

3. Novembre

Un antidepressivo riduce significativamente il rischio che i pazienti COVID-19 vengano ricoverati in ospedale

Prima di diagnosticarti depressione o bassa autostima, assicurati di non essere semplicemente circondato da stronzi.
William Gibson

Un antidepressivo economico comunemente usato per trattare il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) ha ridotto significativamente il rischio che i pazienti COVID-19 vengano ricoverati in ospedale in un ampio studio. I risultati provengono da uno studio randomizzato e controllato condotto in Brasile che ha somministrato **FLUVOXAMINA** in persone non vaccinate, recentemente infettate da SARS-CoV-2 e che presentavano almeno una condizione preesistente che le rendeva più propense a sviluppare un COVID-19 grave.

Lo studio, pubblicato il 28 ottobre su *The Lancet Global Health*, (*Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the togheter randomised, platform clinical trial*) ha coinvolto **1500** partecipanti che presentavano sintomi di COVID-19 e che sono risultati positivi al virus. La metà ha ricevuto **fluvoxamina** un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina", entro **7 giorni** dall'insorgenza dei sintomi, e la restante metà ha ricevuto un placebo. Coloro che hanno assunto **fluvoxamina** due volte al giorno presentavano il **32%** in meno di probabilità di essere ricoverati in ospedale o di aver bisogno di un'osservazione prolungata in un pronto soccorso rispetto a quelli del gruppo placebo. Questo è, per quanto ne sappiamo, è il primo grande studio randomizzato controllato per testare l'efficacia della **fluvoxamina** per il trattamento acuto di COVID-19.

In percentuali la riduzione del "rischio clinico assoluto" è del **5,0%** con una riduzione del **32%** dei ricoveri, sull'esito primario dell'ospedalizzazione definita *come permanenza in un contesto di emergenza COVID-19 o trasferimento in ospedale terziario a causa di COVID-19*, conseguente alla somministrazione di **fluvoxamina** per **10 giorni**. Data la sicurezza, la tollerabilità, la facilità d'uso, il basso costo e la disponibilità diffusa della **fluvoxamina**, questi risultati potrebbero influenzare e modificare le linee guida nazionali e internazionali sulla gestione clinica di COVID-19.

Lo studio ha utilizzato una dose più elevata di **fluvoxamina** (100 mg tre volte al giorno per 15 giorni) e ha inoltre incluso un gruppo a *rischio inferiore per l'esito primario e* non ha riscontrato alcun peggioramento clinico tra **80** pazienti trattati con **fluvoxamina** rispetto a **6** casi tra **72** pazienti trattati con placebo.

Un ampio studio osservazionale francese (purtroppo non ho le references) ha coinvolto una popolazione numericamente diversa di pazienti COVID-19 ricoverati in ospedale e ha registrato una riduzione dell'uso dell'intubazione o dei decessi con l'uso di SSRI.

Possibile meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione alla base della **fluvoxamina** per la malattia COVID-19 rimane incerto. Sebbene le ipotesi includano diversi potenziali meccanismi, il motivo principale per lo studio iniziale della **fluvoxamina** come trattamento di COVID-19 era la sua potenziale **azione antinfiammatoria** attraverso **l'attivazione dell' S1R**.

S1R è una proteina di membrana, uno *chaperone* del reticolo endoplasmatico (ER) coinvolta in molte funzioni cellulari, compresa la regolazione della risposta allo stress dell'ER-risposta che si attua attraverso la regolazione della produzione di citochine in risposta a fattori scatenanti infiammatori.

In presenza di **fluvoxamina**, **S1R** potrebbe impedire all'enzima **1α** che richiede l'inositolo del sensore di stress ER di splicing e attivare l'mRNA della proteina X-box 1, un regolatore chiave della produzione di citochine comprese le interleuchine IL-6, IL-8, IL-1β e IL-12.

In uno studio del 2019 di Rosen e colleghi, la fluvoxamina ha mostrato benefici in alcuni i modelli preclinici di infiammazione e sepsi attraverso questo meccanismo.

Un secondo meccanismo potrebbe identificarsi con **l'attività antiplastrinica** della **fluvoxamina**. Gli SSRI possono prevenire il caricamento di serotonina nelle piastrine e inibirne l'attivazione e , così ridurre il rischio di trombosi, e questi **effetti antiplastrinici possono essere cardioprotettivi in maniera significativa.**

Infine, un altro potenziale meccanismo d'azione potrebbe essere correlato all'effetto della **fluvoxamina** sull'aumento dei **livelli plasmatici di melatonina**.

La strategia di reclutamento dei pazienti

I punti di forza dello studio sono il rapido reclutamento e arruolamento di pazienti ad alto rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave. La strategia di reclutamento prevede il coordinamento con il *sistema sanitario pubblico locale*, consentendo di studiare oltre i 20 pazienti al giorno.

