

TOLVAPTAN ED EPATOPATIA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Tolvaptan – antagonista recettoriale del recettore V2 della vasopressina - è stato commercializzato in Europa, Italia compresa, con un'unica indicazione: l'iponatremia euvolemica secondaria a SIADH. In USA, invece, il farmaco è stato commercializzato anche per l'iponatremia con aumentato volume del compartimento extra-cellulare.

Il 30 aprile 2013 la FDA ha inviato un messaggio di cautela sull'uso prolungato di tolvaptan (Samsca), consigliandone l'impiego per un periodo non superiore a 30 giorni ed evitandone l'uso in pazienti con sottostante malattia epatica ([*FDA Limits Duration, Usage of Tolvaptan Due to Possible Liver Injury leading to organ transplant or death*](#)).

L'allarme è nato dal rilievo di un aumentato rischio di danno epatico durante studi clinici ancora in corso per valutare un nuovo possibile impiego di tolvaptan, il ritardo di progressione di malattia in pazienti adulti con malattia policistica renale di tipo autosomico dominante (ADPKD). In uno studio controllato con placebo, si sono verificati tre casi di danno epatico grave attribuito a tolvaptan e un'aumentata incidenza d'incremento di ALT - superiore a tre volte il limite superiore di normalità – nel gruppo dei pazienti con ADPKD trattati con tolvaptan (4.4%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (1%).

La FDA, pur rilevando che i dati di sicurezza nei pazienti con iponatremia euvolemica e in quelli con scompenso cardiaco congestizio non hanno dimostrato alcuna epatotossicità del farmaco, consiglia per il momento di limitare l'uso del farmaco a 30 giorni, dal momento che gli studi clinici controllati nell'iponatremia sono stati finora di breve durata. È stata rimossa l'indicazione all'uso del farmaco nei pazienti con cirrosi e introdotta la raccomandazione d'interrompere l'impiego di tolvaptan in pazienti con sintomi di danno epatico. La FDA, infine, segnala di avere ricevuto alcune segnalazioni post-marketing di elevazione degli enzimi epatici e di altre alterazioni della funzionalità epatica in pazienti che assumevano tolvaptan, ma che queste segnalazioni sono state, comunque, difficili da interpretare, considerando le comorbilità presenti in molti pazienti trattati (cirrosi, insufficienza cardiaca, neoplasie maligne).

In attesa di avere maggiori informazioni e dettagli sull'eventuale epatotossicità di Tolvaptan, **finora non dimostrata nel contesto clinico nel quale si restringe la sua indicazione in Europa**, riteniamo comunque giustificata una posizione di cautela sul suo impiego prolungato, **aumentando il livello di attenzione sui segni clinici e/o biochimici di danno epatico**.