

# HIV ed INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

**Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali  
e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1**

Luglio 2012

Su mandato del *Ministero della Salute*



In collaborazione con



*Ministero della Salute*

Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS  
Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS

e



## INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

### Prosecuzione della relativa parte nel documento principale

#### Raccomandazioni terapeutiche per patologia

##### *Pneumocistosi*

Il farmaco di prima scelta è il trimetoprim-sulfametozolo (TMP-SMX) o cotrimoxazolo [AI]. La terapia orale a domicilio con TMP-SMX è altamente efficace nei pazienti con malattia lieve-moderata [AI] [20]. I pazienti che sviluppano la PCP nonostante la profilassi con TMP-SMX vanno trattati con le dosi standard di TMP-SMX [BIII]. In caso di malattia severa ( $pO_2 < 70$  mmHg) deve essere associata una terapia steroidea da iniziare prima possibile e sicuramente entro 72 ore dalla terapia specifica [AI] [21]. La ventilazione assistita o il ricovero in unità di terapia intensiva è necessario nei pazienti che presentano un aggravamento clinico precoce [AII] [22, 23]. Regimi terapeutici alternativi per la malattia moderata-severa includono la pentamidina per via ev [AI], considerata farmaco di seconda scelta, di quasi pari efficacia rispetto a TMP-SMX, anche se mal tollerato [24, 25], o l'associazione clindamicina-primachina [AI]. Regimi alternativi in caso di malattia lieve-moderata includono l'atovaquone [BI] o l'associazione trimetoprim + dapsone [BI] o clindamicina + primachina [BI]. In aggiunta alle classiche terapie alternative, caspofungin sembra essere promettente, ma l'esperienza è limitata [2]. La terapia va effettuata per 21 giorni [AII] (Tabella 5) e deve essere seguita da una terapia di mantenimento. Quest'ultima può essere interrotta quando si è ottenuto un incremento stabile dei linfociti T CD4+ > 200 cellule/ $\mu$ L per almeno 3 mesi [BII] [16]. La profilassi deve essere reintrodotta se la conta dei CD4+ diminuisce < 200 cellule/ $\mu$ L [AIII]. Il beneficio dell'inizio precoce della terapia ART in corso di PCP è documentato [AI] [5, 23].

Tabella 5 - Terapia della Polmonite da *P. jiroveci*

CONSIDERAZIONI CLINICHE	REGIME DI 1° SCELTA	REGIME ALTERNATIVO
Malattia lieve-moderata, $pO_2 > 70$ mmHg  Durata del trattamento: 21 giorni [AII]	- <b>TMP/SMX forte</b> 2 cpr 3 volte/die [AI] - <b>TMP/SMX ev</b> (15-20 mg TMP e 75 mg SMX/kg/die) in 3-4 somministrazioni ogni 6-8 h [AI]	- <b>Dapsone</b> per os 100 mg/die + <b>TMP</b> 5 mg/kg ogni 8 h [BI] - <b>Clindamicina ev</b> 600mg (o 300-450mg per os) ogni 8 h + <b>Primachina</b> per os 15-30 mg base ogni 24 h [BI] - <b>Atovaquone</b> per os 750 mg ogni 8-12 ore con pasto ricco di grassi [BI]
Malattia grave $pO_2 < 70$ mmHg  Durata totale del trattamento: 21 giorni [AII]	<b>TMP/SMX ev</b> (15-20 mg TMP e 75 mg SMX kg/die) in 3-4 somministrazioni ogni 6-8 ore [AI] + <b>Prednisone</b> 40 mg per os ogni 12 h per 5 giorni, quindi 40 mg ogni 24 h per 5 giorni, quindi 20 mg ogni 24 h per 11 giorni oppure metilprednisolone ev (75% della dose di prednisone); (somministrare 30 min prima di TMP/SMX) [AI]	<b>Pentamidina ev</b> 4 mg/kg/die (infusione della durata di almeno 60 min) [AI]. Alcuni esperti consigliano di ridurre la dose a 3 mg/kg/die per ridurre tossicità [BI] + <b>Terapia steroidea</b> [AI] oppure <b>Clindamicina ev</b> 900mg (o 300-450mg per os) ogni 6-8 h + <b>primachina</b> per os 15-30 mg base ogni 24 h [BI] (se possibile eseguire dosaggio G6PD prima di iniziare primachina)
Profilassi secondaria o terapia cronica di mantenimento	<b>TMP/SMX forte</b> una cpr/die [AI]	- <b>TMP/SMX forte</b> 1 cpr 3 volte/settimana [BI] - <b>Dapsone</b> per os 100 mg/die [BI] - <b>Dapsone</b> per os 50 mg/die + <b>pirimetamina</b> per os 50 mg una volta alla settimana [BI] + ac. folinico - <b>Dapsone</b> per os 200 mg + <b>pirimetamina</b> per os 75 mg una volta alla settimana + ac. folinico [BI] - <b>Pentamidina</b> 300 mg aerosol una volta al mese [BI] - <b>Atovaquone</b> per os 1500 mg/die [BI]
<p>Note</p> <p><b>Eventi avversi correlati ai chemioterapici anti-PCP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>TMP/SMX</b>: rash, sindrome di Steven-Johnson, febbre (30-40%), leucopenia (30-40%), iperkaliemia.</li> <li>- <b>Pentamidina</b>: pancreatite, ipo-iperglicemia, iperazotemia, alterazioni elettrolitiche, aritmie.</li> <li>- <b>Dapsone</b>: febbre, rash, anemia emolitica (deficit G6PD).</li> <li>- <b>Primachina</b>: rash, anemia emolitica (deficit G6PD).</li> <li>- <b>Atovaquone</b>: cefalea, rash, nausea, ipertransaminasemia.</li> <li>- <b>Clindamicina</b>: rash, febbre, diarrea.</li> </ul>		

