

25. Maggio

## Una arma in più, efficace, economica e sicura per ridurre i ricoveri: la FLUVOXAMINA

*Le armi sono come i soldi;  
nessuno ne ha mai abbastanza.*  
Martin Amis

Il **3 novembre dello scorso anno** nel report ***Un antidepressivo riduce significativamente il rischio tidepressivo riduce significativamente il rischio che i pazienti COVID-19 vengano ricoverati in ospedale*** riportavo che un antidepressivo economico comunemente usato per trattare il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) riduceva significativamente il rischio che i pazienti COVID-19 venissero ricoverati in ospedale. [\(vai all'originale\)](#)

I risultati provenivano 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*) coinvolgeva **1500 partecipanti** che presentavano sintomi di COVID-19 e che risultavano 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 riceveva 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 era 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" era 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.

Allora ribadivo che data la *sicurezza*, la *tollerabilità*, la *facilità d'uso*, il *basso costo* e la disponibilità diffusa della **fluvoxamina**, questi risultati avrebbero potuto [influenzare e modificare le linee guida nazionali e internazionali sulla gestione clinica di COVID-19.](#)

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

Dopo aver descritto nel dettaglio i possibili meccanismi d'azione ed criteri adottati nel reclutamento dei pazienti [\(vedi originale\)](#), concludevo che lo studio evidenziava chiaramente che la **fluvoxamina**, un farmaco esistente poco costoso, riduceva 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 .

Lo studio si confronta favorevolmente con gli effetti del trattamento rispetto a 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.

Ad integrare il report allegavo due letture: **Gli effetti antivirali della fluvoxamina e della fluoxetina** di **Victor Sukhatme** del *Dipartimento di Medicina e Morningside Center for Innovative and Affordable Medicine, School of Medicine, Emory University, Atlanta* ([vedi originale](#))

**Attività antiplastrinica della fluvoxamina e rischio di infarto** **Raymond Schlienger** del *Unità di Farmacoepidemiologia dell' Ospedale Universitario, Basilea*.

In questa settimana, uno studio randomizzato e controllato sulla **Fluvoxamina** in persone non vaccinate in Brasile e che erano state recentemente infettate da SARS-CoV-2 e che presentavano almeno una condizione preesistente che li rendeva più propensi a sviluppare COVID-19, grave ha dimostrato che riduce in maniera significativa i ricoveri in ospedale

Lo studio, pubblicato su **The Lancet Global Health** dal team **del Research Division, Cardresearch - Cardiologia Assistencial e de Pesquisa, Belo Horizonte**, ha coinvolto **1500** partecipanti che avevano sintomi COVID-19 e sono risultati positivi al virus.

La metà ha ricevuto la **fluvoxamina** entro 7 giorni dall'esordio dei sintomi, e l'altra metà ha ricevuto un placebo.

Coloro che hanno ricevuto una pillola di **fluvoxamina** due volte al giorno avevano il **32%** di probabilità in meno di essere ricoverati in ospedale o necessitavano di un'osservazione prolungata al pronto soccorso rispetto a quelli del gruppo placebo.

I risultati sono stati più evidenti in un gruppo più piccolo che ha escluso i pazienti nel braccio di trattamento che non sono riusciti a seguire l'intero ciclo del farmaco.

Nel gruppo che ha seguito in gran parte le indicazioni dei medici - prendendo le pillole almeno **l'80%** delle volte - il rischio di ricovero era del **66%** inferiore rispetto a quelli del gruppo placebo. Solo uno dei pazienti trattati è deceduto, rispetto ai 12 che hanno ricevuto il placebo.

I risultati sono promettenti, soprattutto perché questo prodotto è poco costoso e potrebbe essere ampiamente disponibile. E' importante tuttavia sottolineare come lo studio non includeva le persone vaccinate con infezioni "**rivoluzionarie**" da SARS-CoV-2, che costituiscono una proporzione crescente di pazienti COVID-19 man mano che aumenta il numero dei vaccinati.

Sebbene il meccanismo d'azione nel contesto del COVID-19 sia incerto, la **fluvoxamina** è stata esaminata come possibile trattamento a causa dei suoi effetti **antivirali e antinfiammatori** e per la considerevole attività **anti pastrinica** che potrebbe potenzialmente ridurre la coagulazione diffusa. Una evenienza che può complicare il COVID-19 grave.



## Riferimento

Reis G et al. **TOGETHER investigators. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial.** Lancet Glob Health. 2022 Jan;10(1):e42-e51.

