



Colera

ALBERTO TOMASI
ANDREA ROSSANESE



Colera



Alberto Tomasi
Andrea Rossanese

© copyright 2023 by Carocci editore, Roma

Progetto grafico e impaginazione: Valentina Pochesci

Riproduzione vietata ai sensi di legge
(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)

Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume
anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia,
anche per uso interno o didattico.


Colera

- ▶▶ Epidemiologia
- ▶▶ Clinica
- ▶▶ Prevenzione
- ▶▶ Vaccinazione
- ▶▶ Effetti indesiderati, controindicazioni/precauzioni, interazioni del vaccino
- ▶▶ Indicazioni alla vaccinazione

Key point

Riferimenti bibliografici

COLERA

Il colera è una malattia diarroica acuta a rapida disidratazione che è causata dall'infezione intestinale da tossine prodotte dal batterio *Vibrio cholerae* ( **figura 1**). La sua trasmissione avviene per contatto orale, diretto o indiretto, con feci o alimenti contaminati. È ancora un grave problema di salute pubblica in molti Paesi del mondo dove è presente in forma endemica con periodiche riaccensioni epidemiche [**1**].

Il biotipo El Tor persiste più a lungo nell'ambiente ed è responsabile della settima pandemia che è iniziata nel 1961 in Asia meridionale, raggiungendo poi l'Africa nel 1971 e l'America nel 1991, ed è tuttora in corso. I biotipi classici sono stati responsabili delle sei precedenti pandemie di colera nella storia moderna, iniziate in India nel 1817. Il termine “colerico” deriva dal latino *cholericus* che, a sua volta, deriva dal greco *χολερικός*. *Kholé* in greco vuol dire bile, e sta a indicare chi è di costituzione biliosa, vale a dire facilmente irascibile e può essere affetto da febbre e vomito. Questi due ultimi sintomi in particolare sono, assieme alla diarrea, quelli tipici del colera [**2**].

 **Figura 1.** Il vibrione del colera



►► Epidemiologia

Nel 1854 un'epidemia di colera colpì Londra. In quell'occasione le osservazioni del medico John Snow permisero di dedurre la presenza di specifiche particelle infettive nell'acqua potabile di una fontana utilizzata dagli abitanti di un quartiere con una forte mortalità per colera. Snow notò che tutte le persone che erano state colpite dalla malattia si erano servite dell'acqua della medesima fontana di Broad Street. Quando fu sospesa l'erogazione dell'acqua da quella fontana il focolaio epidemico si esaurì. Era evidente che il veicolo dell'infezione era l'acqua di quella fontana e che quell'acquedotto era inquinato (📷 **figura 2**).

📷 **Figura 2.** La fontana di Broad Street a Londra



Negli ultimi giorni del mese di agosto del 1973 Napoli conobbe le ultime manifestazioni europee dell'epidemia di colera. Alcune decine di morti, compresi quelli di Torre del Greco e di Pozzuoli, furono il costo umano più evidente di questa epidemia che colpì l'area metropolitana napoletana (📍 **figura 3**). I vaccini scarseggiavano, ma grazie all'intervento degli americani si riuscì a far arrivare sotto al Vesuvio, attraverso la US Navy, gran parte delle scorte vaccinali previste per i loro soldati impegnati nella guerra del Vietnam. Un milione di dosi venne offerto alla popolazione partenopea (📍 **figura 4**). In quell'occasione si videro anche per la prima volta le pistole mediche che sparavano il siero anti-vibrione.

Il colera è endemico in circa 50 Paesi, principalmente dell'Africa e dell'Asia meridionale, nei quali è una malattia associata alla povertà. Nei Paesi sviluppati i rari casi di malattia sono legati invece a viaggiatori di ritorno da aree endemiche. Sebbene solo una piccola parte dei casi venga riportata ufficialmente, il numero totale dei casi è stimato essere

📍 **Figura 3.** Napoli 1973: la notizia nella stampa dell'epoca

Si spera di arginare l'epidemia

Tutti i possibili provvedimenti cautelativi sono stati messi in atto - Aumentata la dose di cloro nell'acquedotto cittadino - Vietata la vendita di frutti di mare - Isolato l'ospedale Cotugno dove sono state concentrate le persone affette dall'infezione - Anche giovani e bambini fra i contagiati

DAL NOSTRO INVIATO SPECIALE

Napoli, 29 agosto.

La popolazione qui ha reagito civilmente alla notizia che la gastroenterite che ha colpito almeno una settimana di persone tra Napoli e Torre del Greco è in realtà colera.