Sono stati arruolati solo partecipanti con diagnosi di COVID-19 con meno di 7 giorni di insorgenza dei sintomi utilizzando un test rapido dell'antigene COVID-19 disponibile in commercio (Panbio, Abbott Rapid Diagnostics Jena, Jena, Germania).

La concordanza dei test positivi al COVID-19 con RT-PCR è stata valutata sul gruppo di partecipanti con valutazioni PCR ed è stato riscontrato una concordanza superiore al **99%** su entrambi i test raccolti al basale. In questo studio non sono stati arruolati partecipanti senza test COVID-19 positivi, né gli asintomatici SARS-CoV-2 positivi.

L'obiettivo primario dello studio era definire la permanenza in un ambiente di emergenza COVID-19 per più di 6 ore o trasferimento in ospedale terziario a causa di COVID-19. I tempi di attesa dei pazienti come un contributo a un *endpoint primario*.

Sono state predisposte strutture di emergenza specializzate per rispondere all'epidemia brasiliana ed è stata considerata l'osservazione e il trattamento prolungati in questi contesti di importanza equivalente all'ospedalizzazione poiché molti pazienti che normalmente sarebbero ricoverati non potevano farlo a causa della sovraccapacità dell'ospedale.

Nello studio, **l'87%** di tutti gli eventi di esito primario alla fine ha portato al trasferimento in un ospedale terziario. I pazienti osservati sia in ambiente di emergenza che in ospedale sono stati contattati solo una volta. Le analisi per sottogruppi hanno esaminato gruppi di popolazione predeterminati e i test per l'interazione non hanno rilevato effetti diversi per nessun sottogruppo. Il sesso femminile è stato identificato come un sottogruppo significativo che favorisce la **fluvoxamina** mentre il sesso maschile non lo è stato, tuttavia non è stato rilevato effetti diversi tra i gruppi.

Riflessioni e conclusioni

Lo studio ha evidenziato che la **fluvoxamina**, un farmaco esistente poco costoso, riduce la necessità di cure avanzate per la malattia in questa popolazione ad alto rischio. Un ciclo di 10 giorni di **fluvoxamina** costa circa **US \$ 4** anche in ambienti con risorse adeguate.

Lo studio si confronta favorevolmente con gli effetti del trattamento di trattamenti più costosi, compresi gli anticorpi monoclonali per il trattamento ambulatoriale.

Il numero assoluto di eventi avversi gravi associati alla **fluvoxamina** è stato inferiore rispetto al placebo e questo potrebbe riflettere l'effetto modulatore della **fluvoxamina sull'infiammazione sistemica** presente in questi partecipanti.

Le infezioni del **tratto respiratorio inferiore** sono state riportate meno frequentemente nei pazienti del gruppo **fluvoxamina** rispetto a quelli del gruppo placebo.

Ciò concorda con la riduzione dei ricoveri ospedalieri nei pazienti con COVID-19 confermato trattati con **fluvoxamina** e con il numero inferiore di pazienti che richiedono ventilazione meccanica.

L'uso della **fluvoxamina**, per prevenire la progressione della malattia e il ricovero in ospedale dipende in modo critico dall'identificazione di individui a rischio più elevato. Le popolazioni non selezionate presenteranno un rischio inferiore. Quale riduzione assoluta del rischio di deterioramento clinico potrebbe motivare i pazienti a scegliere il trattamento (probabilmente il 5% circa che analizzato, ma forse non molto più basso) è difficilmente prevedibile.

Queste considerazioni aumentano l'importanza dello sviluppo di una regola di previsione convalidata per il deterioramento nei pazienti nelle prime fasi dell'infezione da COVID-19.

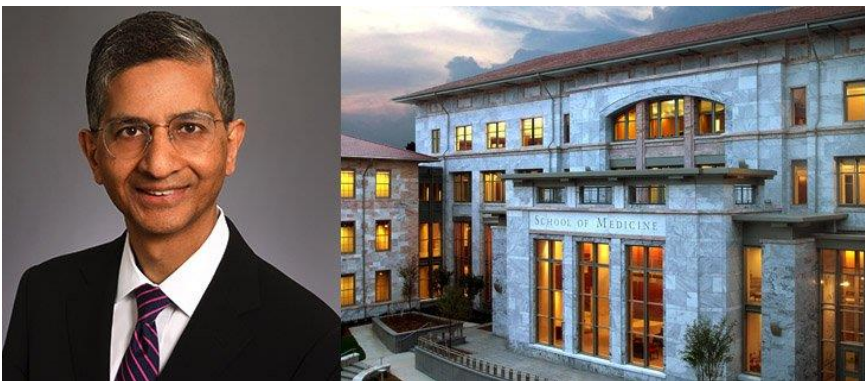
Riferimenti:

-Sukhatme VP et al. Fluvoxamine: A **Review of Its Mechanism of Action and Its Role in COVID-19**. Front Pharmacol. 2021 Apr 20;12:652688.