## Toxoplasmosi cerebrale

La terapia di prima scelta consiste nella combinazione di pirimetamina, sulfadiazina e acido folinico [AI]. Come regime alternativo si consiglia pirimetamina associata a clindamicina e acido folinico [AI] e TMP-SMX [BI] [26-29]. Se è necessaria la somministrazione parenterale si consiglia l'uso di TMP-SMX endovena oppure pirimetamina associata a clindamicina endovena [CIII]. Altri regimi alternativi proposti, sono esposti nella Tabella 6. La terapia della fase acuta della neuro-toxoplasmosi deve essere effettuata per almeno 6 settimane [BII]. E' indicato prolungare la terapia se la risposta clinica e/o radiologica a 6 settimane è ancora incompleta. I corticosteroidi devono essere usati se sono presenti lesioni con effetto massa ed edema cerebrale [BIII]. Ai pazienti con encefalite da toxoplasma e storia di epilessia devono essere somministrati antiepilettici, almeno durante la terapia della fase acuta [AIII] [30].

Tabella 6 - Terapia della Toxoplasmosi cerebrale

CONSIDERAZIONI CLINICHE	REGIME DI 1° SCELTA	REGIME ALTERNATIVO
<p><b>Fase acuta:</b></p> <p>Durata totale del trattamento: almeno 6 settimane [BII]</p>	<p><b>Pirimetamina</b> 200 mg/die il 1° giorno, quindi 50 mg/die (peso &lt; 60 kg) o 75 mg/die (peso &gt; 60 kg) per os [AI]</p> <p>+ Acido folinico</p> <p>+ <b>Sulfadiazina</b> 1000 mg/die (peso &lt; 60 kg) o 1500 mg/die (peso &gt; 60 kg) per os [AI]</p> <p>oppure</p> <p><b>TMP/SMX</b> (5/25mg/kg per os o ev ogni 12 ore) [BI]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Pirimetamina</b> 200 mg/die, quindi 50 mg/die (peso &lt; 60 kg) o 75 mg/die (peso &gt; 60 kg) per os + <b>Clindamicina</b> per os o ev 600 mg ogni 6 ore + ac. folinico [AI]</li> <li>- <b>Pirimetamina</b> (come sopra) + <b>Azitromicina</b> 900-1200 mg /die per os + ac. folinico [BII]</li> <li>- <b>TMP/SMX</b> (5 mg/kg TMP + 25 mg/kg SMX) per os o ev [BI]</li> <li>- <b>Atovaquone</b> per os 1500 mg ogni 12 ore con l'assunzione di cibo + <b>Pirimetamina</b> (come sopra) + ac. folinico [BII]</li> <li>- <b>Atovaquone</b> per os 1500 mg ogni 12 ore con l'assunzione di cibo + <b>Sulfadiazina</b> per os 1000-1500 mg ogni 6 ore [BII]</li> <li>- <b>Atovaquone</b> per os 1500 mg ogni 12 ore con l'assunzione di cibo [BII]</li> </ul>
<p>Terapia di mantenimento (profilassi secondaria)</p>	<p><b>Pirimetamina</b> per os 25-50 mg/die</p> <p>+ <b>Sulfadiazina</b> per os 500-1000 mg x 4 die</p> <p>+ <b>Ac. folinico</b> [AI]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Clindamicina</b> 600 mg ogni 8 ore per os + <b>pirimetamina</b> 25-50 mg/die per os + <b>ac. folinico</b> 10-25 mg/die per os (non protettivo per PCP) [AII]</li> <li>o</li> <li>- <b>Atovaquone</b> 750 mg per os ogni 6-12 ore +/- [(<b>pirimetamina</b> 25 mg/die + <b>acido folinico</b> 10 mg/die per os) o <b>sulfadiazina</b> 2000-4000 mg per os]/ die [BII]</li> </ul>
<p>Note</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In caso di effetto massa delle lesioni o edema, somministrare <b>desametasone</b> ev alla posologia di 4 mg o per os ogni 6 ore [BIII].</li> <li>- Somministrare anti-convulsivanti se storia di convulsioni. Interrompere la profilassi secondaria in assenza di segni clinici e radiologici di toxoplasmosi cerebrale e sostenuta risposta immunitaria: CD4+ &gt; 200 cellule/<math>\mu</math>L per almeno 6 mesi in risposta alla terapia antiretrovirale [BI] [8].</li> </ul>		