Il comunicato del ministero della sanità è stato, nella sua franchezza, un pugno nello stomaco per tutti. Se è vero che le epidemie nelle quali sembravano essersi impantanate le stesse autorità sanitarie e amministrative locali e a concentrare gli sforzi è il comune di Napoli, come si comune di Napoli, preso la regione e presso i vari comuni dove si sono verificati dei casi di colera.

Si stanno muovendo tutte le forze disponibili per controllare la situazione e per evitare che il colera, che per ora sembra avere il suo focolaio di origine nell'area costiera di Torre del Greco, si sparpia episodi a Napoli, Brindisi, Mottola, Bari e altri comuni disposti sotto forma epidemica. In questo caso un controllo della situazione diventerebbe disperato, data l'alta densità della popolazione lungo l'arco del golfo di Napoli, le gravi carenze strutturali e organizzative del capoluogo, lo stato di grave deterioramento dei servizi primari. Il pericolo permanente per altre disastrosità, peraltro, che è

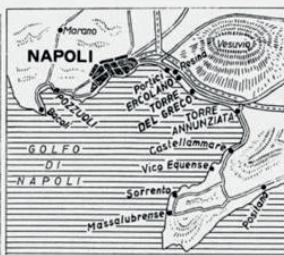
diciemila casi, quando la sola amministrazione marittima ne ha regolarmente richiesta quindicimila per la profilassi di quasi 500.000 attività nell'ambito del porto di Napoli e dei porti di Torre del Greco e di Castellammare di Stabia. Le prime due di questi saranno comunque dirottate nella zona vesuviana, dove si presume che ci sia il focolaio di origine della malattia.

ITALIA

La profilassi

L'attività di prevenzione e di circoscrizione della malattia si sta concentrando per ora in quell'area dove sono stati prelevati campioni di acque reflue del colera della zona ed è stato accertato che essi sono positivi. Comunque, a livello di prevenzione, è stata quintuplicata la dose di cloro che normalmente si immette sempre nella zona vesuviana al sistema fognario e i familiari delle persone morte o colpite da colera per sottoporre a fermentazione, oltre a vaccinare, oltre a disinfettare le loro case.

Sono state organizzate squadre speciali composte da vigili urbani, vigili sanitari, medici comunali per l'opera di «parenti dei malati». Anche a Napoli è scattato il piano di emergenza. Durante la notte di ieri sono stati distribuiti e distribuiti forniti di emergenza e diete fornite di diete private e tre auto insufficienti hanno ripulito e disinfettato la fagnola le case



dei vibrione del colera, cioè il latte, i latticini, la frutta, la verdura, i crostacei e i frutti di mare in genere. Nel secondo tempo è scattata l'operazione di controllo nel luogo di vendita e negli stabilimenti. Da questi stabilimenti venti squadre composte da vigili urbani, vigili sanitari, medici veterinari stanno accalando in particolare i punti di vendita, una delle fonti del contagio più temute e più sospette sono infatti i frutti di mare, sono stati sequestrati oltre dieci quintali di molluschi venduti senza li-

stente dal Nord Africa e dal Medio Oriente, oppure da contrabbandieri. Torre del Greco è, infatti, un centro marittimo con un intenso traffico, sia locale che diretto, col Nord Africa in particolare. Sempre per individuare le cause del colera nel napoletano sono state rintracciate due donne di San Gioglio a Cernusco, sbarcate pochi giorni or sono a Fiumicino provenienti dal Medio Oriente, senza essere state sottoposte ai controlli sanitari di regolamento. Si tratta delle signorine Maria Paternò e Vittor-

UNA CITTA' PROVATA

CONTINUA DALLA PRIMA PAGINA


lappa la bocca con i fazzoletti, 2° uno che ce l'ha fatto ad uscire, ma non ci poteva che sia nelle condizioni migliori, steso come è sul sedile recinato in posizione orizzontale.

Gli in città, tra i piccoli dei «quartieri» che si dipartono dalla vecchia, via Toledo, fra i bassi, tra le stradine in salita lo situazione è ancora normale. I napoletani pare vogliono ignorare quello che sta succedendo. I loro ricordi sono terribili, quella morte napoletana, fra circa un millennio daranno la prima guerra mondiale.

