



Università di Roma Tor Vergata
Dipartimento di Sanità Pubblica



**ATTUALITA'
E
PROSPETTIVE
DELLE
VACCINAZIONI**

**10° Incontro Nazionale
di Formazione**

**29 maggio 2012
Villa Mondragone
Monte Porzio Catone - Roma**

Vaccinazione contro il colera

G. Gabutti

**Direttore S.C. Igiene e Sanità Pubblica
ASL4 Chiavarese – Regione Liguria**

Il Colera



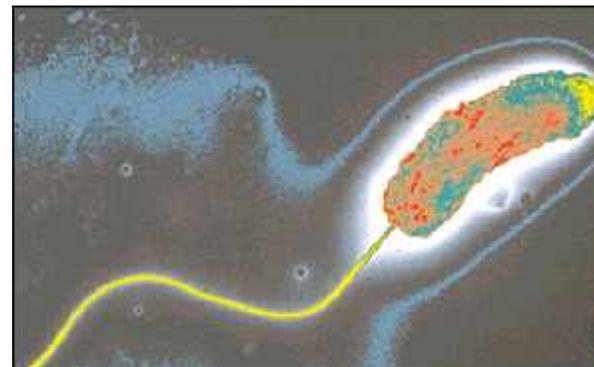
- **Malattia diarroica acuta**
- **La grave sintomatologia intestinale è sostenuta da una esotossina**
- **Sono conosciuti 139 sierogruppi di vibrione colerico. Tra questi solo i *V. cholerae* O1 e O139 sono in grado di produrre la tossina e di originare focolai epidemici**

Il Colera

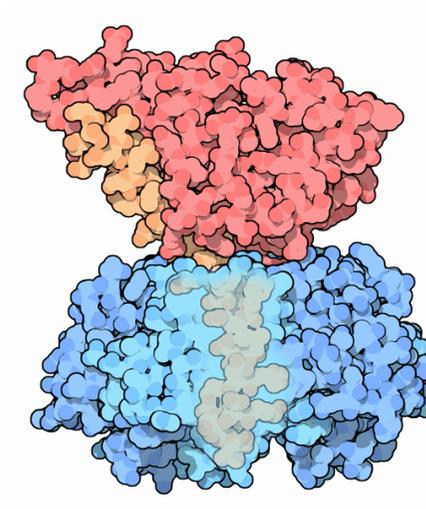
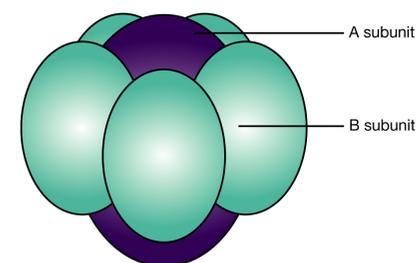
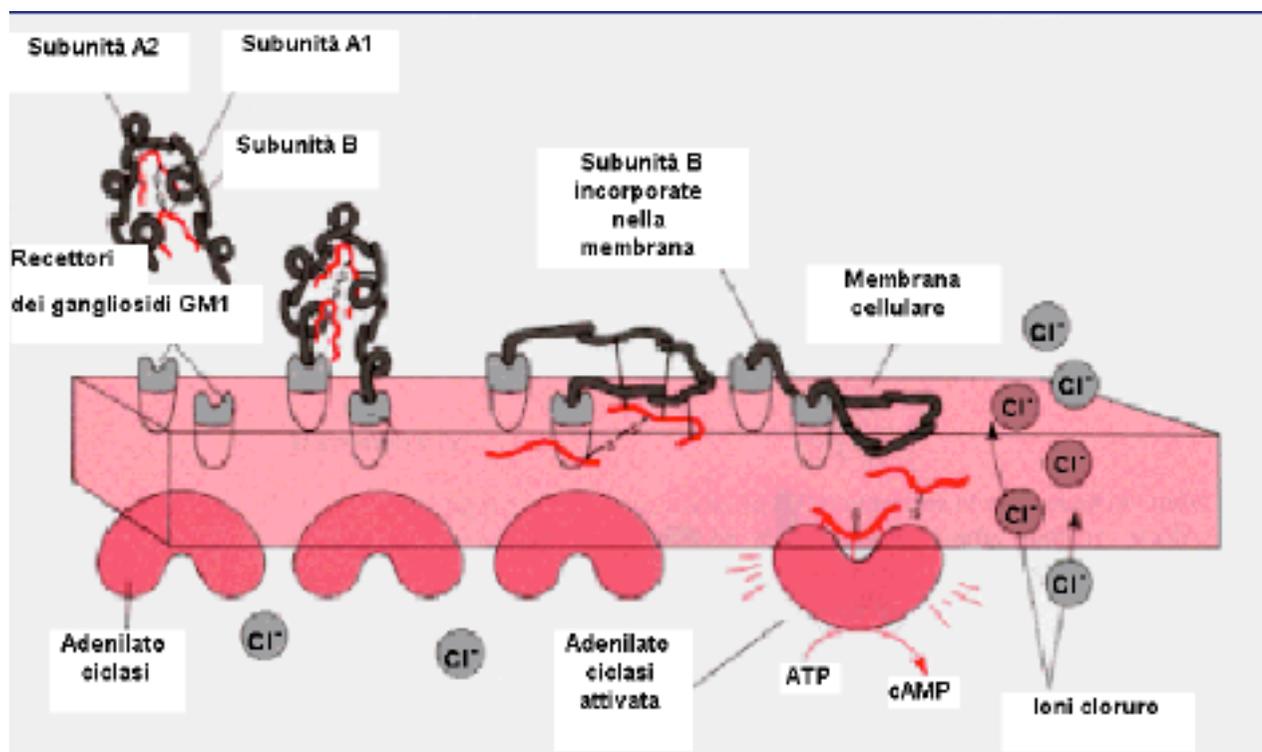


- Se la carica batterica è sufficiente a superare la barriera gastrica (10^6 - 10^{11} UFC), i Vibrioni si localizzano nel lume intestinale dove producono la tossina (*V. ch.* O1 e O139)
- Il passaggio del Vibrione è facilitato quando l'acidità del succo gastrico è temporaneamente neutralizzata (pasto proteico) o ridotta (gastrectomia, ipo-acloridia, terapia con inibitori di pompa in pazienti con gastrite cronica e/o infezione da *H. pylori*)