## Infezioni gastrointestinali

### Criptosporidiosi

Poiché la criptosporidiosi si manifesta in pazienti gravemente immunodepressi, la ART iniziata prima che compaia una severa immunosoppressione previene la malattia [AIII] e costituisce il trattamento ottimale [7, 31] (Tabella 7). Ai pazienti con criptosporidiosi deve essere quindi offerta la ART al momento della diagnosi, come parte integrante del trattamento dell'infezione [AII], associata a sintomatici per la diarrea [AIII], soluzioni reidratanti per via orale [AIII] o endovena. La nitazoxanide può essere utilizzata in associazione alla ART [CIII]. La nitazoxanide è efficace in soggetti che non hanno una immunodeficienza severa [BII].

### Microsporidiosi

Ai pazienti con microsporidiosi deve essere offerta la ART [AII], in quanto il recupero immunologico legato alla ART (incremento e valori dei linfociti CD4+ > 100 cellule/ $\mu$ L) è associato a risoluzione dei sintomi enterici ed eradicazione dei microsporidi [32, 33]. Non esiste un trattamento standardizzato per l'infezione da *E. bienuesi*; recentemente è stata segnalata una risposta terapeutica con *Fumagillina orale* (60 mg/die) in un trial clinico controllato [BII] [34]. L'albendazolo è raccomandato nella terapia delle infezioni intestinali e nelle infezioni disseminate da microsporidi di specie diverse da *E. bienuesi* and *V. corneae* [AII] [35] (Tabella 7).

### Altre infezioni batteriche intestinali

*Salmonella spp*, *Campylobacter spp*, *Shigella spp* sono i batteri più frequentemente responsabili di gastroenteriti nei pazienti HIV positivi. Nei pazienti con infezione da HIV, poichè il rischio di batteriemia in corso di gastroenterite da *Salmonella* è elevato, è indicato somministrare una antibiotico terapia adeguata [BIII] (Tabella 8). Il farmaco di prima scelta è la ciprofloxacina [AIII] [36]. Il trattamento della shigellosi consiste nella somministrazione di un chinolonico per 3-7 giorni [AIII]. Il trattamento delle infezioni da *Campylobacter spp* non è ben standardizzato e l'aumento dei ceppi con resistenza ai chinolonici pone qualche problema.