«Cosa potremmo fare?». Tanto i soci si ammassano tonnellate di rifiuti e, anche se oggi in alcune zone i camion della nettezza urbana fanno tentato di dare una mano, è come andare in un deserto con un cucchiaino da minestrone. Una vecchia, inerte, pericolosamente in salita, che cambia i garofani davanti ad una immagine della Madonna, nel quartiere di Monte Calvario - a Pon-

 **Figura 4.** La vaccinazione contro il colera a Napoli nel 1973



tra 1,5 e 4 milioni all'anno, con un numero di morti che oscilla tra 21.000 e 143.000. Secondo la WHO (World Health Organization) tra il 2008 e il 2012 ci sono stati 2,9 milioni di casi di colera all'anno in 69 Paesi endemici e 95.000 decessi ( **figura 5**).

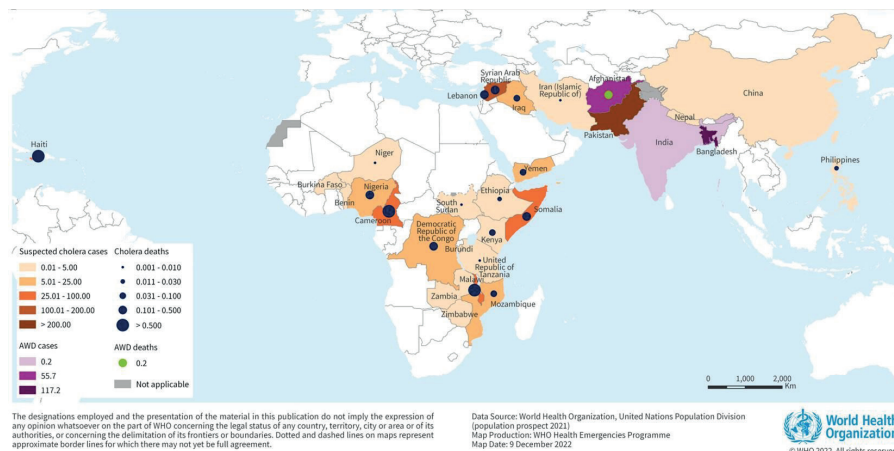
Nel 2017 sono stati raccolti dalla WHO dati sui casi di colera in 71 Paesi di tutto il mondo: 34 Paesi hanno riportato un totale di 1.227.391 casi e oltre 5.000 decessi (tasso di letalità dello 0,5%), mentre 37 Paesi non hanno riportato nessun caso durante l'anno [2, 3].

I sierogruppi di *Vibrio cholerae* che possono causare epidemie sono due:

- ▶ *Vibrio cholerae* O1;
- ▶ *Vibrio cholerae* O139.

La principale riserva di questi patogeni è rappresentata dall'uomo e dalle acque, soprattutto quelle salmastre presenti negli estuari, spesso ricchi di alghe e plancton.

Figura 5. Morti per colera nel mondo, 2022



Fonte: WHO, 2023.

<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON426>

Il colera è una malattia a trasmissione feco-orale: può essere contratta in seguito all'ingestione di acqua o alimenti contaminati da materiale fecale di individui infettati (malati o portatori sani o convalescenti). I cibi più a rischio per la trasmissione della malattia sono quelli crudi o poco cotti e, in particolare, i frutti di mare. Anche altri alimenti, comunque, possono fungere da veicolo. Le scarse condizioni igienico-sanitarie di alcuni Paesi e la cattiva gestione degli impianti fognari e dell'acqua potabile sono le principali cause di epidemie di colera.

Il batterio può vivere anche in ambienti naturali, come i fiumi salmastri e le zone costiere: per questo il rischio di contrarre l'infezione per l'ingestione di molluschi è elevato. Senza la contaminazione di cibo o acqua, il contagio diretto da persona a persona è molto raro in condizioni igienico-sanitarie normali. La carica batterica necessaria per la trasmissione dell'infezione, infatti, è superiore al milione: pertanto risulta molto difficile contagiare altri individui attraverso il semplice contatto [1, 4].

I ceppi di *Vibrio cholerae* continuano ad adattarsi e a evolversi nell'ambiente, per questo è fondamentale – per prevenire le epidemie e stabilire idonee misure preventive – comprendere i fattori che contribuiscono alla loro maggiore persistenza nell'ambiente e alla loro trasmissibilità. Il colera colpisce le aree geografiche di Paesi nei quali le abitazioni sono sovraffollate, l'approvvigionamento di acqua potabile è insufficiente e lo smaltimento fognario inadeguato. In tali Paesi i batteri del colera continuano a infettare milioni di persone.