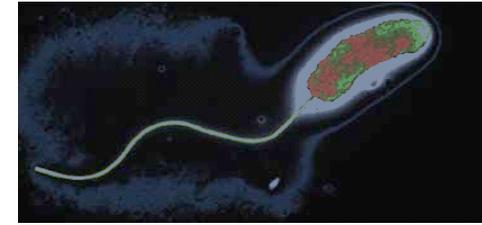
Vibrio cholerae



V. cholerae colonizza la mucosa intestinale
e produce l'enterotossina colerica

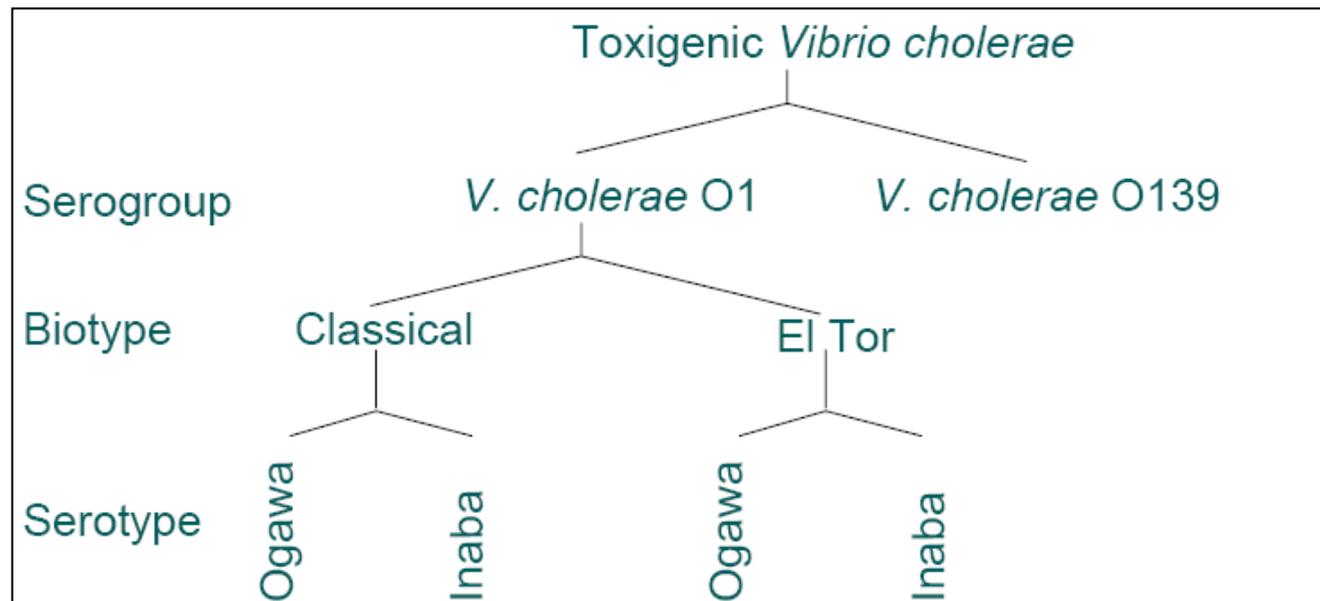


Vibrio cholerae



I *Vibrio cholerae* sono classificati in base all'antigene lipopolissacaridico O in sierogruppi. Solo i sierogruppi O1 e O139 (che è stato identificato nella baia del Bengala nel 1992) sono enterotossici.

Il sierogruppo O1 può essere classificato in 2 biotipi (Classico e El Tor) e 3 sierotipi (Inaba, Ogawa, Hikojima)



Vibrio cholerae

- **Un nuovo ceppo di *V. cholerae* O1 biotipo El Tor, ma produttore di tossina del biotipo classico, sta sostituendo il biotipo El Tor originale in diverse zone di Asia e Africa. Questa nuova variante causa sintomi della malattia più severi**
- **La presenza del sierogruppo O139 è limitata ad alcune aree dell'Asia ed, in generale, la sua incidenza è in diminuzione.**

Aspetti clinici del colera

- Incubazione: da poche ore a 5 giorni
- Sintomatologia nei casi conclamati: prostrazione, diarrea frammista a muco (ad acqua di riso), segni di disidratazione, obnubilamento del sensorio fino al coma
- **La maggior parte delle infezioni coleriche da *V. cholerae* O1, però, decorre in maniera inapparente o paucisintomatica, soprattutto se causata dal biotipo El Tor**
- **La maggioranza dei casi di colera nei viaggiatori sani non sono severi.**

Contagiosita'

I pazienti possono essere contagiosi da 3 giorni prima della comparsa dei sintomi e, generalmente, non lo sono più dopo 2-3 settimane

Raramente possono diventare “long-term carriers”

Terapia



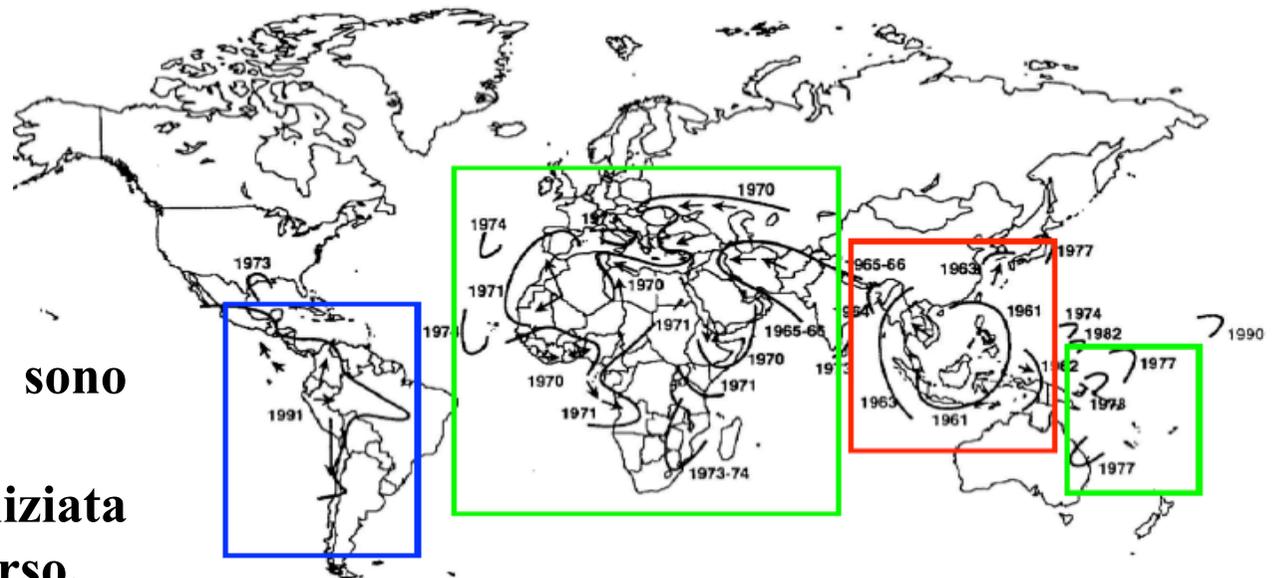
- **Pronta reidratazione (orale, endovenosa)**
- **Terapia antibiotica, non attiva sulla tossina ma in grado di ridurre la produzione agendo sui batteri (fluorochinolonici, tetracicline, cotrimossazolo)**
- **Il vibrione colerico sviluppa facilmente resistenze**

Il colera

Il serbatoio naturale del *Vibrio cholerae* è costituito dall'uomo.

I vibroni possono rimanere vitali nell'acqua per lunghi periodi associati con il plancton, i molluschi e le alghe

I cambiamenti climatici e la variabilità climatica possono essere fattori che modificano l'epidemiologia del vibrione.



Nel XIX e XX secolo si sono verificate 7 pandemie.

L'ultima, la settima, è iniziata nel 1961 ed è ancora in corso.

Dal 1992 nuovo sierogruppo di *V.cholerae* 0139 (stessa tossina del ceppo 01, ma diversa struttura lipolisaccaridica, con produzione di antigene capsulare)

“Il colera rappresenta un sostanziale problema sanitario in molti paesi dell’ Africa, dell’ Asia, dell’ America Centrale e Meridionale nei quali è endemico.”

“I numeri del colera nel mondo sono ben più elevati dei casi notificati”

Il colera è sottotificato e sottostimato

Il colera è in crescita a livello globale

Il trend dell'incidenza è aumentato costantemente dal quinquennio 2000-2004 al 2004-2008 (+ 24%)