Tabella 7 - Terapia della criptosporidiosi e della microsporidiosi

Criptosporidiosi	<p><b>Regime di I scelta</b> Iniziare o ottimizzare ART [AII] Agenti anti-diarroici e reidratazione [AIII]</p>	<p><b>Terapia alternativa</b> Nitazoxanide 500-1000 mg per os bid x 14 giorni [BII] + ART ottimizzata, terapia sintomatica [BIII], riequilibrio idro-elettrolitico [CIII]</p>
Microsporidiosi	<p><b>Regime di I scelta</b> Iniziare o ottimizzare la ART; il recupero immunologico dei linfociti CD4+ &gt;100 cellule/<math>\mu</math>L si associa a risoluzione dei sintomi gastroenterici [AII]</p> <p><b>Terapia di prima scelta per infezioni gastroenteriche da <i>Enterocytozoon bienuesi</i></b> Fumagillina 20 mg per os ogni 8 ore [BII]</p> <p><b>Terapia di prima scelta per le infezioni intestinali e disseminate (non oculari) da microsporidi diversi da <i>E. bienuesi</i> e <i>Vittaforma corneae</i></b> Albendazolo 400 mg per os ogni 12 ore [AII], continuare il trattamento fino a ottenere linfociti CD4+ &gt; 200 cellule/<math>\mu</math>L per &gt; 6 mesi dopo inizio della ART [BIII]</p> <p><b>Per le infezioni oculari</b> Fumagillina bicyclohexilammonium (Fumidil B) (fumagillin 70 <math>\mu</math>g/mL) gocce oculari 2 gocce ogni 2 ore per 4 giorni, poi 2 gocce ogni 6 ore [BII] + albendazolo 400 mg per os ogni 12 ore per il trattamento dell'infezione sistemica [BIII] Il trattamento deve essere continuato indefinitamente per prevenire le recidive [BIII]</p>	<p><b>Terapia alternativa</b></p> <p><b>Infezione enterica da <i>E. bienuesi</i></b> Nitazoxanide 1000 mg ogni 12 ore per os con assunzione di cibo per 60 giorni (scarso effetto nei pazienti con bassi linfociti CD4+) [CIII]</p> <p><b>Infezione disseminata</b> Itraconazolo 400 mg per os /die + albendazolo 400 mg per os ogni 12 ore per l'infezione disseminata da <i>Trachipleistophora</i> o <i>Anncalia</i> [CIII]</p>

Tabella 8 - Terapia delle infezioni batteriche intestinali

<p><b>Salmonella</b></p>	<p><b>Regime di I scelta</b> Ciprofloxacina 500-750 mg x 2/die per os o 400 mg x 2/die ev [AIII]</p> <p><b>Durata</b> Forme lievi senza sepsi, 7-14 giorni [BIII] CD4 &lt; 200 cellule/<math>\mu</math>L e/o sepsi <math>\geq</math> 2-6 settimane [BIII]</p> <p><b>Terapia soppressiva cronica</b> Sepsi da Salmonella, ciprofloxacina 500 mg x 2/die per os [BII] Forme lievi: non trattare a meno che i sintomi non persistano a lungo</p>	<p><b>Terapia alternativa</b> Cotrimoxazolo per os o ev [BIII]</p> <p>Cefalosporine di 3° generazione (es ceftriaxone o cefotaxime ev) [BIII]</p>
<p><i>Campylobacter jejuni</i></p>	<p><b>Schemi possibili</b> ciprofloxacina 500 mg x 2 per os/die [BIII], o azitromicina 500 mg/die per os</p> <p>Considerare l'associazione di un aminoglicoside nei pazienti con sepsi [CIII]</p>	

### Infezioni da *Mycobacterium avium* complex

La terapia prevede la somministrazione di almeno due farmaci attivi [AI] (Tabella 9). I farmaci comunemente impiegati sono la claritromicina [AI] o azitromicina [AII] + etambutolo [AI] +/- rifabutina [CI] +/- amikacina o streptomina [CIII] per prevenire o ritardare l'emergenza di resistenze [37, 38]. L'aggiunta di un terzo o di un quarto farmaco deve essere presa in considerazione in pazienti con grave deficit immunologico (CD4+ < 50 cellule/ $\mu$ L) o con infezioni gravi (> 2 log<sub>10</sub> colonie formanti unità/ml di sangue) o se non è disponibile una ART efficace. Accertare la suscettibilità degli isolati di MAC a claritromicina o azitromicina è raccomandato [BIII]. Nelle prime due settimane di terapia dell'infezione da MAC, la ART non va iniziata nei pazienti naïve al fine di minimizzare il rischio di interazioni farmacologiche e di complicazioni legate alla insorgenza della IRIS [CIII]. Se il paziente è già in ART, questa deve essere continuata e ottimizzata a meno che non esistano interazioni farmacologiche che precludano l'uso sicuro e contemporaneo dei farmaci antimicobatterici in associazione alla ART [CIII]. In presenza di IRIS con manifestazioni moderato-gravi si possono somministrare anti-infiammatori non steroidei [CIII] ma le forme più gravi possono richiedere un breve ciclo di terapia con steroidi (equivalente di 20-40 mg di prednisone al giorno per 4-8 settimane) [CIII] [39, 40]. La profilassi secondaria deve essere proseguita indefinitamente nei pazienti con infezione da MAC che non abbiano risposto alla ART con una adeguata risposta immunitaria (CD4 > 100 cellule/ $\mu$ L) [AII] [40, 41]. La profilassi può essere sospesa quando il paziente ha completato un ciclo di trattamento per MAC di un anno e quando si ottiene un recupero dei linfociti CD4+ > 100/ $\mu$ L per almeno 6 mesi [BII]. La profilassi secondaria deve essere ripresa se i linfociti CD4+ scendono a < 100 cellule/ $\mu$ L [AIII] [41-43].