La WHO stima che solo il 5-10% dei casi che si verifica ogni anno sia notificato ufficialmente [2]. Questo avviene per la bassa efficienza dei sistemi di notifica, per l'insufficienza della sorveglianza epidemiologica e dei laboratori per le diagnosi. A ciò si aggiunge la mancanza di risorse per la promozione della salute, dei servizi sociali e dell'approvvigionamento di acqua potabile.

Come abbiamo visto, la malattia è ancora endemica in molti Paesi dell'Asia, dell'Africa e delle Americhe, con 1,3 miliardi di persone a rischio. L'Africa sub-sahariana risulta la regione con il tasso di incidenza maggiore. La stima dei morti è di 91.000 su circa 3 milioni di casi. In contesti epidemici nei quali l'immunità naturale è scarsa o assente, tutte le fasce di età sono ugualmente colpite, con un tasso di mortalità più elevato nei bambini <5 anni che, in mancanza di adeguata assistenza sanitaria, risentono maggiormente della rapida e drammatica disidratazione.

Epidemie di colera si verificano repentinamente e sono spesso associate a catastrofi naturali ed emergenze umanitarie, come è successo nel 2010 ad Haiti dopo il terremoto (📷 **figura 6**), nel Sudan del Sud nel 2017, nello Yemen nel 2019 a seguito della guerra civile. Recentemente, epidemie si sono verificate anche nella Repubblica Democratica del Congo, in Nigeria e in Somalia.

 **Figura 6.** Epidemia di colera dopo il terremoto ad Haiti nel 2010



La WHO riconosce che i sistemi di sorveglianza rappresentano un quadro incompleto della reale diffusione del colera. I motivi della sottostima e della sotto-notifica dei casi sono numerosi:

- ▶ è una malattia che spesso non viene diagnosticata per l'insufficienza dei sistemi laboratoristici in molti Paesi;
- ▶ in quegli stessi Paesi i sistemi di sorveglianza e di prevenzione sono ancora inadeguati;
- ▶ la notifica dei casi non ha la giusta attenzione per non correre il rischio di danneggiare l'industria turistica locale.

▶▶ Clinica

Il colera è una malattia acuta che entro poche ore porta a grave disidratazione e a morte se non è trattata adeguatamente. Il periodo d'incubazione varia in genere tra le 24 e le 72 ore (2-3 giorni), ma in casi eccezionali può oscillare tra le 2 ore e i 5 giorni, in funzione del numero di batteri ingeriti.

I vibriani colonizzano l'intestino tenue dove producono una tossina che, entrando nelle cellule, aumenta il deflusso di cloruri e di bicarbonati e diminuisce l'assorbimento di sodio, causando il flusso di molecole di acqua nel lume intestinale [4, 5].

Nel 75% dei casi le persone infettate non manifestano alcun sintomo. Al contrario, tra coloro che presentano sintomi, solo una piccola parte sviluppa una forma grave della malattia. Quando presente, il sintomo prevalente è la diarrea, acquosa e marrone all'inizio, chiara e liquida successivamente (con l'aspetto tipico ad "acqua di riso"). In alcuni soggetti la continua perdita di liquidi può portare alla disidratazione e allo shock ipovolemico, che nei casi più gravi può essere rapidamente fatale. La febbre non è un sintomo prevalente della malattia, mentre possono manifestarsi vomito e crampi alle gambe. A seconda della gravità della disidratazione, il paziente può avere sete e presentare irritabilità (il termine colerico deriva appunto da questa malattia) con oliguria, tachipnea, tachicardia. Un basso livello di acidità gastrica, o l'uso di farmaci gastroprotettori, è stato associato a un decorso più grave della malattia. La diagnosi è confermata con la coprocultura o con un tampone rettale [1].

L'aspetto più importante nel trattamento del colera è la reintegrazione dei liquidi e dei sali persi con la diarrea e il vomito. La reidratazione orale ha successo nel 90% dei casi; può avvenire tramite assunzione di soluzioni ricche di zuccheri, elettroliti e acqua, e deve essere intrapresa immediatamente. Con un'adeguata reidratazione la malattia si risolve autonomamente e solo l'1% dei pazienti muore. I casi più gravi, invece, necessitano di un ripristino dei fluidi intravenoso che, soprattutto all'inizio, richiede grandi volumi di liquidi, fino a 4-6 litri. Se non opportunamente trattato, il 50% dei casi gravi può andare incontro alla morte.

La mortalità è più elevata nei bambini, in particolare di età inferiore ai 5 anni. Gli antibiotici, generalmente tetracicline o ciprofloxacina,

possono abbreviare il decorso della malattia e ridurre l'intensità dei sintomi; sono utilizzati soprattutto per le forme più gravi o nei pazienti maggiormente a rischio, come gli anziani [1, 4, 5].

