetti colpiti sono presenti i segni tipici della dissenteria, con presenza di sangue e muco nelle feci. Nella maggior parte dei casi la malattia compare durante il viaggio, ma la definizione di diarrea del viaggiatore include anche quelle forme che compaiono nei 7-10 giorni dopo il rientro. La durata media della malattia è di 3-4 giorni, ma nel 10% dei pazienti colpiti essa può perdurare per oltre una settimana ed, in rari casi (2%), fino a quattro settimane<sup>9,10</sup>.

La diagnosi di diarrea infettiva è essenzialmente di natura clinica e non pone particolari problemi se non quello di differenziazione da una tossinfezione alimentare prodotta da tossine sia termostabili (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*) che termolabili (*Clostridium perfringens*). In entrambi i casi la sintomatolo-

gia è sovrapponibile, benché i meccanismi patogenetici e le conseguenze terapeutiche siano sensibilmente diverse. L'esame delle feci spesso non è praticabile, vista la brevità della malattia e la particolare condizione ambientale in cui il soggetto viene a trovarsi. Nei casi in cui il quadro clinico sia persistente anche al rientro e si superi la prima settimana senza apparente beneficio dal trattamento antibiotico, l'esame delle feci deve essere rivolto alla individuazione di alcune specie batteriche più rare, nonché di alcuni protozoi. Deve essere inoltre valutata la possibilità di contagio da *Plasmodium* per i viaggiatori di ritorno da zone endemiche per la malaria poiché, in un'alta percentuale di casi, l'esordio è da gastroenterite.

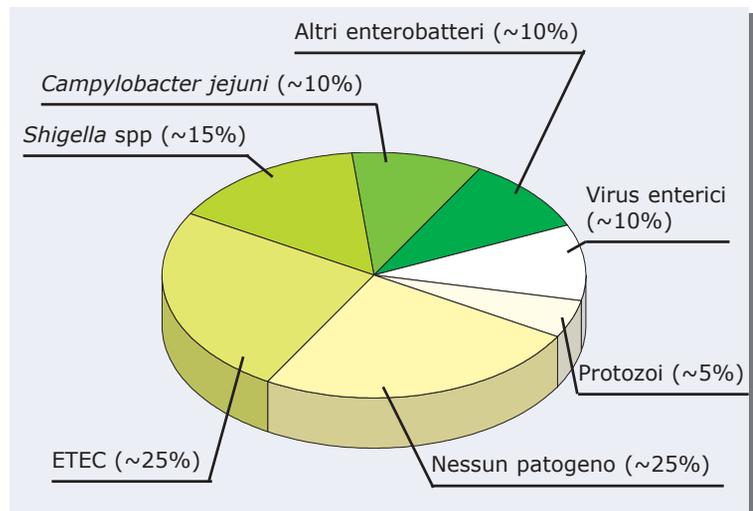
### Patogeni responsabili e fonti di contagio

Trattandosi di una tipica infezione a decorso oro-fecale, le fonti più comuni di contagio sono rappresentate dall'ingestione di cibo ed acqua contaminata<sup>5,6</sup>. Tuttavia, diversamente da quan-

to si osserva nei Paesi industrializzati, dove le diarree infettive sono sostenute prevalentemente da Rotavirus ed altri enterovirus (es. Norwalk virus), nelle regioni tropicali e semitropicali in via di sviluppo l'80% delle infezioni è sostenuto da enteropatogeni<sup>11-13</sup>. La specie più frequentemente isolata è uno stipte enterotossigeno di *Escherichia coli* (ETEC), responsabile del 25-40% di tutti i casi<sup>11,14</sup>. Altre specie batteriche comunemente chiamate in causa sono *Campylobacter jejuni*, alcune specie di *Shigella* e *Salmonella*, *Vibrio parahaemolyticus* (particolarmente in Estremo Oriente) ed *Aeromonas* spp. Nel 20-40% dei campioni non si isola alcun patogeno (figura 1).

