

## ***Dukoral*: la nuova frontiera per la diarrea del viaggiatore?**

“Contro la fastidiosa diarrea del viaggiatore che colpisce frequentemente chi si avventura in zone con precarie condizioni igieniche, è oggi possibile immunizzarsi con un preparato da assumere per via orale. Il vaccino contro il vibrione del colera e altri potenziali responsabili di diarree [...] offre protezione anche contro altre importanti forme di diarrea del viaggiatore, tra cui quella associata a *E. coli* [...]”. Con queste parole così fortemente improntate ad un generale senso di sicurezza, il supplemento *Salute* del *Corriere della Sera* del 22 maggio 2005 presentava *Dukoral*. La (dis)informazione si è tradotta, pur non intenzionalmente, in un invito per i turisti ad abbandonare le tradizionali precauzioni che sinora hanno rappresentato il baluardo più sicuro contro il “pericolo” diarrea. Chi si reca in paesi a rischio d’ora in poi potrà vivere la vacanza in modo pieno e apprezzare la cucina locale senza più noiose limitazioni (no a verdura o frutta fresca che non può essere sbucciata o sgusciata, no ai molluschi, ai cibi acquistati da venditori ambulanti, no ai piatti a base di uova crude e ai prodotti caseari); basta anche con la regola di lavarsi le mani prima di mangiare: c’è il vaccino!

Più o meno nello stesso periodo, su *il farmacista* compariva per la prima volta, per essere poi ripetuto per mesi, un inserto pubblicitario del nuovo vaccino contro il colera sullo sfondo accattivante di un paese tropicale (decisamente improprio, poiché molto lontano dal contesto ambientale in cui si diffonde il colera), che riportava a chiare lettere la dicitura: “Il 90% dei casi di colera sono lievi o moderati e indistinguibili dalla comune diarrea del viaggiatore”. Effettivamente, a partire proprio dai sintomi (diarrea, dolori addominali), le analogie tra il colera e la diarrea del viaggiatore sono numerose. Le modalità di acquisizione (ingestione di acqua o cibi contaminati) e le misure preventive di tipo igienico-alimentare sono le stesse, così come il trattamento (idratazione). Le differenze, in particolare la gravità e le cause, sono, però, più importanti. Anche se raramente (<1% casi), di colera si può morire, mentre la diarrea del viaggiatore è generalmente di lieve entità e autolimitantesi, mai mortale. Nel colera, l’agente infettante è il *vibrio cholerae* produttore di una tossina che induce una secrezione attiva di acqua dalle cellule della mucosa intestinale; nella diarrea del viaggiatore, in cui peraltro spesso non viene identificato alcun patogeno, il germe più frequentemente coinvolto è l’*Escherichia coli* enterotossigeno (30% casi). L’affermazione è vera, ma fuorviante perché tende a far accomunare, inconsciamente in chi legge, l’idea che il vaccino possa servire in entrambe le condizioni. Ma, non è così.

### **Un vaccino “per tutte le stagioni”?**

*Dukoral* è una sospensione per uso orale contenente i vibrioni uccisi e la subunità B ricombinante della tossina da loro prodotta. E’ registrato unicamente per la prevenzione del colera con uno schema che prevede 2 dosi a distanza di una settimana l’una dall’altra, 3 nei bambini da 2 a 6 anni. I tre studi clinici che hanno valutato l’efficacia protettiva di *Dukoral* nei confronti del colera sono stati condotti in soggetti residenti in zone endemiche (Bangladesh) ed epidemiche (Perù e Argentina). Nel primo studio, l’efficacia protettiva a 6 mesi è stata dell’85%. Nel secondo, è risultata dell’86% nelle infezioni sintomatiche, ma la differenza col placebo nelle infezioni asintomatiche non è stata significativa. Il terzo studio non ha rilevato un effetto protettivo durante il primo anno. Complessivamente, il numero di casi di colera evitati dalla somministrazione del vaccino è stato modesto e l’incidenza di decessi dovuti alla malattia non è risultato statisticamente diverso tra i gruppi trattati e i gruppi di confronto. La protezione non si mantiene a lungo; nei bambini non supera i 6 mesi. Nessuno studio è stato realizzato in quelli che, secondo l’indicazione approvata del farmaco, sono i possibili destinatari del vaccino, vale a dire coloro che si recano (per turismo o missioni umanitarie) in paesi a rischio. I dati disponibili riguardano solo individui che vivono in aree endemiche e che, col tempo, acquisiscono una immunità naturale contro il vibrione.

## **C'era bisogno di un vaccino contro il colera?**

In Italia non esiste alcun vaccino anticolerico; quello iniettabile è stato ritirato alcuni anni fa. Dal 1973, la vaccinazione contro il colera non viene più raccomandata, né richiesta obbligatoriamente da alcun paese come condizione per l'ammissione dei viaggiatori; si tratta, infatti, di una misura inefficace per impedire la diffusione della infezione. Se si seguono le necessarie cautele nell'assumere cibi e acqua (solo in bottiglie sigillate), il rischio di contrarre il colera per i viaggiatori che si recano in aree endemiche/epidemiche è molto basso: 1 caso ogni 500.000 turisti europei e nordamericani.