►► **Prevenzione**

L'approccio prescelto per la lotta al colera è spesso multisettoriale e coinvolge la gestione dell'acqua, la sanità pubblica, la pesca, l'agricoltura e l'educazione alla salute. Tuttavia, gli interventi più importanti per la prevenzione delle epidemie di colera riguardano la depurazione dell'acqua e il funzionamento del sistema fognario [6, 7].

Garantire la sicurezza del cibo e dell'acqua e migliorare l'igiene, infatti, sono le condizioni di base per prevenire le epidemie. Anche l'educazione al rispetto di accorgimenti igienici durante la preparazione o l'assunzione del cibo – come il lavarsi le mani con il sapone prima di iniziare a cucinare o mangiare – può contribuire a ridurre la diffusione delle epidemie. I vibrioni del colera, infatti, sono estremamente sensibili all'azione dei comuni detergenti e disinfettanti. Il rischio di infettarsi è basso per la maggior parte dei viaggiatori internazionali, anche nei Paesi dove sono in corso epidemie di colera, purché vengano seguite le seguenti norme di prevenzione [5, 6, 7]:

- curare l'igiene personale, in particolare quella delle mani che vanno lavate regolarmente con acqua e sapone e disinfettate con soluzioni igienizzanti;
- lavarsi le mani prima di toccarsi il naso, la bocca e gli occhi e dopo essere andati al bagno o aver toccato oggetti o cibi a rischio di essere contaminati;
- evitare di ingerire alimenti o acqua contaminati; assicurarsi la disponibilità di cibi ben cotti e di acqua sicuramente potabile.

È indispensabile, inoltre, seguire le cinque regole della sicurezza alimentare:

1. lavarsi spesso le mani, sempre prima di maneggiare alimenti;
2. assicurarsi che i cibi vengano ben cotti;
3. consumare frutta e verdura cruda solo dopo averla sbucciata;
4. bere possibilmente acqua imbottigliata, altrimenti assicurarsi che sia bollita;
5. tenere ben separati i cibi crudi da quelli cotti e conservarli alle appropriate temperature.

La vaccinazione è importante sia per i viaggiatori in aree a rischio sia per la popolazione locale [8, 9].

Tutti coloro che, per motivi diversi, devono viaggiare verso Paesi o aree dove il colera è ancora endemico devono essere consapevoli del rischio al quale vanno incontro e devono rivolgersi prima del viaggio agli ambulatori per la Medicina dei Viaggiatori operativi in tutte le ASL.

L'informazione e la vaccinazione prima del viaggio sono spesso i fattori fondamentali per evitare sia di esporsi al rischio di contrarre il colera sia di favorirne la trasmissione [10].

La WHO non consiglia la somministrazione di antibiotici a scopo profilattico nei viaggiatori. Il trattamento antibiotico preventivo non ha alcun effetto sulla diffusione del colera, al contrario può aumentare l'antibiotico-resistenza [11].

►► **Vaccinazione**

In Italia risultano registrati due vaccini anticolerici, entrambi orali: uno a batteri uccisi e uno a batteri vivi attenuati.

► Vaccino a batteri uccisi

Il vaccino orale ucciso a cellule intere-subunità B ricombinante (WC/rBS) è composto da un mix di ceppi Inaba, Ogawa, classico ed El Tor di *V. cholerae* O1, inattivati con calore e formalina, in combinazione con la subunità B ricombinante della tossina colerica (rCTB). Dosaggio e modalità di somministrazione possono essere riassunti nel modo seguente.

- *Adulti e bambini >6 anni*: due dosi distanziate di 1-6 settimane (se la 2a dose dovesse essere ritardata, si dovrà ricominciare la somministrazione da capo).
- *Bambini 2-6 anni*: tre dosi distanziate di 1-6 settimane (anche in questo caso, se si superano le 6 settimane tra due dosi successive, si deve ricominciare da capo).
- L'assunzione deve avvenire a stomaco vuoto (né cibo né bevande da 1 ora prima a 1 ora dopo l'assunzione) come sospensione orale in soluzione alcalina tampone (secondo le indicazioni riportate nella confezione).

Questo vaccino monovalente – che non dà alcuna immunità per il sierogruppo O139 – conferisce alti livelli di protezione (circa l'85%) nei confronti del ceppo colerico El Tor per circa 6 mesi sia nei bambini sia negli adulti, ma scende al 62% circa dopo 1 anno e al 57% dopo 2 anni. L'efficacia inizia una settimana dopo il completamento del ciclo vaccinale.