Gli studi epidemiologici hanno fornito percentuali dei vari patogeni molto diverse. L'etiologia non è infatti univoca, varia sensibilmente da regione a regione e nei diversi periodi dell'anno, e di ciò si dovrebbe tener conto sia per la chemiopprofilassi sia per la terapia empirica: in Thailandia, *Aeromonas* spp. è isolato nel 15-30% dei casi; nelle zone costiere dell'Asia (India,

**Figura 1.** Patogeni di più frequente isolamento nella diarrea del viaggiatore. (Dati da Paredes 2000<sup>15</sup> e Adachi 2000<sup>16</sup>).



Pakistan, Bangladesh, Birmania e Thailandia) *Vibrio parahaemolyticus* è isolato con maggiore frequenza che altrove<sup>17,18</sup>. Nei viaggiatori di ritorno dalla Russia, in modo particolare da San Pietroburgo, sono oggi meno frequenti di alcuni anni or sono le infezioni da *Cryptosporidium*, ma questo patogeno deve ancora essere sospettato<sup>19</sup>. In alcuni casi gli agenti responsabili sono protozoi, tra i più importanti *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* e *Cryptosporidium parvum*; tali infezioni sono di maggior riscontro in Nepal ed a San Pietroburgo (ove la *Giardia* è endemica). In Venezuela, Colombia, Ecuador ed alcune aree centrali del Brasile, *Entamoeba histolytica* è più frequentemente chiamata in causa che in altre regioni (10%). Il quadro clinico prodotto da questi patogeni si caratterizza per la maggiore durata della malattia ed il fallimento dei trattamenti antibiotici convenzionali. L'infezione da protozoi richiede tuttavia contatti più prolungati con il patogeno e le infezioni in viaggi di breve durata (7-10 gg) sono un evento raro. Viceversa, in alcuni casi di infezioni batteriche (*Shigella* e *Yersinia enterocolitica*), il contagio può essere immediato, essendo sufficiente una carica batterica molto contenuta (10-100 microrganismi).

Raramente sono chiamati in causa elminti, il principale dei quali è *Strongyloides stercoralis*, con un tempo di incubazione di almeno 2 settimane.

Una diarrea di durata superiore a 10 giorni che non abbia risposto ad adeguato ciclo antibiotico suggerisce due possibilità: la presenza di un ceppo resistente o un'infezione parassitaria. Il rischio di ceppi resistenti è correlato all'area geografica ed all'antibiotico adottato.

## Diagnosi

L'esame delle feci è necessario per una diagnosi corretta. Il sospetto viene posto sulla scorta delle caratteristiche feci acquose e della durata estremamente breve ed autolimitantesi dei sintomi. Nel caso di infezione da *E. coli* non si rilevano in genere globuli bianchi. Se le feci sono mucoidi od ematiche o se microscopicamente possono essere osservati tappeti di globuli bianchi, i più probabili agenti eziologici sono *Shigella*, *Salmonella* o *Campylobacter*. La diagnosi con coprocultura di *Shigella* e *Salmonella* richiede 48 ore. Per il riconoscimento dei parassiti, si procede alla colorazione di strisci di feci fresche o all'impiego del test ELISA.

## Fattori di rischio

La diarrea del viaggiatore è fondamentalmente associata al fallimento o all'assenza delle norme di igiene ambientale specificamente regolamentate dalle legislazioni sanitarie dei Paesi industrializzati. La prima misura disattesa consiste nella inadeguata separazione delle acque reflue dalle acque potabili. In alcuni Paesi, nei quali non esistono ancora condutture idriche separate, le acque reflue possono finire direttamente nei pozzi di

**Ad eccezione delle forme protozoarie, la diarrea del viaggiatore può essere facilmente trattata con antibiotici attivi contro i principali enterobatteri.**

raccolta. In questi casi il contagio può avvenire anche quando sia possibile la bollitura se la stessa acqua è impiegata per irrigare le colture vegetali. I fattori di rischio per il contagio sono essenzialmente tre:

- presenza di comorbilità in corso (soprattutto a carico dell'apparato digerente)
- condizioni igieniche primitive
- precedente permanenza in un Paese in via di sviluppo.

Lo sviluppo della diarrea è per lo più in rapporto al numero di batteri vitali che raggiungono l'intestino. Pertanto, soggetti con pregressa resezione gastrica, con sindrome dell'ansa ceca o con riduzione dell'acidità gastrica per assunzione di farmaci antisecretori, possono più facilmente andare incontro a diarrea (tabella 1).