Tabella 9 - Terapia delle infezioni da *Mycobacterium avium complex*

Infezione disseminata da <i>Mycobacterium Avium Complex</i> (MAC)	Terapia di prima scelta e profilassi secondaria	Terapia alternativa	Note
	<p><b>Terapia I scelta</b>  <b>Almeno 2 farmaci:</b>                      Claritromicina 500 mg x 2 per os [AI] + Etambutolo 15 mg/kg/die per os [AI]                      Prendere in considerazione rifabutina come terzo farmaco in pazienti con CD4 &lt; 50 cellule/μL, con alta carica batterica o senza la possibilità di ART efficace alla dose di 300 mg/die os (aggiustare il dosaggio se interazioni farmacologiche) [CI]</p> <p><b>Profilassi secondaria</b>                      Devono essere usati gli stessi farmaci e gli stessi regimi terapeutici della terapia di I scelta</p> <p><b>Durata della terapia:</b> per tutta la vita [AII] se non avviene il recupero stabile dei linfociti CD4+ ≥ 100 cellule/μL per ≥ 6 mesi [BII]</p>	<p><u>Se a causa di interazioni farmacologiche o intolleranza è precluso l'uso di claritromicina:</u>                      Azitromicina 500-600 mg per os + Etambutolo 15 mg/kg/die per os [AII];</p> <p>Considerare l'aggiunta di un terzo o quarto farmaco in pazienti con CD4+ &lt;50 cellule/μL, con alta carica batterica o senza la possibilità di ART efficace [CIII]:                      Amikacina ev 10-15 mg/kg /die;                      Streptomina 1 g ev o im/die;                      Ciprofloxacina per os 500-750 mg x 2 /die;                      Levofloxacina 500 mg per os/die;                      Moxifloxacina 400 mg per os/die</p>	<p>FANS (anti-infiammatori non steroidei) possono essere utilizzati per controllare sintomi moderati-gravi riferibili alla IRIS in corso di ART [CIII]</p> <p>In caso di mancata risposta breve ciclo di terapia con steroidi (es. prednisone 20-40 mg/die per 4-8 settimane) [CIII]</p> <p>La profilassi secondaria può essere sospesa quando il paziente ha completato un ciclo di trattamento di un anno e quando si ottiene un recupero stabile dei CD4+ &gt;100 cellule/μL per almeno 6 mesi [BII]</p> <p>La profilassi secondaria deve essere ripresa se i linfociti CD4+ scendono a &lt;100 cellule/μL [AIII]</p>

## Infezioni fungine

### Criptococcosi

La terapia di prima scelta è l'amfotericina B associata a 5 flucitosina [AI] oppure la combinazione di amfotericina B con fluconazolo [BII] (Tabella 10). Le formulazioni lipidiche di amfotericina sono anch'esse efficaci e meglio tollerate alla dose di 4-6 mg/kg/die [AII] [44-46]. Il fluconazolo associato a flucitosina costituisce un'alternativa [CII] [46]. Dopo 2 settimane di terapia di induzione, con miglioramento clinico e sterilizzazione accertata del liquor, amfotericina B e flucitosina possono essere sostituite con fluconazolo 400 mg/die [AI] da proseguire per ulteriori 8 settimane [AI]. L'itraconazolo è una alternativa accettabile al fluconazolo anche se meno efficace [BI] [48]. I dati sull'utilizzo dei nuovi azolici nella criptococcosi sono ancora limitati.

In caso di IRIS la terapia antifungina e la ART devono essere continuate [AII] e se i sintomi di IRIS sono particolarmente severi è consigliato un breve ciclo con corticosteroidi [BIII]. Nelle forme di criptococcosi particolarmente severa e accompagnate da elevati livelli di pressione liquorale, è raccomandato rimandare l'inizio della terapia ART fino al completamento della fase di induzione [AI] [49]. Uno studio di fase IV (COAT Trial) è stato interrotto in quanto è stato dimostrato un incremento della mortalità associato ad un'inizio precoce della terapia ART; pertanto nei pazienti con meningite da criptococco è consigliato procrastinare la terapia ART di 5-6 settimane. I pazienti con criptococcosi che hanno completato le 10 settimane di terapia devono assumere una terapia cronica di mantenimento con fluconazolo 200 mg/die per tutta la vita, oppure fino a che si ottenga un recupero immunologico adeguato in conseguenza della ART [AI]. L'itraconazolo rispetto al fluconazolo ha dato risultati inferiori nella prevenzione della criptococcosi [BI] [50]. E' ragionevole sospendere la terapia cronica di mantenimento quando i linfociti CD4+ sono stabilmente > 200 cellule/μL [BII] [51-53]. La profilassi secondaria deve essere ripresa se i linfociti CD4+ scendono a < 200 cellule/μL [AIII].