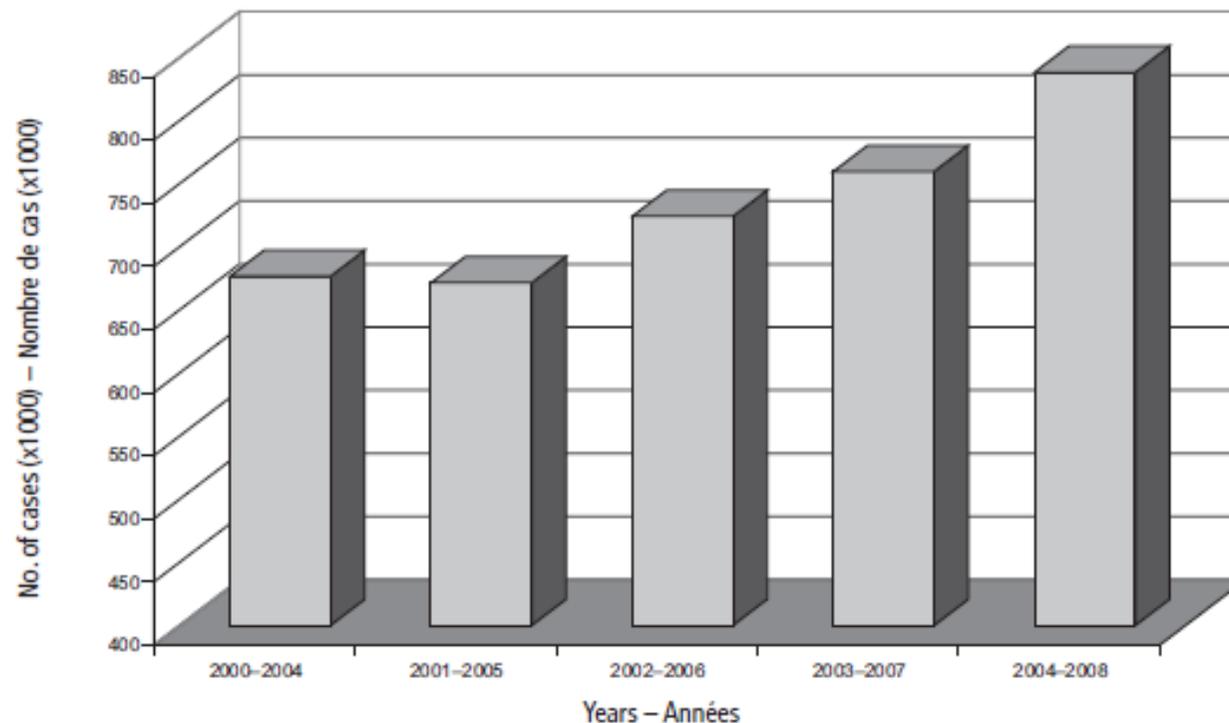


Fig. 2 Cumulative number of cholera cases reported to WHO during 5-year periods from 2000-2008

Fig. 2 Nombre de cas de choléra cumulés signalés à l'OMS sur une période de 5 ans, 2000-2008

Il terremoto ha colpito Haiti il 12 gennaio 2010

230.000 morti

3.000.000 di individui coinvolti

2.300.000 persone si sono spostate all'interno di Haiti

1.600.000 persone di rifugiati in 1300 campi



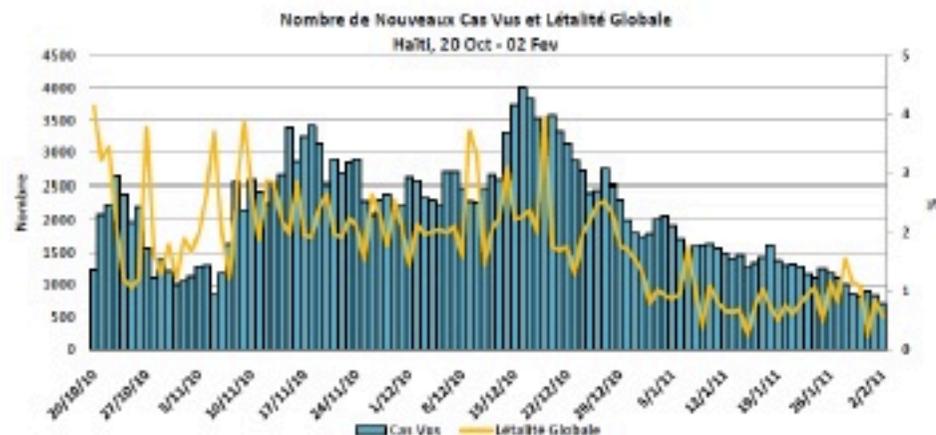
Il colera in Haiti – prima epidemia descritta dal 1960

Primi casi verso la metà di ottobre 2010

(identificato ceppo di *vibrio cholerae* 01 sierogruppo Ogawa)

4.670 vittime
249.937 casi accertati

(tra ottobre 2010 e febbraio 2011)



Colera, l'ira degli haitiani contro i caschi blu nepalesi

16 novembre 2010

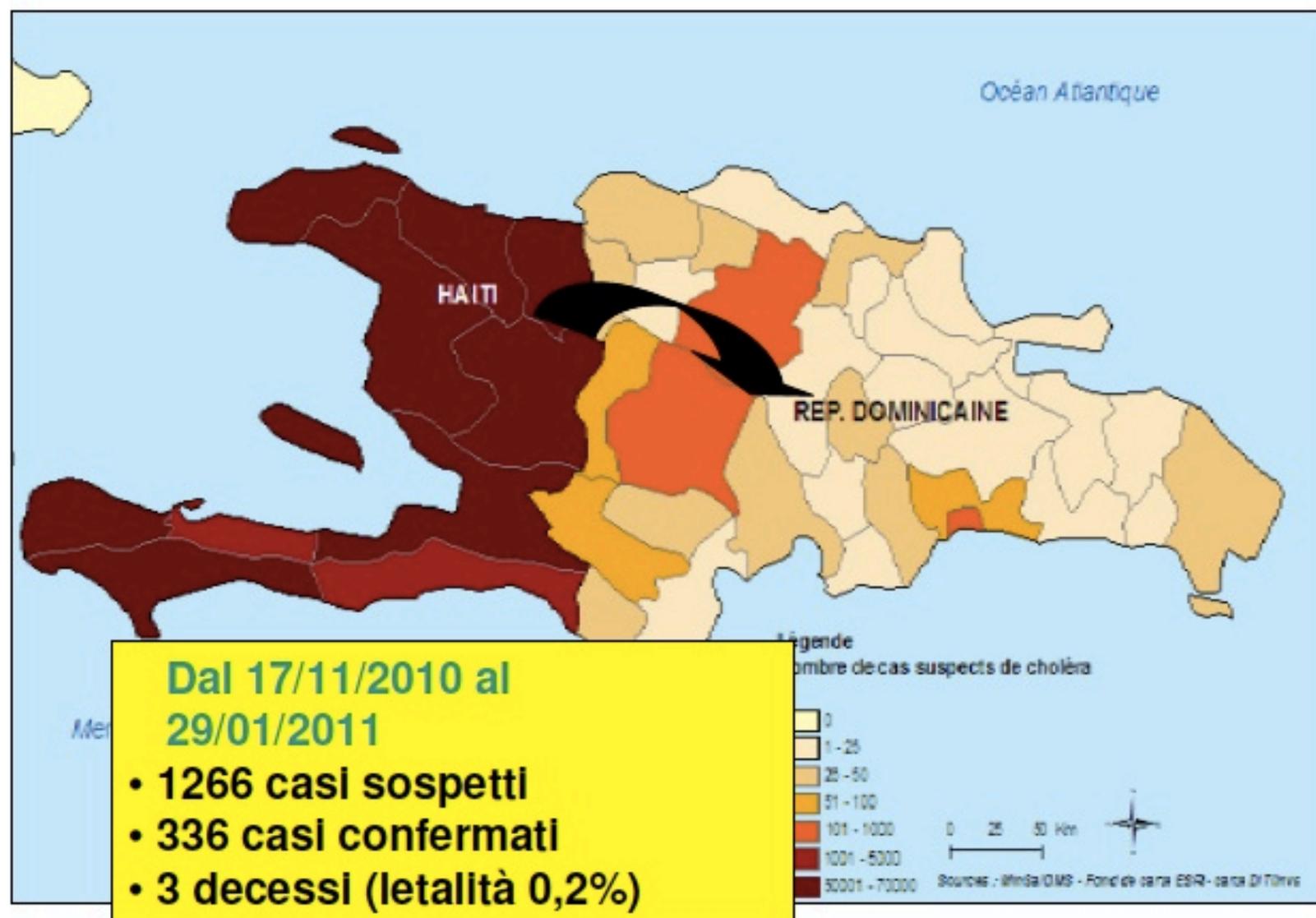
La popolazione accusa i caschi blu di aver portato sull'isola il colera, che era scomparso da un secolo.



La colpa sarebbe dei **peacekeeper del Nepal** arrivati a ottobre, ma le indagini dell'Onu non hanno accertato la connessione tra la diffusione del batterio e la base nepalese a ridosso delle sorgenti del fiume Meille, tributari dell'Artibonite, lungo le cui sponde c'è il principale focolaio della malattia.