La tossina colerica O1 e la tossina prodotta dall'*Escherichia coli* enterotossigeno produttore di tossina termolabile (LT-ETEC) sono strettamente correlate e strutturalmente molto simili. Negli studi di efficacia del vaccino è stata notata (come outcome secondario nella coorte dei vaccinati) una riduzione globale dell'incidenza della diarrea causata da LT-ETEC pari a circa il 60%. Comunque, la durata

di tale protezione è piuttosto breve, dura al massimo 3 mesi [12]. Quanto esposto fa comprendere perché il vaccino non sia autorizzato per la prevenzione della diarrea del viaggiatore.

Se vi fosse necessità di prolungare la durata della protezione dal colera perché l'esposizione al rischio perdura, si deve somministrare una singola dose di vaccino dopo 2 anni negli adulti e nei bambini >6 anni e dopo 6 mesi nei bambini di età compresa tra 2 e 6 anni. Se l'intervallo tra il ciclo vaccinale di base e la dose di richiamo viene superato si dovrà procedere a un nuovo ciclo di base.


► Vaccino a batteri vivi attenuati

Il vaccino a batteri vivi attenuati (CVD 103-HgR) contiene un ceppo di *V. cholerae* ottenuto dal sierogruppo O1 classico Inaba. Il suo uso è raccomandato per adulti e bambini >2 anni di età.

Si tratta di un vaccino orale monodose (assunto come sospensione in acqua immediatamente dopo la preparazione) che produce una risposta protettiva in tempi molto rapidi. Il ceppo vivo attenuato è incapace di sintetizzare la tossina colerica attiva, ma è in grado di sintetizzare la subunità B non tossica e di replicarsi nel tratto gastrointestinale.

Gli anticorpi vibriocidi compaiono in circolo già 10 giorni dopo la vaccinazione (📷 **figura 7**) conferendo immediata protezione, la cui durata non è al momento del tutto certa, anche se gli studi finora effettuati hanno dimostrato che, rispetto al braccio del placebo, i vaccinati conservano titoli significativamente maggiori fino a 720 giorni.

Il tasso atteso di sieroconversione è del 98,1% nei bimbi tra i 2 e i 5 anni, del 97,8% nei soggetti tra i 6 e gli 11 anni, del 99,4% in quelli tra i 12 e i 17 anni, del 93,5% in quelli tra i 18 e i 45 anni e, infine, del 90,4% in quelli tra i 46 e i 64 anni [13, 14, 15].

 **Figura 7.** Gli anticorpi ostacolano il legame della tossina colerica con la superficie della mucosa intestinale

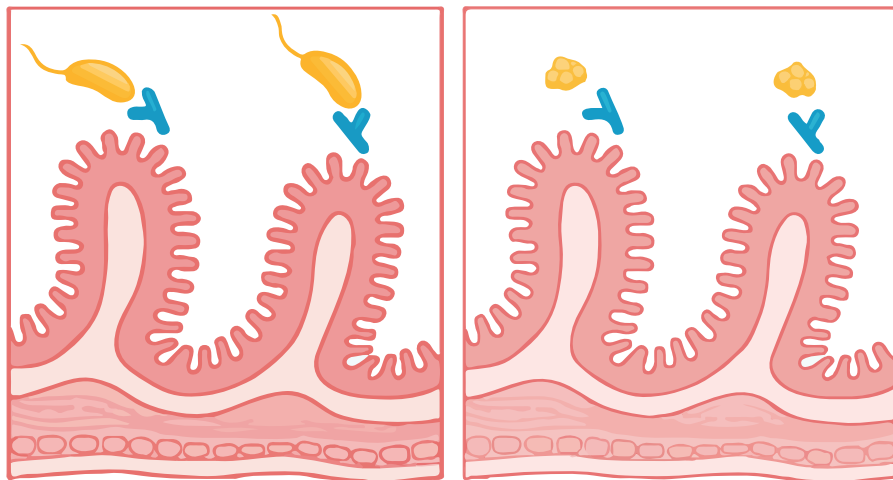


Figure blu: anticorpi.

Figure gialle: a sinistra il batterio intero, a destra la subunità produttrice della tossina.

►► **Effetti indesiderati, controindicazioni/precauzioni, interazioni del vaccino**

► **Vaccino a cellule uccise (WC/rBS)**

Il vaccino WC/rBS è scevro da significativi effetti collaterali. La sorveglianza post-marketing ha visto riportare lieve fastidio addominale e diarrea nello 0,1-1% dei vaccinati.