## Norme di profilassi individuale

Il viaggiatore che si trovi in ambienti caratterizzati da evidenti

**Tabella 1.** Fattori di rischio per la diarrea del viaggiatore.

Soggetto	Ambiente
Precedente permanenza in Paesi endemici (>6 mesi)	Acqua non potabile
Ridotta acidità gastrica	Cibi crudi
inibitori dalla pompa protonica anti-H2	Impossibilità di bollitura
Malattie infiammatorie croniche	Ridotta igiene personale
rettocolite ulcerosa	
malattia di Crohn	
Diabete mellito	
AIDS	

carenze igieniche è tenuto ad adottare una serie di precauzioni necessarie per ridurre il rischio di contagio. In primo luogo deve evitare l'assunzione di bevande fredde e comunque non sottoposte a precedente bollitura, nonché l'impiego di ghiaccio (anche nelle bevande alcoliche). Le bevande frizzanti sono da considerarsi sicure, in quanto la presenza di bollicine effervescenti può rassicurare il viaggiatore che la bevanda è stata preparata in modo adeguato. Deve inoltre essere evitata l'ingestione di verdure grezze non cotte e di frutta che non possa essere sbucciata. Sono anche da evitare i prodotti caseari e soprattutto salse e creme. Nelle zone costiere, particolare prudenza deve essere adottata nell'ingestione di pesce, molluschi e crostacei crudi o poco cotti. Pasti a base di pesce poco cotto sono stati frequentemente chiamati in causa in microepidemie di diarrea del viaggiatore, soprattutto quando il pesce è stato pescato nelle immediate vicinanze della costa, come avviene nelle località turistiche emergenti ma con strutture di ricezione non ancora consolidate. L'apparente cottura dell'alimento rende infatti il turista meno attento e propenso ad assumere quantità importanti dell'alimento. Il metodo più semplice per rendere potabile l'acqua è la bollitura. Si può anche ottenere una disinfezione chimica con preparati di iodio o cloro. Il viaggiatore che lascia una struttura alberghiera per affrontare escursioni di durata superiore a qualche ora, deve approvvigionarsi di acqua imbottigliata, cibi cotti ed adeguatamente confezionati, pane fresco e cibi secchi (biscotti, crackers, fette biscottate ecc.). Una regola semplice ed efficace da adottare è

quella del "se non puoi bollire, cuocere o pelare, non mangiare!". Nei Paesi anglosassoni, queste misure precauzionali sono codificate dalla cosiddetta regola delle **4 P**: "un alimento è sicuro se è sbucciabile (**P**eelable), già confezionato (**P**ackaged), igienizzato (**P**urified) o bollente (**P**iping hot)"<sup>6</sup>. Possono quindi essere utilizzate bevande calde come the o caffè, preparate con acqua bollita. Attenzione deve essere posta anche all'igiene dentale con acqua contaminata.

### Antibioticoprofilassi

La relazione esistente fra diarrea del viaggiatore ed enteropatogeni fu individuata negli anni '50 da Kean e Gorbach, che isolarono per la prima volta da feci di turisti provenienti dal Messico ceppi enterotossigeni di *Escherichia coli*<sup>1</sup>. Da allora, numerosi altri studi hanno confermato tale riscontro<sup>20,21</sup>. Sulla base di queste osservazioni, la profilassi antibiotica apparve come la misura più semplice da adottare e cominciarono ad essere impiegate l'ampicillina, le tetracicline ed i sulfamidici<sup>22-24</sup>. Negli anni successivi, numerosi altri antibiotici sono stati impiegati con successo, dal cotrimoxazolo ai nuovi fluorochinoloni. Ciò ha però generato la crescente preoccupazione di indurre stipiti resistenti, preoccupazione solo in parte attenuata dal riscontro che trattamenti anche più brevi (2-3 giorni) di quelli classici (7-10 giorni) sono sufficienti<sup>24-26</sup>. Sono state prese in considerazione anche profilassi non antibiotiche. Il bismuto subsalicilato si è dimostrato efficace, ma non privo di inconvenienti. Di recente si è visto come la somministrazione di probiotici come il