### Candidosi esofagea

Il trattamento dell'esofagite da Candida deve essere effettuato con farmaci a diffusione sistemica [AI] [2]. Qualsiasi terapia deve essere continuata per almeno 14-21 giorni dopo miglioramento clinico. Il farmaco di elezione è il fluconazolo, 200 mg/die per os o ev (si può arrivare fino a 400 mg/die) [AI], in alternativa itraconazolo (soluzione orale) 200 mg/die per os, sebbene per questo ultimo non sia garantito un

paragonabile assorbimento. In caso di forme da ceppi fluconazolo-R o nei fallimenti clinici, documentati dalla persistenza di sintomi dopo 7-14 gg, è consigliata la somministrazione di voriconazolo 200 mg bid per os o ev oppure caspofungin 70 mg ev x 1 poi 50 mg ev x 1, oppure micafungina 3 mg/kg/die, oppure amfotericina B 0.3-0.7 mg/kg/die ev o amfotericina B liposomiale o in complesso lipidico 3-5 mg/Kg ev ogni 24 ore [BI]. La profilassi con azolici non è raccomandata perché associata all'insorgenza di resistenza [CIII].

### Micosi endemiche

Il trattamento di scelta dell'istoplasmosi è amfotericina B (0.7 mg/Kg/die) ev per i primi 3-10 gg o amfotericina B liposomiale (3.0 mg/Kg/die), seguito da itraconazolo 400-600 mg/die per completare le 12 settimane di terapia nelle forme disseminate [AI] [54]. Amfotericina deve essere proseguita per tutte le 12 settimane nei pazienti con interessamento meningeo [AII]. Le forme polmonari lievi o moderate devono essere trattate con itraconazolo soluzione orale oppure con fluconazolo per 3-12 mesi. Le forme severe o disseminate di coccidioidomicosi si avvalgono di un trattamento con amfotericina B fino a miglioramento clinico seguito da itraconazolo o fluconazolo per almeno 1 anno [AII] [55].

Tabella 10 - Terapia della meningite criptococcica

	TERAPIA DI I SCELTA	TERAPIA ALTERNATIVA	NOTE
<i>Cryptococcus neoformans</i> meningite	<p><b>Infezione acuta (terapia di induzione)</b></p> <p>Amfotericina B desossicolato ev 0,7 mg/kg /die + flucitosina 25 mg/kg per os x 4/die per 2 settimane [AI]</p> <p>o</p> <p>*Amfotericina B liposomiale ev 4-6 mg/kg/die + flucitosina 25 mg/kg per os x 4/die per almeno 2 settimane [AII]</p> <p>*considerare questa opzione in pazienti con insufficienza renale</p> <p><b>Infezione acuta (terapia di consolidamento) (da iniziare dopo almeno 2 settimane di terapia di induzione efficace, definita come miglioramento clinico e sterilizzazione liquorale)</b></p> <p>Fluconazolo 400 mg/die per os per 8 settimane [AI]</p> <p><b>Terapia cronica di mantenimento (profilassi secondaria)</b></p> <p>Fluconazolo 200 mg/die per os [AI] per tutta la vita a meno di adeguato recupero immunologico (linfociti CD4+ <math>\geq 200</math> cellule/<math>\mu</math>L per <math>\geq 6</math> mesi come risultato della ART [BII])</p>	<p><b>Infezione acuta (terapia di induzione)</b></p> <p>Amfotericina B desossicolato o liposomiale ev 0,7 mg/kg/die per 2 settimane [BII]</p> <p>Amfotericina B desossicolato o liposomiale ev 0,7 mg/kg/die per 2 settimane + Fluconazolo 400 mg/die per os o ev [BII]</p> <p>Fluconazolo 400-800 mg/die per os o ev + flucitosina 25 mg/kg per os x 4/die per 4-6 settimane (CII) (se intolleranza o fallimento a amfotericina B)</p> <p><b>Infezione acuta (terapia di consolidamento)</b></p> <p>Itraconazolo 200 mg x 2/die per 8 settimane [BI] oppure finché i linfociti CD4+ non sono <math>\geq 200</math> cellule/<math>\mu</math>L per <math>\geq 6</math> mesi come risultato della ART [BII]</p> <p>Terapia cronica di mantenimento (profilassi secondaria)</p> <p>Itraconazolo 200 mg per os per tutta la vita a meno di adeguato recupero immunologico (linfociti CD4+ <math>\geq 200</math> cellule/<math>\mu</math>L per <math>\geq 6</math> mesi come risultato della ART [BI] per pazienti intolleranti o in fallimento a fluconazolo [BI])</p>	<p>Ripetute rachicentesi o shunt liquorale possono essere necessari per il trattamento di sintomi di ipertensione endocranica [BIII]</p>