L'ipotesi è che le acque nere della base abbiano contaminato le falde acquifere e il ceppo riscontrato ad Haiti sia stato di origine sudasiatica

Esportazione dei casi di colera da Haiti



Département Internationale et Tropical – (MinSa)

**Esportazione dei casi
di colera da Haiti**

**Martinica:
6 casi**



Département Internationale et Tropical – (MinSa)

Esportazione dei casi di colera dalla Repubblica Dominicana



Gennaio 2011

Esportazione di casi a seguito di una tossinfezione alimentare collettiva (circa 400 persone Provenienti da Paesi differenti)

Sorgente di contaminazione
Consumo di aragoste mal cotte



**USA 1 caso sospetto a Boston,
3 casi sospetti a New York**

Spagna (1 caso sospetto)

**Messico (alcuni casi
sospetti in 3 province)**

**Venezuela (89 casi
sospetti, 38 confermati)**

**Repubblica Dominicana (32 casi sospetti,
19 confermati di cui 22 in dominicani,
9 in venezuelani e 1 in spagnolo)**



Perchè il colera non si vede?

- **Molti paesi in via di sviluppo non hanno sistemi di sorveglianza adeguati**
- **Alcuni Paesi segnalano soltanto i casi confermati dalle analisi di laboratorio**
 - **numerosi casi vengono classificati come diarrea acquosa acuta e non vengono notificati**
- **I casi identificati non vengono segnalati per:**
 - **timore di possibili ripercussioni sul turismo e le relazioni commerciali**
 - **i costi di gestione delle epidemie**

OMS stima che solo il 5-10% dei casi sia notificato

Non si può escludere che un Paese sia a rischio per il colera anche se non sono stati notificati casi

I numeri reali del colera

**L'OMS stima che ogni anno
si verificano circa:**

- ✓ **3-5 milioni di casi**
- ✓ **120.000 morti**

**Il colera rimane una GRAVE
minaccia nei paesi in via di
sviluppo**



In conclusione....

I numeri del colera sono molto superiori a quelli indicati dai dati ufficiali.

L'OMS esprime preoccupazione per la diffusione del colera a livello mondiale (aumento di epidemie in numero e frequenza)



L'OMS esprime preoccupazione per la diffusione di ceppi di *V. cholerae* resistenti agli antibiotici

Inoltre...

gli antibiotici non sono necessari nei casi con sintomatologia lieve e sono controindicati per la profilassi



“Anche il numero dei CASI DI COLERA IMPORTATI notificati all’OMS rappresenta probabilmente una sostanziale sottostima della reale dimensione della malattia”



Perchè il colera non si vede?

Nei viaggiatori

- **Il periodo di incubazione è breve (da poche ore a 5 gg)**
 - **i sintomi della malattia compaiono all'estero**
 - **il colera non viene sempre importato nel paese di origine**
- **Il 90% degli episodi di colera hanno una sintomatologia lieve o moderata**
 - **non sono distinguibili clinicamente da altre cause di diarrea acuta**
 - **i pazienti non chiedono assistenza medica**
- **L'analisi microbiologica viene effettuata raramente**

Casi di colera importati

Il colera viene importato in molti paesi industrializzati

Per i viaggiatori, il rischio di contrarre il colera è valutato in 2-3 casi/milione. Quando viene effettuata la ricerca del *V. cholerae*, nei viaggiatore che presentano diarrea, il rischio sale a 5 casi/100.000 per mese di soggiorno.

Casi importati – notificati a OMS nel:	Giappone	Altri Paesi	Totali
2004	55	45	100
2005	33	35	68

In Giappone, dove viene eseguito lo screening microbiologico per i viaggiatori che ritornano con dissenteria, il numero dei casi importati è superiore rispetto a Europa e USA.

Viaggiatori verso mete a rischio per il colera

Il numero di viaggiatori verso mete a rischio per il colera è in aumento e tende a crescere

- **i viaggiatori, provenienti dai paesi industrializzati, non hanno un'immunità pre-esistente.**
- **una stretta osservanza delle misure igienico-sanitarie può proteggere contro l'infezione, ma in pratica è difficile evitare tutte le possibili fonti di contaminazione**



Prevenzione dell' infezione colerica

- **Evitare le situazioni di rischio alimentare**
- **Attivare le difese immunitarie tramite la Vaccinazione**



Prevenzione dell' infezione colerica

Micro intervento → *disinfezione di acqua e cibo*



Acqua sicura

Acqua imbottigliata, preferibilmente gassata

+

Igiene delle mani

+

Precauzioni alimentari



BOIL IT, COOK IT, PEEL IT..... OR FORGET IT

Rischio per il viaggiatore



Pochi studi hanno finora definito quali viaggiatori siano esposti a maggior rischio di colera. Teoricamente ogni viaggiatore non immune

In pratica sono da considerare più a rischio:

- operatori sanitari
- cooperanti nei campi di rifugiati
- pellegrini
- profughi
- personale militare
- viaggiatori che tornano temporaneamente nel paese d'origine (VFR)

Vaccini anticolerici

	Tradizionale	CVD 103 HgR	WC/rBS
<u>Somministrazione</u>	parenterale	orale	orale
<u>Numero di dosi</u>	2	1	2-3
<u>Efficacia protettiva</u>	30-50%	62-100%	85-90%
<u>Durata protettiva</u>	< 3 mesi	6 mesi	78% (a 1 anno) 63% (a 3 anni)
<u>Efficacia anti-ETEC</u>	No	No	Sì (52 %)
<u>Tollerabilità</u>	Effetti avversi locali	Sicuro, lievi disturbi gastroenterici	Sicuro, lievi disturbi gastroenterici

**Efficacia limitata.
Non più utilizzato**

**Efficacia breve
Non più prodotto**

**Sulla base delle evidenze sperimentali,
l'OMS ha emesso nel 2001 un
documento di consenso:**



- **L'efficacia protettiva del vaccino parenterale è modesta, di breve durata e non previene la trasmissione dell'agente infettivo**
- **I nuovi vaccini rappresentano un significativo miglioramento in termini di efficacia, durata della protezione, tollerabilità, comodità di assunzione**

Vaccino orale contro il colera (WC/rBS)

Sospensione e granulato effervescente per sospensione orale

Ogni dose della sospensione di vaccino (3 ml) contiene:
 1×10^{11} batteri complessivi, appartenenti ai seguenti ceppi:

Vibrio cholerae O1 Inaba, biotipo classico (inattivato con il calore)	25×10^9 batteri
Vibrio cholerae O1 Inaba, biotipo El Tor (inattivato con formalina)	25×10^9 batteri
Vibrio cholerae O1 Ogawa, biotipo classico (inattivato con il calore)	25×10^9 batteri
Vibrio cholerae O1 Ogawa, biotipo classico (inattivato con formalina)	25×10^9 batteri
Subunità B ricombinante della tossina colerica (rCTB) (prodotta nel <i>V. cholerae</i> O1 Inaba, ceppo 213 del biotipo classico)	1 mg

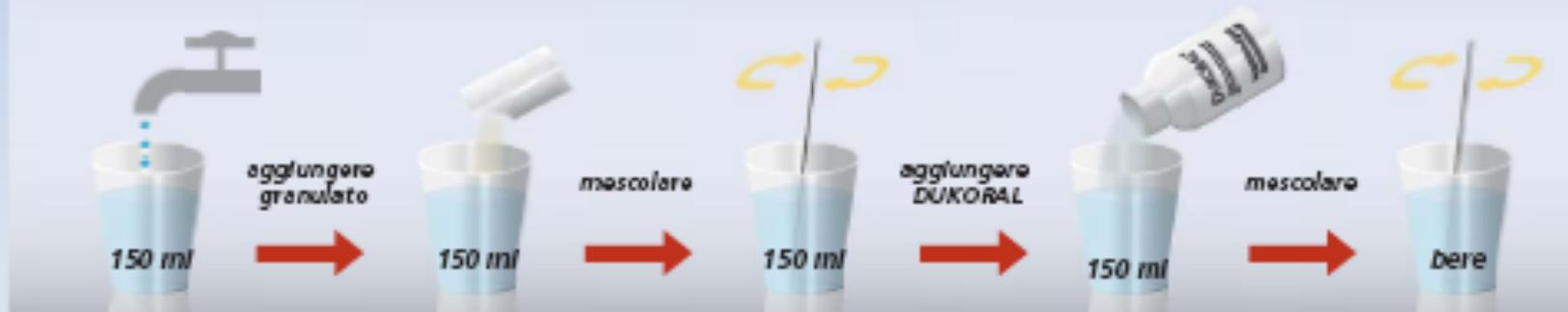
Vaccino orale contro il colera (WC/rBS)