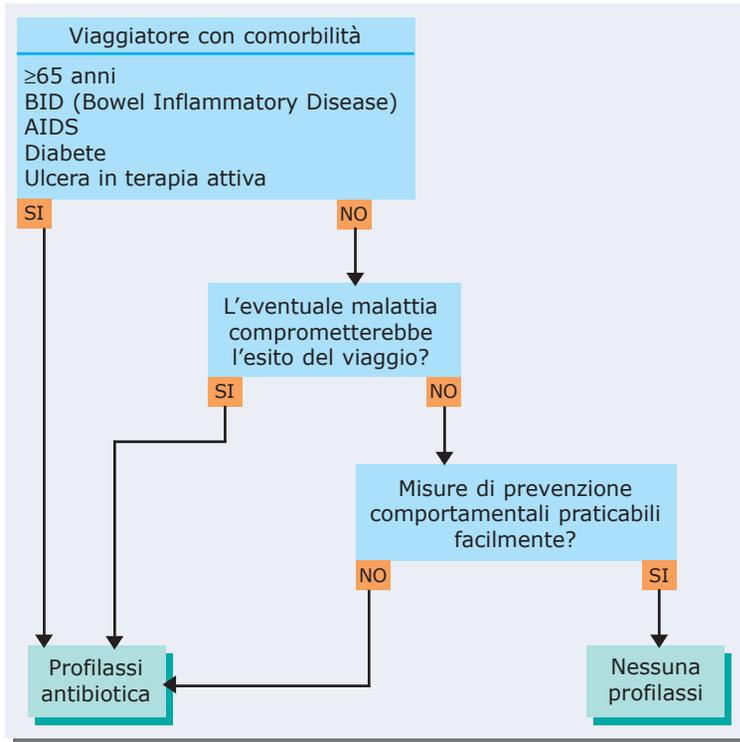
Lattobacillo GG può diminuire l'incidenza di diarrea del viaggiatore<sup>27</sup>.

Nel 1985 i National Institutes of Health sottolinearono per la prima volta l'utilità e l'efficacia della profilassi antibatterica nella diarrea del viaggiatore, senza tuttavia dare alcun suggerimento su quali soggetti trattare preventivamente<sup>1</sup>. Gli argomenti a favore della profilassi risiedono essenzialmente nell'osservazione che anche le diarre per le quali non è possibile isolare alcun batterio rispondono bene al trattamento antibiotico<sup>13,21</sup>; ciò suggerisce che i batteri siano responsabili di infezione più frequentemente di quanto non si sospetti sulla base dell'isolamento microbiologico.

Gli argomenti contro la profilassi generalizzata sono molteplici e vanno dagli effetti collaterali normalmente osservati per gli antibiotici (allergie, fotosensibilizzazione, alterazioni ematologiche, candidosi, colite pseudomembranosa, ecc.) alla possibilità di indurre resistenze per il trattamento di una patologia che, nella maggior parte dei casi, è benigna ed autolimitante. Inoltre la profilassi antibatterica determina nel viaggiatore un falso senso di sicurezza, inducendolo spesso a non osservare quelle norme igieniche generali che devono essere sempre adottate. Un altro aspetto di grande importanza risiede nel "pesare" i probabili vantaggi della prevenzione rispetto al trattamento empirico iniziato precocemente. Sulla base di queste considerazioni la profilassi si dimostra opportuna solo in determinati gruppi di soggetti o quando il rischio ambientale sia particolarmente elevato (figura 2).

I soggetti eleggibili a profilassi sono essenzialmente quelli che presentano una o più comor-

**Figura 2.** Opportunità della profilassi antibiotica contro la diarrea del viaggiatore. (Adattata e modificata da DuPont 1993<sup>5</sup>).



bilità fra quelle riportate in figura 2.

Un secondo aspetto, importante e spesso trascurato, è il valore professionale o emotivo attribuito al viaggio, nonché all'accettazione da parte del soggetto di un breve periodo di diarrea e di malessere generalizzato: un viaggio con escursioni pianificate e non procrastinabili, in una zona endemica per talune infezioni, con ridotte possibilità di igiene personale ed alimentare, rende la chemioprofilassi una misura conveniente.

