



## Tolvaptan nello scompenso cardiaco: studio EVEREST

**Data** 19 febbraio 2008  
**Categoria** cardiovascolare

Il tolvaptan migliora a breve i sintomi dello scompenso cardiaco ma non riduce a lungo termine la mortalità e i nuovi ricoveri.

Nello studio EVEREST sono stati arruolati 4.133 pazienti ricoverati per scompenso cardiaco. Dopo randomizzazione i soggetti sono stati trattati con tolvaptan (30 mg/die) oppure placebo in aggiunta alla terapia standard per almeno due mesi. Dopo un follow-up medio di 9,9 mesi non c'erano differenze tra il numero di decessi nei due gruppi: 537 nel gruppo tolvaptan e 543 nel gruppo placebo (HR 0,98; IC95% 0,87-1,11; p = 0,68). Neppure il numero di nuovi ricoveri per patologie cardiache differiva (rispettivamente 871 e 829; p = 0,55). Non si ebbero differenze tra i due gruppi per la mortalità cardiaca. Tuttavia nella prima settimana di terapia il tolvaptan portava ad un miglioramento dei sintomi dello scompenso come la dispnea e l'edema rispetto al placebo.

### Fonte:

1. Konstam MA et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure. The EVEREST outcome trial. *JAMA* 2007 Mar 28;297:1319-31.
2. Gheorghiade M et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure. *JAMA* 2007 Mar 28;297:1332-42.

### Commento di Renato Rossi

Il tolvaptan è un antagonista del recettore V2 della vasopressina. Questa sostanza si trova aumentata nei pazienti con scompenso cardiaco e provoca ritenzione idrica con conseguente congestione polmonare ed edema. Vi è quindi un razionale fisiopatologico nell'usare farmaci che antagonizzino questa sostanza. Si ritiene che il tolvaptan, al contrario dei diuretici, possa favorire la perdita idrica senza influire sugli elettroliti e sulla funzione renale. Il farmaco era già stato testato in uno studio preliminare su 319 pazienti ricoverati per scompenso cardiaco con sintomi e segni persistenti di congestione venosa nonostante terapia standard, comprensiva di diuretici. A 24 ore dall'inizio dello studio il peso corporeo era diminuito in media di 1,80 kg in chi aveva ricevuto tolvaptan 30 mg, di 2,10 kg in chi aveva ricevuto tolvaptan 60 mg, di 2,05 kg in chi aveva ricevuto tolvaptan 90 mg e di 0,60 kg in chi aveva ricevuto placebo (p = 0,008 per il tolvaptan in tutti i dosaggi vs placebo). La riduzione del peso corporeo ottenuta con il tolvaptan non era associata ad una variazione della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa, ad ipokaliemia o a peggioramento della funzione renale. A 60 giorni non c'era differenza per quanto riguarda il peggioramento dello scompenso tra i gruppi in tolvaptan e il gruppo placebo. In un'analisi a posteriori la mortalità a 60 giorni risultò più bassa nei pazienti trattati con tolvaptan che avevano una disfunzione renale o una severa congestione sistemica. Si capisce però che si trattava di uno studio che poteva fornire informazioni limitate e anche quest'ultimo dato sulla mortalità a due mesi andava confermato da studi più ampi e di più lunga durata. Anche nei due trials recensiti in questa pillola il tolvaptan ha prodotto un miglioramento dei sintomi nel breve periodo. Tuttavia non si sono notati importanti effetti positivi a lungo termine su mortalità e riospedalizzazioni. Evidentemente la terapia dello scompenso cardiaco ha fatto in questi ultimi anni notevoli passi in avanti ed è difficile per un nuovo farmaco produrre miglioramenti aggiuntivi in termini di outcomes hard come la mortalità: l'EVEREST è una cima molto ardua da scalare, come lascia intendere il titolo di un editoriale di accompagnamento. Lo studio non ha evidenziato gravi effetti collaterali del farmaco, tuttavia l'esperienza è ancora in fase iniziale e si rendono necessari ulteriori studi per meglio chiarire quale possa essere il contributo degli antagonisti della vasopressina nel trattamento dell'insufficienza cardiaca.

### Referenze

1. Gheorghiade M et al. Effects of Tolvaptan, a Vasopressin Antagonist, in Patients Hospitalized With Worsening Heart Failure. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004 April 28; 291:1963-1971.