## **Tante mezze verità, affermazioni ambigue o infondate. Per quale motivo?**

L'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) non ha concesso l'autorizzazione per la prevenzione della diarrea del viaggiatore a *Dukoral* giudicando gli studi inadeguati e clinicamente non convincenti. La ditta produttrice, vistasi negata dall'EMA l'indicazione, ha aggirato l'ostacolo burocratico con una strategia commerciale volta a promuovere, in modo più o meno esplicito, l'uso del vaccino anticolerico anche in questo contesto clinico specifico.

## ***Dukoral* nella prevenzione della diarrea del viaggiatore**

L'impiego di *Dukoral* nella prevenzione della diarrea del viaggiatore si basa sul presupposto che circa un terzo dei ceppi di *Escherichia coli* enterotossigeno produce una tossina termolabile molto simile, sia sotto il profilo strutturale che immunologico, a quella prodotta dal vibrione del colera. Basta, tuttavia, un semplice calcolo probabilistico per rendersi conto della potenziale utilità del vaccino. Se l'*Escherichia coli* enterotossigeno è responsabile del 30% circa dei casi di diarrea del viaggiatore e se solo il 30% dei ceppi di *Escherichia coli* produce una tossina simile a quella contenuta nel vaccino, pur ammettendo una efficacia protettiva nell'ordine del 70%, il vaccino non può che prevenire ben pochi casi di diarrea. Coerentemente con queste premesse, gli studi effettuati nella diarrea del viaggiatore non ne hanno dimostrato l'efficacia. In uno studio controllato, randomizzato, condotto su 615 turisti europei, trattati col vaccino anticolerico prima del viaggio in Marocco, una diarrea da *Escherichia coli* enterotossigena si è verificata nel 2% dei vaccinati contro il 5% dei controlli. Un altro studio randomizzato ha arruolato 502 studenti statunitensi diretti in Messico; dopo 10 giorni dall'arrivo, sono state somministrate 2 dosi di vaccino o placebo. Tra i due gruppi non è stata rilevata alcuna differenza nei casi di diarrea causata da *Escherichia coli*. In un terzo studio, condotto in Bangladesh su 90.000 residenti di età superiore ai 2 anni, l'efficacia protettiva del vaccino è risultata del 67%, statisticamente non differente da quella del placebo. Quand'anche positivo, il dato, ottenuto in un'area in cui la diarrea da *Escherichia coli* enterotossigeno è endemica, sarebbe comunque scarsamente trasferibile ai turisti occidentali.

## **Tutto quello che i turisti devono sapere sulla diarrea del viaggiatore**

Il provvedimento più efficace per prevenire la diarrea del viaggiatore consiste nel seguire precauzioni nell'assumere cibo e acqua. La profilassi con antibiotici va riservata alle persone le cui precarie condizioni di salute potrebbero venire ulteriormente compromesse da un eventuale episodio di diarrea infettiva. In caso di diarrea, è necessario aumentare l'assunzione di liquidi e sali minerali. Gli antibiotici (da portare in valigia se si è diretti in aree lontane ad alto rischio dove i servizi medici non siano facilmente raggiungibili) vanno aggiunti alla reidratazione orale se la diarrea è grave (>6 scariche/24 ore) o associata a febbre e/o a feci ematiche (dissenteria). Di prima scelta sono i chinoloni (es. ciprofloxacina, 750mg in monodose o 500mg per 2/die per 3 giorni). L'azitromicina (1g come dose singola o 500 mg/die per 3 giorni) rappresenta l'alternativa nelle persone che non tollerano i chinoloni, nelle donne in gravidanza, nei bambini (10mg/kg il 1°giorno e 5mg/kg il 2° e il 3° giorno) e nei viaggiatori diretti nei paesi del sud-est asiatico (es. Thailandia) ad alta resistenza ai chinolonici. La rifaximina è efficace quanto la ciprofloxacina, meglio tollerata e con minori controindicazioni, ma può sostituirla solo in assenza di febbre o di dissenteria.

## **A cura del dott. Mauro Miselli**

### **Bibliografia**

- EMA. Committee for Medical Products for Human Use "European Public Assessment Report -Dukoral- Scientific Discussion"; 2/2005.
- Peltola H et al. Prevention of travellers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine. *Lancet* 1991; 338:1285-9.
- Scerpella EG et al. Safety, immunogenicity, and protective efficacy of the whole-cell/recombinant B subunit (WB/rBS) oral cholera vaccine against travelers' diarrhea. *J Travel Med* 1995; 2:22-7.
- Clemens JD et al. Cross-protection by B subunit-whole cell cholera vaccine against diarrhea associated with heatlabile toxin-producing enterotoxigenic *Escherichia coli*: results of a large scale field trial. *J Infect Dis* 1988; 158:372-7.
- Vaccin choleric. *Rev Prescr* 2005; 25:811.
- La rifaximina nella diarrea del viaggiatore. *The Medical Letter* 2004; 33:90-1.
- Al-Abri S et al. Travellers' diarrhoea. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:349-60.