### Tattamento acuto

Nella grande maggioranza dei casi il trattamento del singolo episodio avviene su base empirica, come automedicazione con farmaco acquistato *in loco* o portato dal Paese di provenienza. Nel secondo caso si tratta quasi

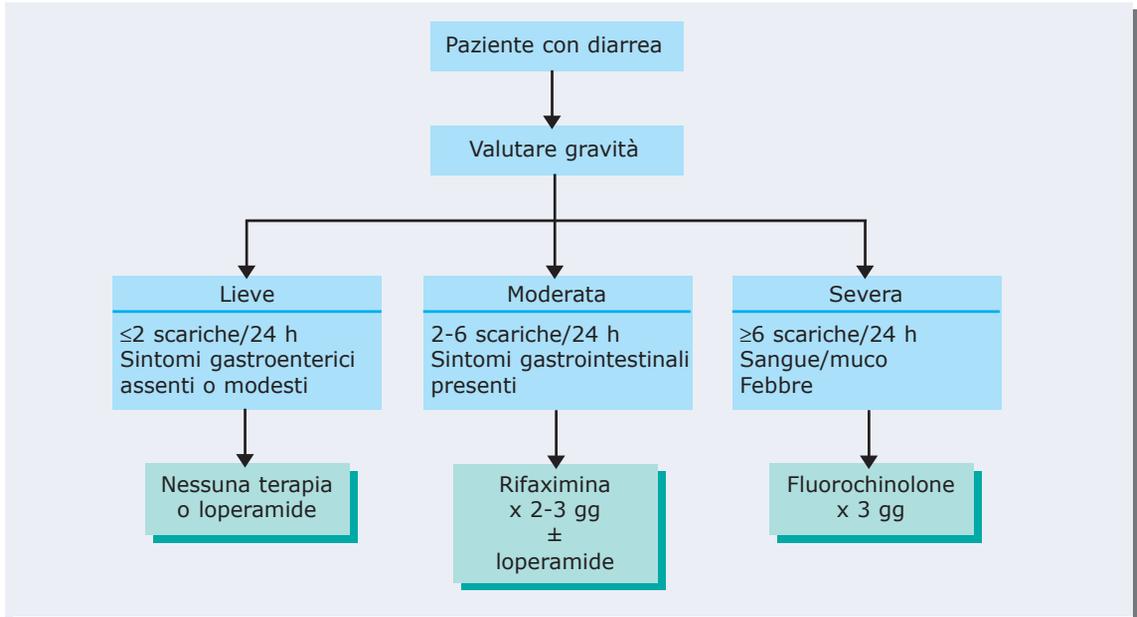
sempre di antibiotici che fanno parte del comune bagaglio del turista. Solo da pochi anni, con l'aumento del turismo di massa, si sta sviluppando la consapevolezza del rischio infettivo che si corre in determinati viaggi, con richiesta di consigli e/o di specifica prescrizione al medico curante.

In caso di diarrea del viaggiatore di grande importanza è la somministrazione di liquidi e la modificazione della dieta. In soggetti sani è per lo più sufficiente l'uso di bevande gassate e di crackers salati. Nei soggetti anziani, nei bambini ed in coloro che assumono farmaci come diuretici o digitale, si devono somministrare con i liquidi elettroliti e glucosio, in quanto l'intestino rimane capace di assorbire acqua se sono presenti anche glucosio e sali. Esistono in commercio confezioni per reidratazione orale. Per quanto ri-

guarda la dieta, vanno evitati latte e derivati, privilegiando invece cibi quali banane, succhi, gelatine di frutta e vegetali bolliti. Benché le forme più lievi di diarrea del viaggiatore possano essere trattate in modo soddisfacente con farmaci sintomatici, i quadri clinici caratterizzati da maggiore gravità gastrointestinale e più di 4 scariche nell'arco delle 24 ore devono essere trattati con un antibiotico, cui associare eventualmente farmaci inibitori della motilità intestinale (figura 3).