*Infezioni da herpes virus*

**Infezione da Citomegalovirus**

La terapia dell'infezione da CMV, sia nelle forme disseminate che a localizzazione d'organo, comprende una fase d'induzione e una di mantenimento [AI] [56]. Valganciclovir orale o ganciclovir ev seguito o meno da valganciclovir, foscarnet ev, cidofovir ev e impianto oculare di ganciclovir accompagnato a valganciclovir per os sono tutti trattamenti efficaci nella retinite da CMV [AI] [57-59] (Tabella 11). La terapia di mantenimento nelle retiniti da CMV può essere interrotta quando si ottiene stabile recupero (3-6 mesi) del valore dei linfociti CD4 post-ART al di sopra delle 100 cellule/ $\mu$ L [BII], ma anche in questi casi è necessario uno stretto monitoraggio clinico [60, 61]. Come per le altre IO, una terapia ART efficace previene le recidive e un inizio sollecito della ART è raccomandato nei pazienti con retinite, polmonite o malattia gastrointestinale [AI]. Sebbene non siano disponibili dati che una malattia da immunoricostruzione peggiori una forma ad espressione neurologica, in questi casi è prudente ritardare l'inizio della ART.

Tabella 11 – Terapia per l'infezione da Cytomegalovirus

	<b>TERAPIA DI INDUZIONE</b>	<b>TERAPIA DI MANTENIMENTO</b>
<b>Retinite</b>	<p><b>Regime di I scelta</b>  <b>Per lesioni che pongono a rischio immediato la vista:</b>                      impianto intraoculare di <b>ganciclovir + valganciclovir</b> 900 mg per os ogni 24 ore [AI]                      Per lesioni periferiche: Valganciclovir 900 mg per os ogni 12 ore per 14-21 giorni [AII]  <b>Regime alternativo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Ganciclovir</b> 5 mg/kg ev ogni 12 ore per 14-21 giorni [AI]</li> <li>- <b>Foscarnet</b> 60 mg/kg ev ogni 8 ore o 90 mg/kg ev ogni 12 ore x 14-21 giorni [AI]</li> <li>- <b>Cidofovir</b> 5mg/kg ev per 2 settimane (ogni dose deve essere somministrata associata ad idratazione salina ev e Probenecid 2 g per os 3 ore prima della somministrazione di Cidofovir, 1 g 2 ore dopo la somministrazione e 1 g 8 ore dopo la somministrazione (in totale 4 g) [AI]</li> <li>- Ripetere la somministrazione intravitreale con formivirsen (soltanto per le recidive, non come terapia iniziale)</li> </ul>	<p><b>Regime di I scelta</b>  <b>Valganciclovir</b> 900 mg/die per os [AI]</p> <p><b>Regime alternativo</b>  <b>Ganciclovir</b> 5mg/kg ev 5 volte la settimana [AI]  <b>Foscarnet</b> ev 90-120 mg/kg/die [AI]</p> <p><b>Cidofovir</b> 5mg/kg a settimane alterne (ogni dose deve essere somministrata associata ad idratazione salina ev e probenecid orale) [AI]</p>
<b>Polmonite</b>	<b>Ganciclovir/Foscarnet</b> ev come retinite.	
<b>Encefalite Ventricolite</b>	Il trattamento non è codificato, tuttavia si dovrebbe utilizzare lo schema <b>Ganciclovir/Valganciclovir</b> o <b>Foscarnet</b> come nella retinite	
<b>Poliradicolopatia lombo-sacrale</b>	<b>Ganciclovir</b> come nella retinite, in alternativa <b>Ganciclovir/Foscarnet</b> , soprattutto se il paziente aveva già effettuato un trattamento per CMV. Appena possibile effettuare lo switch a Valganciclovir 900 mg per os/die	
<b>Colite/esofagite</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Ganciclovir</b> 5mg/kg ev ogni 12 ore per 3-6 settimane.</li> <li>- <b>Foscarnet</b> 90 mg/kg ev ogni 12 ore</li> <li>- <b>Valganciclovir</b> 900 mg per os ogni 24 ore, solo se le turbe dispeptiche non mettono in pericolo l'assorbimento</li> </ul>	