-Schlienger RG et al. **Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet activation: can they prevent acute myocardial infarction?** Am J Cardiovasc Drugs. 2003;3(3):149-62.

Per saperne di più

Effetti antivirali della fluvoxamina e della fluoxetina



Il team di **Victor Sukhatme del Dipartimento di Medicina e Morningside Center for Innovative and Affordable Medicine, School of Medicine, Emory University, Atlanta**, ha dimostrato che La **fluvoxamina** è anche un agonista del recettore **sigma-1**, attraverso il quale controlla l'infiammazione e potrebbe svolgere un ruolo nel trattamento di COVID-19. Questi effetti includono: riduzione dell'aggregazione piastrinica, diminuzione della degranolazione dei mastociti, interferenza con il traffico virale endolisosomiale, regolazione dell'infiammazione guidata dall'enzima 1α che richiede inositolo e aumento dei livelli di melatonina, che collettivamente hanno un effetto antivirale diretto,

La **fluoxetina** può potenzialmente ridurre i livelli di chemochine/citochine pro-infiammatorie (come CCL-2, IL-6 e TNF- α) nei pazienti COVID-19. Inoltre, la fluoxetina può aiutare ad attenuare le complicanze neurologiche del COVID-

La **fluoxetina** come agente terapeutico adiuvante per COVID-19 sulla base delle sue note proprietà immunomodulatorie, antinfiammatorie e antivirali. La **fluoxetina** può potenzialmente ridurre i livelli di chemochine/citochine pro-infiammatorie (come CCL-2, IL-6 e TNF- α) nei pazienti COVID-19. Inoltre, la fluoxetina può aiutare ad attenuare le complicanze neurologiche del COVID-19.

Attività antiplastrinica della fluvoxamina e rischio di infarto

Raymond Schlienger del *Unità di Farmacoepidemiologia dell' Ospedale Universitario, Basilea*, ha dimostrato una spiccata attività antiplastrinica che potrebbe potenzialmente ridurre la coagulazione diffusa che può complicare un COVID-19 grave

Negli ultimi anni è emersa una grande quantità di prove da diversi studi longitudinali che suggeriscono che la depressione è un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari (CVD) e che l'associazione tra depressione e aumento del rischio di CVD non è semplicemente dovuta al comportamento negativo guidato dall'umore correlato a depressione.

Anche se i meccanismi sottostanti non sono ben compresi, sono state proposte diverse ipotesi e spiegazioni come una maggiore attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, anomalie nel sistema simpatico-surrenale o anomalie nella funzione piastrinica. Le anomalie della funzione piastrinica, inclusa l'aumentata reattività piastrinica, possono predisporre i pazienti con disturbi depressivi a diatesi coagulative e possono spiegare la loro vulnerabilità alle malattie cardiovascolari. La serotonina secreta dalle piastrine induce sia l'aggregazione piastrinica che la vasocostrizione coronarica. Anche se la serotonina stessa è solo un debole agonista piastrinico, migliora notevolmente le reazioni piastriniche a una varietà di altri agonisti. Diversi studi hanno dimostrato che gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) riducono le concentrazioni piastriniche e di serotonina nel sangue intero dopo dosi ripetute e potrebbero quindi esercitare un effetto inibitorio sull'attivazione piastrinica. **Per questo motivo, è stato ipotizzato che gli SSRI potrebbero avere un effetto protettivo contro l'infarto del miocardio (MI).** I risultati di tre studi epidemiologici attualmente disponibili che valutano il rischio di infarto miocardico nei pazienti trattati con antidepressivi, inclusi gli SSRI, sono controversi rispetto a un potenziale effetto benefico degli SSRI sul rischio di malattie cardiovascolari nei pazienti depressi. Però, vi sono prove che l'esposizione agli SSRI non aumenti sostanzialmente il rischio di malattie cardiovascolari nei pazienti. Un recente studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha valutato la sicurezza e l'efficacia della **sertralina** SSRI in pazienti con depressione maggiore e infarto miocardico acuto o angina instabile, ha suggerito che la sertralina è ben tollerata ed efficace. Ulteriori studi epidemiologici o studi clinici a lungo termine possono far luce su questo problema e rispondere in modo definitivo alla domanda se l'effetto degli SSRI sulle piastrine o su un altro meccanismo si traduca in un ridotto rischio di malattie cardiovascolari nei pazienti depressi. studio multicentrico che ha valutato la sicurezza e l'efficacia della sertralina SSRI in pazienti con depressione maggiore e infarto miocardico acuto o angina instabile ha suggerito che la sertralina è ben tollerata ed efficace.

Avvertenze:

La **fluvoxamina** è ampiamente disponibile ma non è nell'elenco dei medicinali essenziali dell'OMS, mentre un SSRI strettamente correlato, la **fluoxetina**, è nell'elenco. Ora è fondamentale stabilire se esiste un effetto di classe e se questi farmaci possono essere usati in modo intercambiabile per COVID-19.