Poiché durante il processo di fabbricazione viene utilizzata formaldeide, è possibile che questa sia presente in tracce nel prodotto finale per cui è necessario fare attenzione nei soggetti con ipersensibilità accertata a tale sostanza. Bisogna rinviare la somministrazione del vaccino inattivato nei soggetti affetti da malattie gastrointestinali acute o da malattie febbrili acute.

Una dose contiene circa 1,1 g di sodio. I pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio devono tenerne conto.

L'uso in gravidanza non è raccomandato. Il vaccino può essere associato alla somministrazione di tutti gli altri vaccini, con l'unica attenzione che, nel caso di co-somministrazione con il vaccino antitifico orale Ty21a, le due assunzioni avvengano ad almeno 8 ore di distanza l'una dall'altra.

► **Vaccino vivo attenuato (CVD 103-HgR)**

Gli effetti indesiderati più comuni del vaccino CVD 103-HgR sono stanchezza, cefalea, dolore addominale, nausea, vomito e perdita di appetito (ma rimangono nel complesso poco frequenti).

Le controindicazioni all'uso di questo vaccino sono legate al fatto che si tratta di un vaccino a batteri vivi attenuati. Per questo non può essere somministrato in gravidanza, in allattamento, in caso di deficit congeniti o acquisiti del sistema immunitario (in particolare a soggetti immunodepressi o immunosoppressi). Inoltre, siccome l'individuo vaccinato elimina con le feci parte dei batteri ricevuti con il vaccino per circa 7 giorni dopo l'assunzione, ne è cautelativamente controindicato l'uso anche in conviventi di soggetti con alterazioni del sistema immunitario.

Non sono riportate significative interazioni con altri vaccini.

►► **Indicazioni alla vaccinazione**

La vaccinazione anticolerica è indicata per tutti coloro che, per motivi diversi, devono viaggiare verso Paesi o aree dove il colera è ancora endemico. La vaccinazione è raccomandata [5, 9] soprattutto per:

- lavoratori trasfertisti che sono destinati a soggiornare per tempi lunghi in Paesi nei quali il colera è endemico;
- operatori umanitari in servizio o durante un'epidemia o in campi profughi/rifugiati;

- ▶ viaggiatori che si prevede possano soggiornare in condizioni di scarsa igiene in aree endemiche (soprattutto i VFR, Visiting Friends and Relatives);
- ▶ viaggiatori diretti in aree endemiche per colera affetti da malattie croniche che possano essere pesantemente aggravate dall'infezione (ad esempio, malattie infiammatorie croniche intestinali o malassorbimento);
- ▶ viaggiatori con acloridria.

Tutti i viaggiatori devono comunque essere resi consapevoli del rischio al quale vanno incontro e dovrebbero rivolgersi, pertanto, agli ambulatori per la Medicina dei Viaggiatori operativi in ogni ASL per avere tutte le indicazioni necessarie [10].

KEY POINT

- ▶▶ Il colera è una malattia diarroica acuta a rapida disidratazione. È ancora un grave problema di salute pubblica in molti Paesi del mondo dove è presente in forma endemica con periodiche riacensioni epidemiche.
- ▶▶ **Agente eziologico:** è una malattia a trasmissione feco-orale causata dall'infezione intestinale da tossine prodotte dal batterio *Vibrio cholerae*. Può essere contratta in seguito all'ingestione di acqua o alimenti contaminati da materiale fecale di individui infettati (malati o portatori sani o convalescenti). La sua trasmissione avviene per contatto orale, diretto o indiretto, con feci o alimenti contaminati.
- ▶▶ **Epidemiologia:** il colera è endemico in circa 50 Paesi, principalmente dell'Africa e dell'Asia meridionale. In queste aree è una malattia associata alla povertà. Benché solo una piccola parte dei casi venga riportata ufficialmente, il numero totale dei casi è stimato essere tra 1,5 e 4 milioni all'anno, con un numero di morti che oscilla tra 21.000 e 143.000.
- ▶▶ **Clinica:** è una patologia acuta che porta entro poche ore a grave disidratazione e anche alla morte se non è trattata adeguatamente. Il periodo d'incubazione varia di solito tra le 24 e le 72 ore (2-3 giorni), ma in casi eccezionali può oscillare tra le 2 ore e i 5 giorni, in funzione del numero di batteri ingeriti.
- ▶▶ **Prevenzione:** garantire la sicurezza del cibo e dell'acqua e migliorare l'igiene sono le condizioni di base per prevenire le epidemie. Ai viaggiatori nei Paesi a rischio è raccomandata la vaccinazione.
- ▶▶ **Vaccino:** un vaccino ucciso a cellule intere e subunità B ricombinante della tossina colerica (WC/rBS) e uno a batteri vivi attenuati (CVD 103-HgR). Il vaccino inattivato è assunto per via orale assieme a un tampone bicarbonato che protegge gli antigeni dall'acidità gastrica. Il vaccino vivo attenuato è assunto per via orale come sospensione in acqua. Per entrambi è necessario completare l'immunizzazione almeno una settimana prima dell'esposizione al rischio.