## Sifilide

La penicillina è il trattamento di scelta della sifilide in tutti gli stadi [AII] (Tabella 13). I pazienti con neurosifilide, se allergici alla penicillina, dovrebbero eseguire la desensibilizzazione e il trattamento con penicillina [BIII]. Alcuni autori suggeriscono che ceftriaxone per 10–14 giorni può essere un'alternativa accettabile [CIII] [65, 66]. La risposta alla terapia nella sifilide terziaria deve essere monitorata con VDRL o RPR a 6, 12, 18 e 24 mesi controllando che il titolo scenda di almeno quattro diluizioni. In caso di neurosifilide l'esame del liquor va ripetuto sei mesi dopo completamento della terapia.

Tabella 13 - Terapia della sifilide

Sifilide	<p><b>Terapia di prima scelta della fase precoce (sifilide primaria, secondaria, latente-precoce)</b>  <b>Penicillina G benzatina 2.4 milioni unità im x 1 [AII]</b></p> <p><b>Terapia di prima scelta della malattia tardiva (durata più di un anno o ignota, eseguire esame liquor per escludere neuro-sifilide)</b>  <b>Penicillina G benzatina 2.4 milioni unità im 1 volta la settimana x 3 settimane [AIII]</b></p> <p><b>Terapia di prima scelta della sifilide cardiovascolare o gommosa</b>          Escludere neurosifilide prima di somministrare penicillina G benzatina im 1 volta la settimana x 3 settimane [AIII]</p> <p><b>Terapia di prima scelta della neurosifilide (inclusa malattia oculare)</b>          Penicillina G, 18-24 milioni di unità/die ogni 6 ore ev o in infusione continua per 10–14 giorni [AII] ± penicillina G benzatina 2.4 milioni di unità im 1 volta la settimana per 3 settimane dopo completamento della terapia ev [CIII]</p>	<p><b>Terapia alternativa della fase precoce</b>  <b>Allergia alla penicillina:</b>  <b>Doxiciclina 100 mg per os ogni 12 ore per 14 giorni [BIII]; o</b>  <b>Ceftriaxone 1 g im o ev/die per 8–10 giorni [BIII]; o</b>  <b>Azitromicina 2 g per os dose singola [CII]</b></p> <p><b>Terapia alternativa della sifilide latente tardiva senza interessamento neurologico</b>  <b>Allergia alla penicillina:</b>  <b>Doxiciclina 100 mg per os ogni 12 ore per 28 giorni [BIII]</b></p> <p><b>Terapia alternativa della neurosifilide</b>          Penicillina G procaina 2.4 milioni unità/die + probenecid 500 mg per os ogni 6 ore per 10–14 giorni [BII] ± penicillina G benzatina 2.4 milioni unità im 1 volta la settimana per 3 settimane dopo completamento della terapia con penicillina procaina [CIII];</p> <p><b>Allergia alla penicillina:</b>          se non praticabile desensibilizzazione a penicillina  <b>Ceftriaxone 2 g im o ev/die per 10–14 giorni [CIII]</b></p>	<p><b>Note</b>          Per tutti gli stadi la penicillina è il farmaco migliore.          I regimi alternativi non sono stati ben valutati nei pazienti HIV+ [BIII].          La reazione di Jarisch-Herxheimer è una reazione acuta febbrile che può insorgere 24 ore dopo l'inizio della terapia per sifilide.          In caso di allergia alla penicillina, la desensibilizzazione alla penicillina è il miglior approccio [BIII].</p>
----------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Leucoencefalite multifocale progressiva

Non esistono anti-virali specifici nei confronti del virus JC. Molti agenti farmacologici sono stati proposti e indagati, ma nessuno di questi si è dimostrato efficace. Solo il recupero immunologico è stato associato al controllo dell'infezione; pertanto, i pazienti cui è diagnosticata una PML e che non sono in terapia antiretrovirale devono iniziare la ART immediatamente [AII] [68, 69]. Sospendere la ART quando sono presenti sintomi di PML-IRIS non è raccomandato [CIII] [70]. L'utilizzo di steroidi ha dimostrato un possibile beneficio in caso di IRIS [BIII].