Sospensione e granulato effervescente per sospensione orale

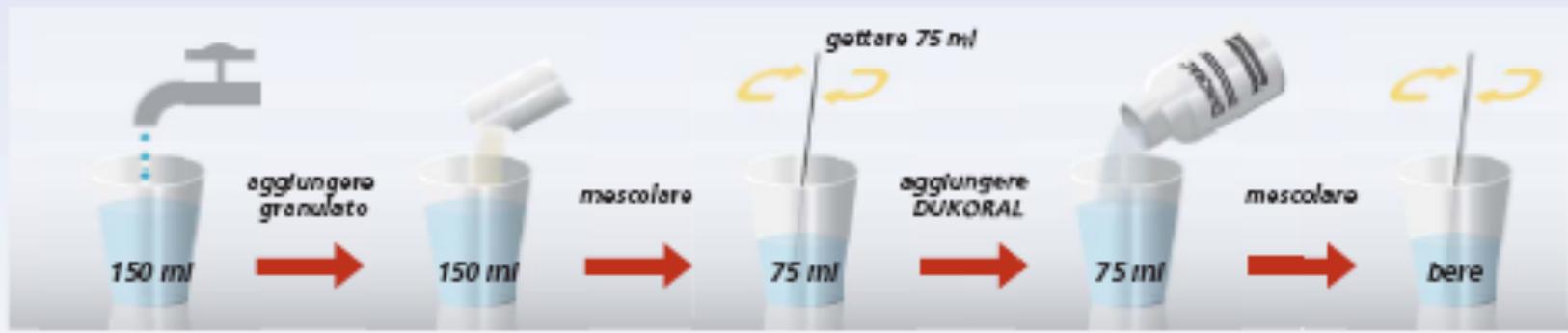
Preparazione

si prepara miscelando la sospensione di vaccino (contenuta nel flacone) in una soluzione di acqua e bicarbonato di sodio (contenuto nella bustina)

Adulti e Bambini >6 anni



Bambini dai 2 ai 6 anni



Si assume per via orale con un tampone bicarbonato che protegge gli antigeni dall'acidità gastrica.

Vaccino orale contro il colera (WC/rBS)

Sospensione e granulato effervescente per sospensione orale



- È di facile assunzione
- Controindicazioni: bambini <2 anni, malattie febbrili o gastrointestinali acute



Vaccino WC/rBS



Il vaccino deve essere somministrato con una aggiunta di bicarbonato.*

Il vaccino e la sostanza tampone sono mescolati in:

150 ml di H₂O per i soggetti > 5 anni

75 ml di H₂O per i bambini 2-5 anni

Si deve evitare di mangiare da 1 h prima ad 1 h dopo la somministrazione del vaccino

*** Per evitare che il succo gastrico distrugga la Subunità-B ricombinante della tossina batterica**

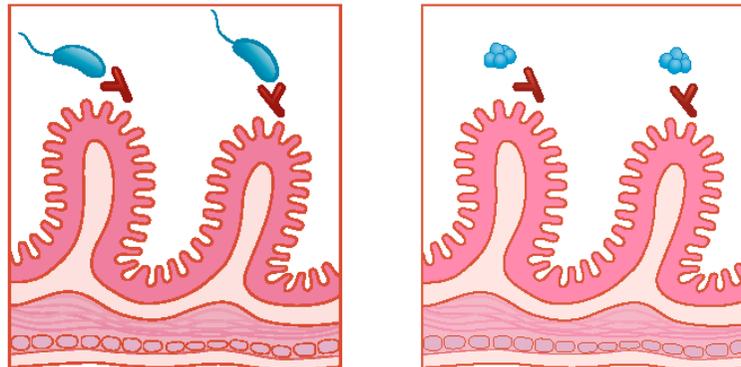
Vaccino orale contro il colera (WC/rBS)

Modalità di azione

Il vaccino agisce inducendo la produzione di Ab contro i componenti batterici e la CTB.

Gli Ab intestinali antibatterici ostacolano l'adesione dei batteri alla parete intestinale impedendo così la colonizzazione del *V. cholerae* O1.

Gli Ab intestinali antitossina ostacolano il legame della tossina colerica con la superficie della mucosa intestinale prevenendo così i sintomi diarroici mediati dalle tossine.



Vaccino orale contro il colera (WC/rBS)

E' stato utilizzato in campagne di vaccinazione di massa, condotte sotto la direzione dell'OMS, Sudan (Darfour - 2004), Mozambico (2004), Uganda (1997) e Indonesia (Aceh – 2005) e recentemente in Myanmar (2008)

Il vaccino si è dimostrato ben tollerato:

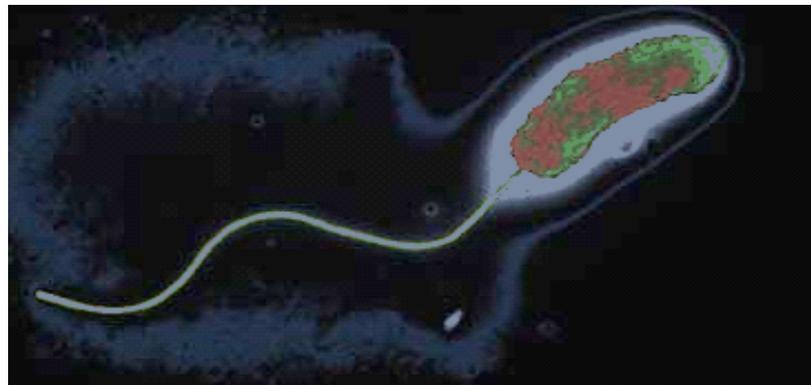
- Nel corso degli studi clinici sono state somministrate oltre 94.000 dosi di WC/rBS. Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza: gastrointestinali comprendenti dolore addominale, diarrea, feci non formate, nausea e vomito.**

Efficacia contro il colera (WC/rBS)

Luogo	Anno	Dosaggio	Numero (Età)	Follow up	Efficacia
Bangladesh	1985-8	3 dosi con un intervallo di 6 settimane	89,152 (2-65 anni)	6 mesi– 5 anni	85%
Perù, militari	1994	2 dosi a distanza di 7-11 giorni	1,563 (18-65 anni)	5 mesi	86%
Perù, Pampas	1993-5	2 dosi a distanza di 2 settimane Con 1 dose di richiamo 1 anno più tardi	21,924 (2-65 anni)	2 anni	60,5% dopo il 2° anno
Mozambico	2003-4	2 dosi con un intervallo di 15-31 giorni	11 070 (2-65 anni)	5 mesi	84%

Efficacia di WC/rBS contro il colera

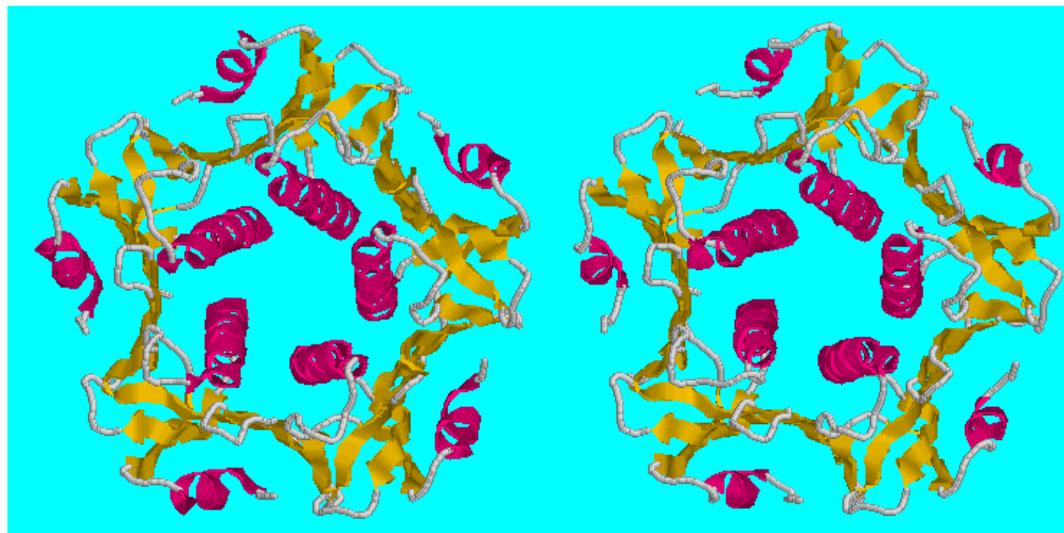
E' efficace anche verso la NUOVA variante emergente del *V. cholerae*: biotipo El Tor ma produttrice di tossina del biotipo classico.