## Un anno fa... Baedeker/Replay del 24 Maggio 2021

*Day after "Covid-19 grave": parkinson sporadico? (Seconda parte)*

I virus neurotropici entrano nel cervello attraverso varie vie, compreso il trasporto assonale retrogrado lungo gli assoni, la diffusione ematogena attraverso la barriera emato-encefalica (BBB), la barriera del liquido cerebrospinale emato-cerebrospinale, la barriera del liquido meningeocerebrospinale, attraverso l'infezione diretta delle cellule endoteliali o la diffusione di leucociti infetti al cervello attraverso il BBB. Una volta nel cervello, questi virus interrompono la complessa organizzazione dei circuiti neurali direttamente dal danno neuronale o indirettamente attraverso le vie di risposta immunitaria dell'ospite, causando neuropatologia e manifestazioni neurologiche immediate o ritardate (Ludlow M 2016)

A breve termine, le infezioni virali neurotropiche possono causare infiammazione del parenchima cerebrale e portare a encefalite o risposte autoimmuni mirate al cervello in individui suscettibili. Possibili effetti a lungo termine sugli ospiti possono includere alterazioni sul comportamento emotivo e cognitivo, come mostrato negli animali da esperimento attraverso alterazioni persistenti nell'espressione dei geni coinvolti nella regolazione delle attività sinaptiche in aree cerebrali chiave (Beraki S 2008). Il trasporto assonale di virus neurotropici può anche trasformare proteine intrinsecamente disordinate, come l' $\alpha$ -sinucleina ( $\alpha$ -syn), in leganti promiscui che possono formare aggregati tossici e viaggiare lungo percorsi neuronali e causare la morte cellulare in aree del cervello (Braak H 2003)

Mentre i sintomi più comuni di COVID-19 all'inizio della malattia includono febbre, affaticamento, tosse secca, mialgia e dispnea, altri sintomi meno comuni sono mal di testa, dolore addominale, diarrea, nausea e vomito. Inoltre, è stato recentemente riportato che la maggior parte dei pazienti lamenta anche una compromissione della percezione sia olfattiva che gustativa e questi sono considerati marker precoci di infezione da COVID-19. Sebbene esistano prove di lunga data che i coronavirus umani, come SARS-CoV-2, possono diffondersi al cervello dalle vie respiratorie, l'insorgenza di sintomi gastrointestinali (14) suggerisce che il sistema gastrointestinale è una possibile via di invasione e trasmissione al sistema nervoso enterico (ENS). Mentre gli effetti di COVID-2019 sulla percezione olfattiva e gustativa possono essere transitori, la possibilità che virus e altri agenti contaminanti possano essere l'eziologia iniziale di malattie neurodegenerative come il morbo di Parkinson (PD) è stata sollevata in precedenza (Jang H 2008)

La malattia di Parkinson (PD) è una malattia neurodegenerativa comune associata alla progressiva perdita di neuroni dopaminergici situati nel nucleo del mesencefalo substantia nigra pars compacta (SNpc) a causa dell'accumulo di aggregati di  $\alpha$ -sinucleina ( $\alpha$ -syn). L'ipotesi Braak (Braak H 2003) per l'eziologia della malattia di Parkinson sporadica (PD) propone che un virus neurotropico che invade il tessuto neurale attraverso la cavità nasale e il tratto gastrointestinale induca l' $\alpha$ -syn a trasformarsi in un legante promiscuo e ad essere trasmesso, simile a un prione ad aree chiave come SNpc (15).

È interessante notare che la fase prodromica o preclinica del PD è anche caratterizzata da sintomi olfattivi e gastrointestinali (Mahlknecht P, 2015) Il recettore cellulare per SARS-CoV-2 è l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), che ha un ruolo nel metabolismo dei peptidi dell'angiotensina coinvolti nel controllo della vasocostrizione e della pressione sanguigna L'ACE2 si trova in diversi tessuti associati alla funzione cardiovascolare, ma anche nel cervello, compresi i nuclei del tronco cerebrale coinvolti nella regolazione cardiorespiratoria Pertanto, problemi respiratori nei pazienti con COVID-19 potrebbero derivare anche dall'azione diretta di SARS-CoV-2 nei nuclei di controllo respiratorio nel cervello . Attraverso il suo legame ai recettori ACE2, SARS-CoV-2 può diffondersi per via transneuroneale a bersagli cerebrali distanti, in modo simile ad altri virus neurotropici come previsto dall'ipotesi di Braak.

**Pertanto...**

**(Per continuare vai all'originale)**