- ▶▶ *Schedula vaccinale*: il vaccino WC/rBS può essere utilizzato a partire dai 2 anni di età. Il ciclo di base consiste in 2 dosi (3 nei bambini 2-6 anni) con un intervallo minimo di una settimana tra le dosi. Per ottenere una protezione continua è raccomandata una singola dose di richiamo dopo 2 anni per gli adulti e dopo 6 mesi per i bambini da 2 a 6 anni. Il vaccino CVD 103-HgR è registrato per l'uso negli adulti e nei bambini a partire dai 2 anni. Si tratta di una monodose che conferisce elevata protezione probabilmente fino a 2 anni dall'assunzione.
- ▶▶ *Indicazioni*: tutti coloro che, per motivi diversi, devono viaggiare verso Paesi o aree dove il colera è ancora endemico devono essere consapevoli del rischio al quale vanno incontro e devono rivolgersi prima del viaggio agli ambulatori per la Medicina dei Viaggiatori operativi in tutte le ASL.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] Clemens JD, Desai SN, Qadri F et al. *Cholera vaccines*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM (editors). *Vaccines*. 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2017:185-97.
- [2] World Health Organization. *Cholera 2017*. Wkly Epidemiol Rec 2018;93:489-500.
- [3] Amicizia D, Micale RT, Pennati BM et al. *Burden of typhoid fever and cholera: similarities and differences. Prevention strategies for European travelers to endemic/epidemic areas*. J Prev Med Hyg 2019;60(4):E271-85.
- [4] Harris JB, LaRocque RC, Qadri F et al. *Cholera*. Lancet 2012;379:2466-76.
- [5] Gabutti G, Rossanese A, Tomasi A et al. *Cholera, the current status of cholera vaccines and recommendations for travellers*. Vaccines 2020;8:606.
- [6] Global Task Force on Cholera Control (GTFCC). Disponibile su: <https://www.gtfcc.org/wp-content/uploads/2020/09/ending-cholera-a-global-roadmap-to-2030.pdf> (ultimo accesso: settembre 2023).
- [7] Legros D; Partners of the Global Task Force on Cholera Control. *Global cholera epidemiology: Opportunities to reduce the burden of cholera by 2030*. J Infect Dis 2018;218(Suppl_3):S137-S140.
- [8] Steffen R, Behrens RH, Hill DR et al. *Vaccine-preventable travel health risks: what is the evidence - what are the gaps?* J Travel Med 2015;22(1):1-12.
- [9] Wong K, Burdette E, Mahon B et al. *Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Cholera Vaccine*. Morb Mort Wkly Rep 2017;66:482-5.
- [10] Tomasi A. *Atlante della salute in viaggio*. Edra, Milano 2017.
- [11] World Health Organization. *International Travel and Health - Cholera*. 2018. Disponibile su: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241580472> (ultimo accesso: settembre 2023).
- [12] Steffen R, Castelli F, Nothdurft HD et al. *Vaccination against enterotoxigenic Escherichia coli, a cause of travelers' diarrhea*. J Travel Med 2005;12:102-7.

[13] McCarty JM, Lock MD, Hunt KM et al. *Safety and immunogenicity of single-dose live oral cholera vaccine strain CVD 103-HgR in healthy adults age 18-45*. Vaccine 2018;36:833-40.

[14] McCarty JM, Gierman EC, Bedell L et al. *Safety and immunogenicity of live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in children and adolescents aged 6-17 years*. Am J Trop Med Hyg 2020;102:48-57.

[15] McCarty JM, Cassie D, Bedell L et al. *Safety and Immunogenicity of Live Oral Cholera Vaccine CVD 103-HgR in Children Aged 2-5 Years in the United States*. Am J Trop Med Hyg 2021;104: 861-5.

Con il contributo non condizionante di

sanofi

Carocci  editore