La tossina del colera e la tossina termolabile dell' ETEC

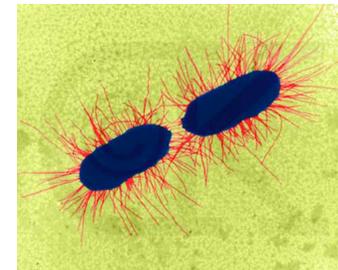
La subunità B della tossina colerica (CTB) e la subunità B della tossina termolabile dell'ETEC (LTB):

- **colonizzano l'intestino e legano il recettore GM1**
- **hanno un' omologia di aminoacidi dell' 82%**
- **hanno un' omologia strutturale**
- **gli anticorpi vs la CTB cross-reagiscono con LTB**



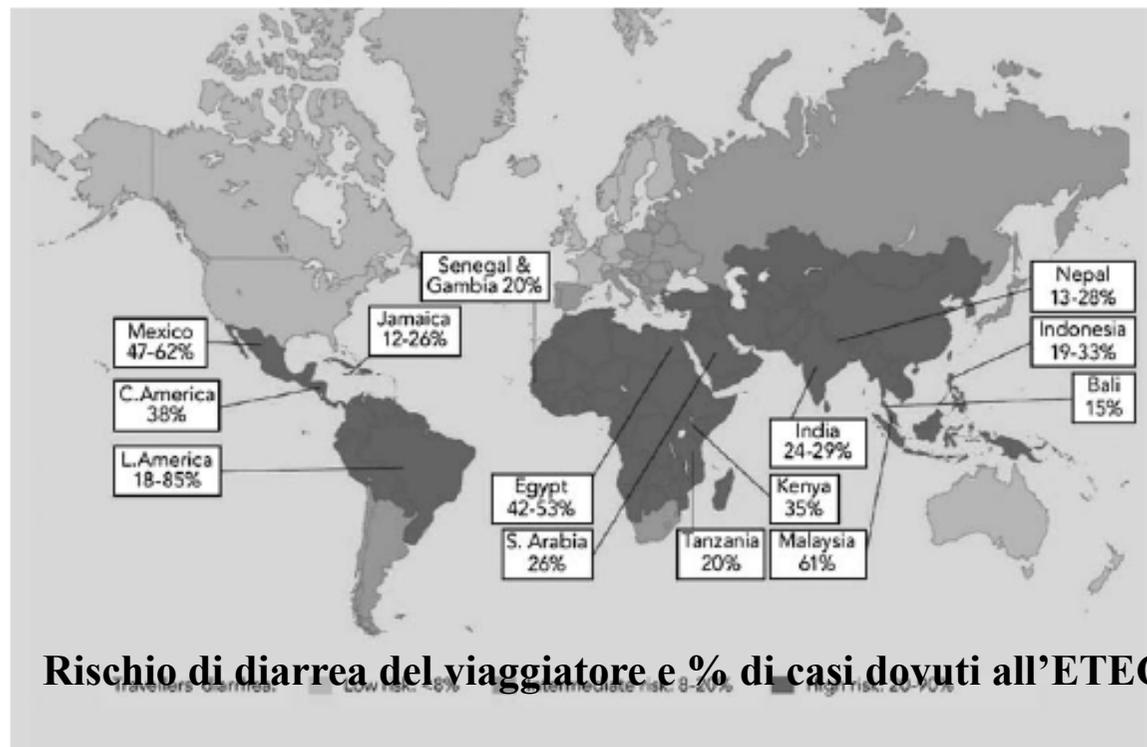
La malattie diarroiche - ETEC

- **L'ETEC è responsabile di circa 200 milioni di casi e 170.000-380.000 morti ogni anno.**
- **Ripetute infezioni da ETEC e diarrea persistente non sono rare nei bambini dei paesi in via di sviluppo**
 - **ad es. nei bambini che vivono nella zona del delta del Nilo si verificano tra i 4.6 e gli 8.8 episodi di diarrea l'anno, l'ETEC rappresenta la causa del 66% di tali episodi**
- **ETEC produce sia la tossina termolabile (LT) che la tossina termostabile (ST) che causano la diarrea acquosa: la LT viene prodotta da circa il 66% dei ceppi di ETEC, sia da sola che in combinazione con la ST.**



V. cholerae ed ETEC sono diffusi nelle medesime aree geografiche

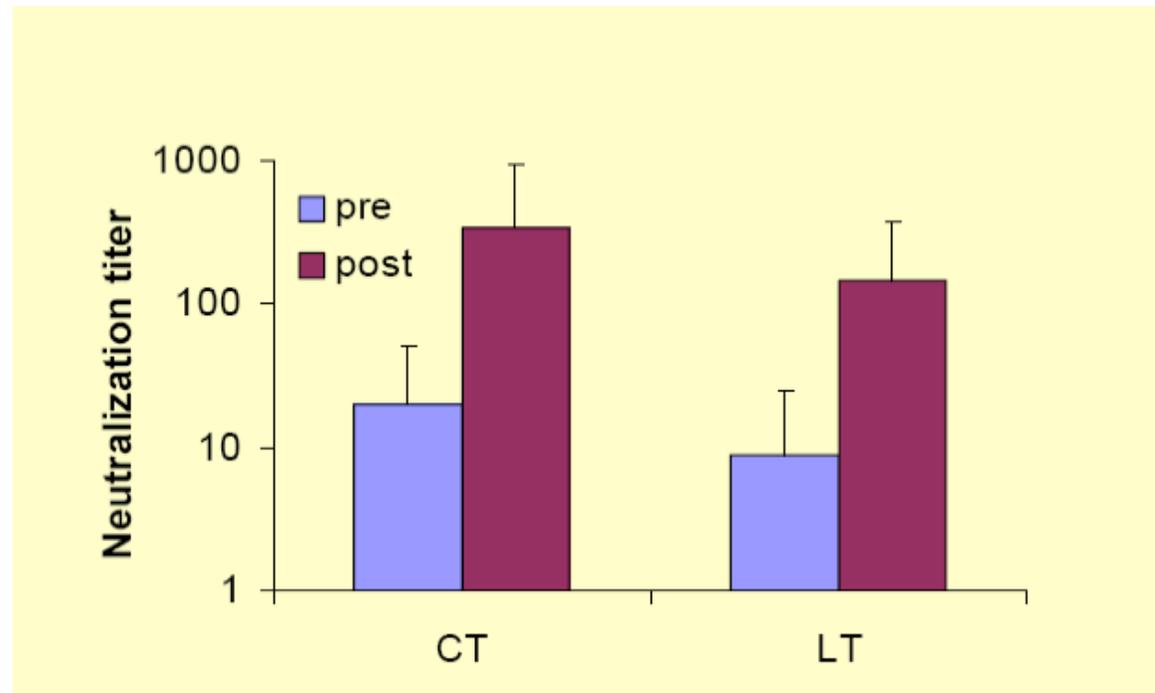
L'ETEC costituisce un rischio che va da medio ad alto in tutti i paesi in via di sviluppo



Ogni anno in tutto il mondo si verificano circa 10 milioni di casi di diarrea del viaggiatore da LT-ETEC

Il vaccino orale contro il colera conferisce una protezione a breve termine verso l'ETEC