Fra questi ultimi, allo stato attuale, solo la loperamide è stata ampiamente studiata e si è dimostrata efficace in associazione con differenti classi di antibiotici. L'associazione di loperamide con un antibiotico è in grado di risolvere il quadro clinico in oltre l'85% dei casi<sup>28</sup>. Studi successivi hanno dimostrato che l'assunzione di ciprofloxacina (500 mg bid) più loperamide risolve la dissenteria da *Shigella* più efficacemente della ciprofloxacina in monoterapia<sup>29</sup>. Come precedentemente riportato, una delle maggiori preoccupazioni nel trattamento della diarrea del viaggiatore consiste nel rischio di indurre resistenze per una patologia "banale", caratterizzata da decorso rapido e benigno. Per minimizzare questo rischio, studi più recenti hanno verificato l'efficacia di antibiotici in singola dose, registrando buoni risultati con fluorochinoloni e cotrimoxazolo<sup>30,31</sup>. L'impiego di loperamide dovrebbe essere evitato nei quadri clinici più severi, con febbre e sangue nelle feci, benché l'aggiunta di questo agente sia inevitabile quando il paziente non abbia facilmente accesso ai servizi igienici o abbia pianificato attività critiche. In questi casi bisogna porre particolare atten-

**Figura 3.** Algoritmo per il trattamento della diarrea del viaggiatore sulla base della gravità del quadro clinico. (Adattata e modificata da Adachi 2000<sup>16</sup>).



zione alla disidratazione, in quanto i farmaci attivi sulla motilità non arrestano il processo secretorio dell'intestino. Il dosaggio suggerito per la loperamide nell'adulto è di 4 mg come prima dose, e successivamente di 2 mg dopo ogni scarica liquida, non superando i 16 mg complessivi.

Trimetoprim-sulfametossazolo non viene normalmente impiegato per la diffusa resistenza sviluppata da molti patogeni enterici. Esso può tuttavia essere utilizzato in soggetti che non possono assumere chinolonici (per esempio bambini).

Poco utilizzato è anche il bismuto subsalicilato<sup>31</sup>; particolare attenzione per il suo impiego va posta in soggetti con insufficienza renale o che assumono salicilati per altre ragioni<sup>32</sup>.

Nessuna utilità deriva dall'impiego di agenti cosiddetti adsorbenti, quali il carbone attivato, il calolino e le pectine.

Per quanto riguarda le forme parassitarie, per *Giardia lamblia*

si usa metronidazolo (250 mg 3 volte al dì per 7 gg), con risultati favorevoli nell'85-90% dei casi.

L'amebiasi va trattata nelle forme lievi con paromomicina e nelle forme più gravi dapprima con metronidazolo, seguito poi da paromomicina.

#### Quale antibiotico?

Il farmaco ideale per il trattamento della diarrea del viaggiatore dovrebbe possedere alcune peculiarità:

- efficacia nei confronti dei principali patogeni
- somministrabile in tutte le fasce di età
- somministrabile in gravidanza
- disponibile sia in compresse che in sciroppo (o gocce)
- ridotto assorbimento gastrointestinale.

Queste caratteristiche sono molto importanti nella pratica clinica: è noto per esempio che il cotrimoxazolo, oltre agli ele-

vati tassi di resistenza registrati in alcune aree dell'America Latina, non può essere somministrato in gravidanza e nei bambini al di sotto dei due anni di età. Anche i fluorochinoloni, farmaci di sicura efficacia sulla maggior parte dei patogeni responsabili, sono controindicati fino al termine della pubertà ed in gravidanza.

Sulla base del profilo teorico summenzionato è stato sviluppato un derivato della rifamicina, la rifaximina, caratterizzata da un profilo farmacocinetico, farmaco-dinamico e clinico più aderente alle attese farmacologiche richieste<sup>33</sup>. Si tratta di un antibiotico scarsamente assorbito dal tratto gastroenterico. Stu-

---

**Rifaximina è un antibiotico con caratteristiche di spettro e farmacocinetica particolarmente adatte per il trattamento della diarrea del viaggiatore.**

---

di di farmacocinetica hanno infatti dimostrato che meno dell'1% della dose somministrata è assorbita nel tubo digerente. Rifaximina è attiva verso la maggior parte dei germi responsabili di diarrea del viaggiatore, Gram-, Gram+, aerobi ed anaerobi. Il meccanismo di azione antibatterica si esprime attraverso l'inibizione della sintesi dell'RNA batterico<sup>33</sup>. In uno studio clinico recente condotto in Messico, rifaximina si è dimostrata più efficace di cotrimoxazolo<sup>34</sup>. Rifaximina è stata comparata anche alla ciprofloxacina<sup>35</sup>: lo studio, in doppio cieco, ha randomizzato i 187 pazienti in due gruppi di trattamento, con rifaximina (200 mg bid) o ciprofloxacina (500 mg bid), dimostrando risposte sovrapponibili in termini di rapidità di azione e tassi di remissione<sup>35</sup>. Rifaximina può inoltre essere as-

sunta sia dai bambini sia in gravidanza, con un profilo di sicurezza difficilmente raggiungibile con farmaci ad attività sistemica. Infine, nei pazienti anziani e/o con comorbidità in trattamento con altri farmaci non sospensibili, l'impiego di una molecola come rifaximina riduce sensibilmente il rischio di interazioni farmacologiche.

### Altre misure di chemioprevenzione

La possibilità di impiegare lieviti non patogeni, come *Lactobacillus casei* e *Saccharomyces boulardii* quali integratori della flora batterica intestinale è stata recentemente esplorata, purtroppo con scarsi risultati nella prevenzione della diarrea del viaggiatore<sup>36</sup>. La possibilità di impiegare lieviti geneticamente modificati costituisce allo stato dei

fatti un'interessante prospettiva, ma di improbabile applicazione nell'immediato futuro.

L'immunoprofilassi con vaccini orali può essere un'utile alternativa all'antibiotico profilassi. Sono già oggi disponibili vaccini per alcuni ceppi enterotossigeni di *E. coli* e di *Vibrio cholerae*, ma il loro uso è sostanzialmente limitato a scopi militari. Vaccini contro Shigella e *Campylobacter* sono in corso di sviluppo. Rimane tuttavia aperta la questione che nessun vaccino può avere una copertura così ampia come quella necessaria per prevenire questo tipo di infezione. Allo stato attuale quindi, le misure di igiene generale ed individuale ed un misurato e prudente consumo di farmaci, costituiscono ancora la forma più semplice ed economica di prevenzione della diarrea del viaggiatore. **TiM**

### Bibliografia

- Gorbach SL, Edelman R (eds). Travelers' diarrhea: National Institutes of Health Consensus Development Conference. Rev Infect Dis 1986; 8 (Suppl. 2):S109-S233.
- Castelli I, Carosi G. Epidemiology of traveler's diarrhea. Chemotherapy 1995; 41 (Suppl. 1):20-32.
- Steffen R. Epidemiologic studies of traveler's diarrhea, severe gastrointestinal infections, and cholera. Rev Infect Dis 1986; 8(Suppl 2):S122-S130.
- Steffen R, Collard F, Tornieporth N, et al. Epidemiology, etiology, and impact of traveler's diarrhea in Jamaica. JAMA. 1999; 281: 811-817.
- DuPont HL, Ericsson CD. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. N Engl J Med 1993; 328:1821-1827.
- Liu LX. Travel medicine part II: malaria, traveler's diarrhea, and other problems. Infect Med 1993; 10:24-28.
- Liesenfeld O, Weinke T, Hahn H. Three-year prevalence of enteropathogenic bacteria in an urban patient population in Germany. Infection 1993; 21:101-105.
- Lopez-Velez R, Turrientes MC, Garron C, et al. Microsporidiosis in travelers with diarrhea from the tropics. J Travel Med 1999; 6:223-227.
- Thielman NM, Guerrant RL. Persistent diarrhea in the returned traveler. Infect Dis Clin North Am 1998; 12:489-501.
- Taylor DN, Connor BA, Shlim DR. Chronic diarrhea in the returned traveler. Med Clin North Am 1999; 83:1033-1052.
- Gorbach SL, Kean BH, Evans DG, et al. Travelers' diarrhea and toxigenic Escherichia coli. N Engl J Med 1975; 292:933-936.
- DuPont HL, Ericsson CD, DuPont MW. Emporiatic enteritis: lessons learned from U.S. students in Mexico. Trans Am Clin Climatol Assoc 1985; 97:32-42.
- Ericsson CD. Travelers diarrhea. Epidemiology, prevention, and self-treatment. Infect Dis Clin North Am 1998; 12:285-303.
- Layton ML, Bia FJ. Emerging issues in travel medicine. Curr Opin Infect Dis 1992; 5:338-334.
- Paredes P, Campbell-Forrester S, Mathewson JJ, et al. Etiology of traveler's diarrhea on a Caribbean island. Travel Med 2000; 7:15-18.
- Adachi JA, Ostrosky-Zeichner L, DuPont HL, et al. Empirical antimicrobial therapy for traveler's diarrhea. Clin Infect Dis 2000; 31:1079-1083.
- Taylor DN, Echeverria P. Etiology and epidemiology of travelers' diarrhea in Asia. Rev Infect Dis 1986; 8 (Suppl. 2):S136-S141.
- Mattila L, Siitonen A, Kyronseppä H, et al. Seasonal variation in etiology of travelers' diarrhea. J Infect Dis 1992; 165:385-388.
- Jokipii L, Pohjola S, Jokipii AMM. Cryptosporidiosis associated with traveling and giardiasis. Gastroenterology 1985; 89:838-842.
- Kean BH. The diarrhea of travel-