Test di neutralizzazione in vitro hanno dimostrato che anticorpi circolanti indotti dal vaccino (WC/rBS) verso la subunità B della tossina colerica, riconoscono e neutralizzano la tossina termolabile dell'ETEC



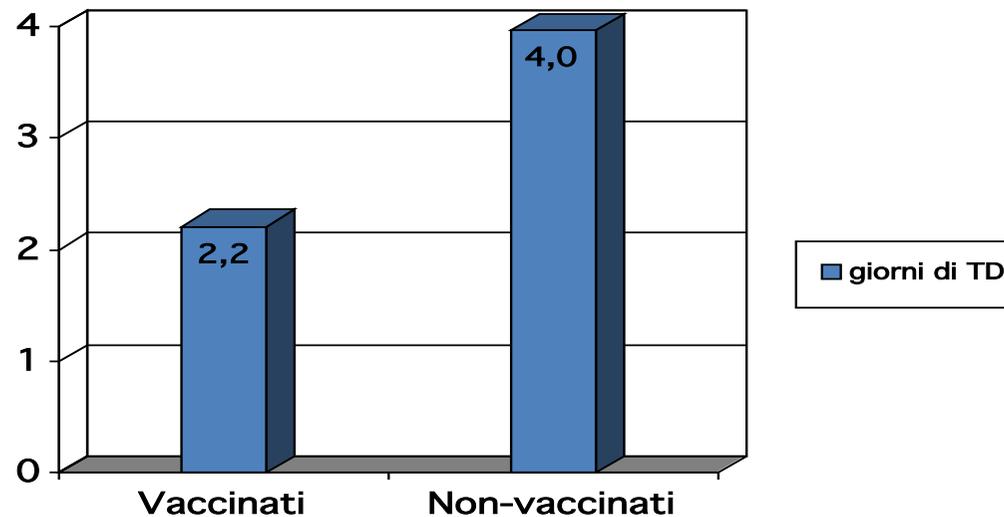
Il vaccino orale contro il colera (WC/rBS) conferisce una protezione a breve termine verso l'ETEC

Studio	Anno	Dosaggio regime	Numero (età)	Follow up	Efficacia
Bangladesh	1985-8	3 dosi a intervalli di 6 settimane	89,152 (2-65 anni)	3 mesi	67%
Turisti Finlandesi	1989	2 dosi a distanza di almeno 1 settimana e almeno 3 gg. prima della partenza	615 (>15 anni)	Durata della vacanza (1-2 settimane)	60%
Studenti USA	1992	2 dosi a distanza di almeno 10 giorni, la prima dose assunta all'arrivo in Messico	502 (>18 anni)	Durata del soggiorno (fino a 5 settimane)	50% 7 giorni dopo la seconda dose

Efficacia (effectiveness) della prevenzione della diarrea del viaggiatore con un vaccino orale contro il colera (WC/rBS)

L'efficacia del vaccino (WC/rBS) nei confronti della diarrea del viaggiatore è risultata pari al 43%

Il numero di pazienti da trattare per evitare un caso di diarrea è di 5.8

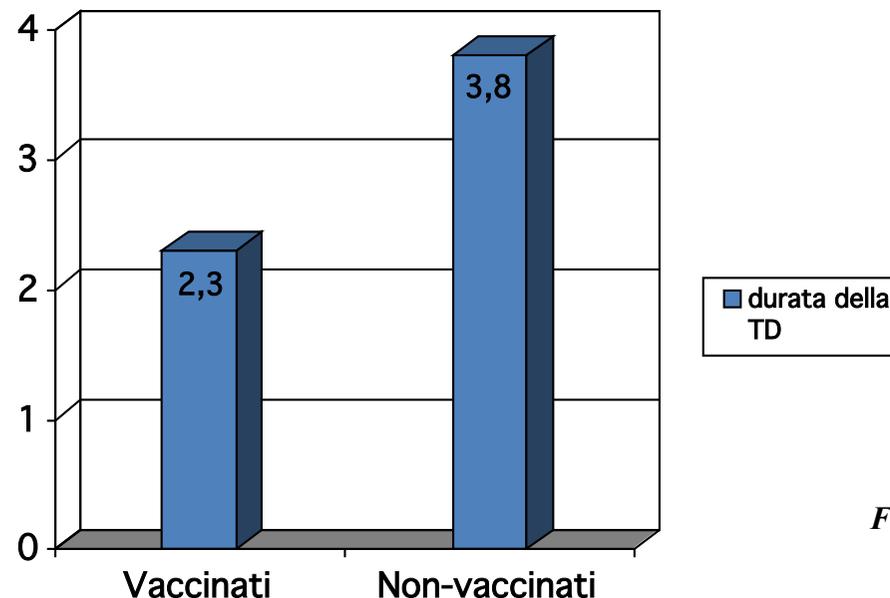


La durata media della diarrea è stata inferiore nei viaggiatori vaccinati rispetto ai non vaccinati (quasi 2 giorni in meno)

Riduzione della diarrea del viaggiatore con un vaccino contro il colera WC/rBS in giovani viaggiatori ad alto rischio

Efficacia del vaccino WC/rBS nei confronti della diarrea del viaggiatore è stata del 57%

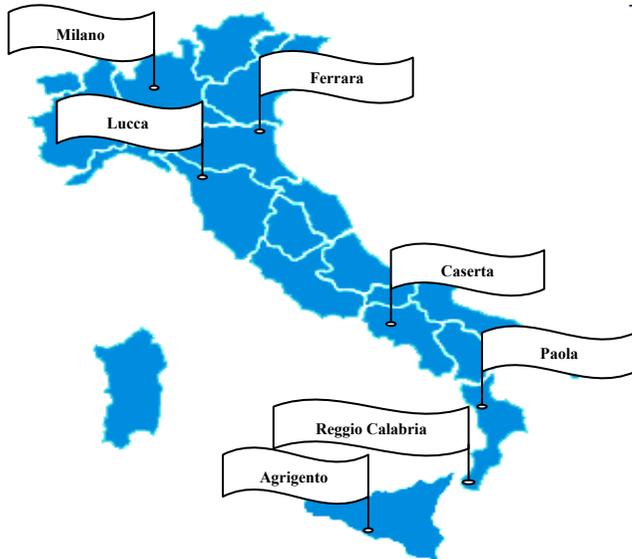
Il numero di pazienti da trattare per evitare un caso di diarrea è di 4.5



Fonte: Torrell et al. Vaccine 2009

La durata media della diarrea è stata inferiore nei viaggiatori vaccinati rispetto ai non vaccinati (quasi 2 giorni in meno)

L'esperienza italiana



Obiettivo: valutare se i viaggiatori, vaccinati con il vaccino (WC/rBS), che si recavano in aree ad alto rischio per la diarrea del viaggiatore (TD), riportavano TD.

296 questionari (nel 2008-09)

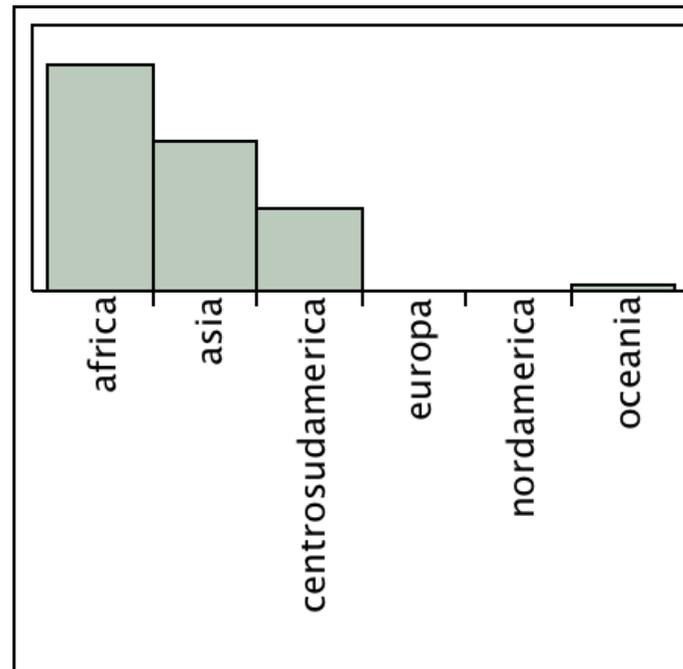


67,2% vaccinati

Motivo del viaggio:



turismo (66,8%),



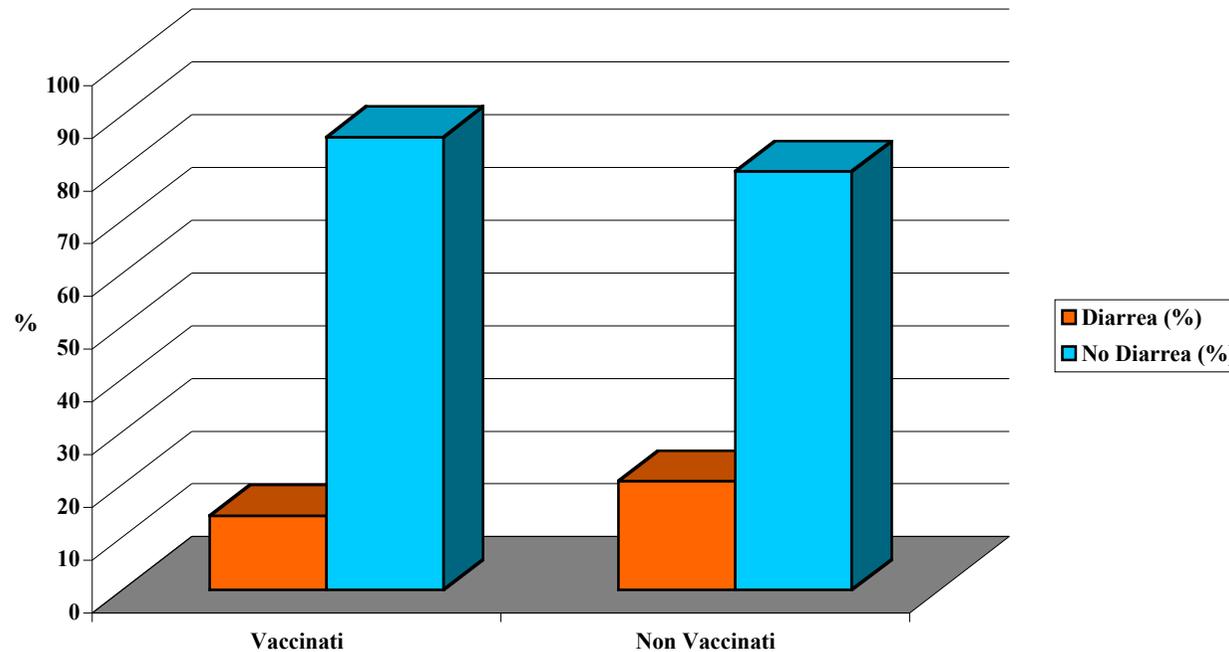
Durata media del viaggio:

22 gg.

Età media dei soggetti:

38,2 aa

L'esperienza italiana



L'incidenza della diarrea nei soggetti vaccinati è stata del 14,1%.

Altri studi recenti riportano 17,4%-23%, con un'efficacia del vaccino nella prevenzione della diarrea del viaggiatore pari al 39,7-57%.

L'esperienza italiana

Comparsa di diarrea	vaccinati	non vaccinati	p
in soggetti <35 anni	13,7%	27,1%	0,047
durante viaggi effettuati per cooperazione o lavoro	14,1%	35%	0,013
durante viaggi effettuati per cooperazione o Lavoro da soggetti < 35 anni	16,2%	50%	0,0394
viaggio di durata oltre i 28 giorni	12,1%	40%	0,039
viaggio di durata oltre i 28 giorni in centro-sud America	0%	80%	
viaggio di durata oltre i 28 giorni per cooperazione o lavoro	5%	43,8%	0,0121

Shanchol e mORCVAX

Contengono *V. cholerae* inattivato dei sierogruppi O1 e O139.

Sono disponibili in vial. Non richiedono tampone o acqua per la somministrazione.

**Posologia: 2 dosi a distanza di 14 giorni da 1 anno di età.
Un dose di richiamo è raccomandata dopo 2 anni.**

Sono considerati vaccini sicuri

WHO.

Cholera vaccines: grading of scientific evidence

Safety

High level of scientific evidence that the currently licensed cholera vaccines (WC/rBS \geq 2years and ShancholTM/ORCVAX/mORCVAX \geq 1 year) are safe

Efficacy /Effectiveness

High level of scientific evidence that the currently licensed cholera vaccines offer significant protection against cholera during the first two years after vaccination.

Duration of protection

Moderate level of scientific evidence that in general, protection levels of $>50\%$ are not maintained for > 2 years after vaccination.

Vaccini contro il colera in sviluppo

- **Un vaccino orale vivo attenuato, sierogruppo O139 (in fase clinica)**
- **Un vaccino orale vivo attenuato, O1 El Tor, modificato per esprimere e secernere alti livelli di CTB (in fase clinica)**
- **Un vaccino orale a base di semi di riso transgenico che esprimono 30 µg di CTB per seme (sperimentato solo in modelli animali)**

WHO position paper on cholera vaccines 26 March 2010

WHO position on oral cholera vaccines

- Cholera control should be a priority in endemic areas.
- Given the availability of 2 oral cholera vaccines and data on their efficacy, field effectiveness, feasibility and acceptance in cholera-affected populations, these vaccines should be used in conjunction with other prevention and control strategies in areas where the disease is endemic, and immunization should be considered also in areas at risk for outbreaks.
- Cholera vaccination should be used in conjunction with other interventions. Vaccination provides an immediate short-term response while the longer term interventions such as improving water and sanitation are put into place.
- Although all age groups are vulnerable to cholera, where resources are limited immunization should be targeted at high-risk children aged ≥ 1 year (Shanchol or mORCVAX) or ≥ 2 years (Dukoral).



WHO position paper on cholera vaccines

26 March 2010

Control of endemic cholera:

- Vaccination should be targeted at high-risk groups, often including preschool- and school-aged children, pregnant women and HIV-infected individuals. Countries may also consider vaccinating older age groups. Immunization of the entire endemic population is not warranted (risk assessment).
- Periodic mass vaccination campaigns are probably the most practical option for delivering cholera vaccines. Schools, health-care facilities, etc may be appropriate venues for such campaigns.
- Incorporating cholera vaccination into routine vaccination programmes is an alternative or complementary strategy to vaccination campaigns, for example to reach young children between campaigns.
- Documented duration of significant protection induced by current cholera vaccines is 2 years. Hence, initial vaccination with 2 doses should be followed by a booster every second year.



WHO position paper on cholera vaccines

26 March 2010

Control of cholera outbreaks:

- The mainstays of control measures during epidemics remain appropriate treatment of cholera patients, improvement of water and sanitation, and mobilizing communities.
- Pre-emptive vaccination may prevent outbreaks or the spread of current outbreaks. Predictive risk-assessment tools to help determine possible need for pre-emptive cholera vaccination should be finalized and field-tested as soon as possible.
- Reactive vaccination may be an additional control measure, depending on local infrastructure, the epidemiological situation, and identification of target areas and should be guided by the 3-step WHO decision making tool. The feasibility and impact of reactive vaccination in halting outbreaks should be documented and disseminated.



WHO position paper on cholera vaccines 26 March 2010

Surveillance

- It is strongly recommended that surveillance for microbiologically confirmed cases of cholera be instituted and integrated in already existing surveillance systems/networks to measure the burden of disease and monitor the seasonality and the impact of vaccination and other interventions in high risk populations.



Conclusioni

- **Attualmente il vaccino WC/rBS è l'unico vaccino dimostratosi efficace contro il colera ed in grado di dare efficacia protettiva contro la diarrea da *E. coli* enterotossica LT**
- **Le linee guida dell'OMS sui viaggiatori internazionali raccomandano che i vaccini colerici orali siano somministrati in modo selettivo ai viaggiatori, in particolare a quelli a maggior rischio di esposizione, inclusi gli operatori umanitari e sanitari**