- lers to Mexico. *Ann Intern Med* 1963; 59:605-614.
21. **Mathewson JJ, Johnson PC, DuPont HL, et al.** A newly recognized cause of travelers' diarrhea: enteroadherent *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1985; 151:471-475.
  22. **DuPont HL, Ericsson CD, Galindo E, et al.** Furazolidone versus ampicillin in the treatment of traveler's diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26:160-163.
  23. **Pickering LK, DuPont HL, Olarte J.** Single-dose tetracycline therapy for shigellosis in adults. *JAMA* 1978; 239:853.
  24. **DuPont HL, Reves RR, Galindo E, et al.** Treatment of travelers' diarrhea with trimethoprim/sulfamethoxazole and with trimethoprim alone. *N Engl J Med* 1982; 307:841-844.
  25. **Garfinkel BT, Martin GM, Watt J, et al.** Antibiotics in acute bacillary dysentery: observation in 1408 cases with positive cultures. *JAMA* 1953; 151:1157-1159.
  26. **Caeiro JP, DuPont HL.** Management of travellers' diarrhea. *Drugs* 1998; 56:73-81.
  27. **Hilton E, Kolakowski P, Singer C, et al.** Efficacy of *Lactobacillus GG* as a diarrheal preventive in travelers. *J Travel Med* 1997; 4:41.
  28. **Ericsson CD, DuPont HL, Mathewson JJ, et al.** Treatment of traveler's diarrhea with sulfamethoxazole and trimethoprim and loperamide. *JAMA* 1990; 263:257-261.
  29. **Taylor DN, Sanchez JL, Candler W, et al.** Treatment of travelers' diarrhea: ciprofloxacin plus loperamide compared with ciprofloxacin alone: a placebo-controlled, randomized trial. *Ann Intern Med* 1991; 114:731-734.
  30. **Ericsson CD, DuPont HL, Mathewson JJ.** Single dose ofloxacin plus loperamide compared with single dose or three days of ofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea. *J Travel Med* 1997; 4:3-7.
  31. **Rendi-Wagner P, Kollaritsch H.** Drug prophylaxis for travelers' diarrhea. *Clin Infect Dis* 2002; 34:628-633.
  32. **Cheng AC, Thielman NM.** Update on traveler's diarrhea. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4:70-77.
  33. **Hoover W, Gerlach E, Hoban D, et al.** Antimicrobial activity and spectrum of rifaximin, a new topical rifamycin derivative. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 16:111-118.
  34. **DuPont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ, et al.** Rifaximin: a non-absorbed antimicrobial in the therapy of travellers' diarrhea. *Digestion* 1998; 59:708-714.
  35. **DuPont HL, Jiang Z-D, Ericsson CD, et al.** Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1807-1815.
  36. **Elmer GW, Surawicz CM, McFarland LV.** Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. *JAMA* 1996; 275:870-876.