



Thermo Scientific
B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP

Veloce, preciso e semplice

Copeptin proAVP la migliore vasopressina

Massimo sfruttamento del potenziale diagnostico della vasopressina grazie al suo surrogato stabile, la Copeptina • Ottimizzazione della diagnosi differenziale delle patologie endocrine • Miglioramento della gestione del paziente e del flusso di lavoro in laboratorio

Thermo
SCIENTIFIC

Nuove possibilità diagnostiche

grazie al surrogato della vasopressina,
la Copeptin proAVP

Biologia della vasopressina

La vasopressina (AVP), conosciuta anche come ormone antidiuretico (ADH), svolge due funzioni primarie: trattiene l'acqua all'interno del corpo e ha un effetto costrittivo sui vasi sanguigni. È coinvolta in svariate patologie e condizioni ed ha un importante valore diagnostico (Figura 2).

Tuttavia, nella routine clinica, la misurazione della vasopressina viene effettuata di rado, a causa di difficoltà tecniche e della scarsa affidabilità dei test a disposizione. Di conseguenza, la misurazione della vasopressina non viene adeguatamente implementata nelle strategie diagnostiche.

Oggi la Copeptina surrogato della vasopressina, offre la possibilità di sfruttare al massimo il potenziale diagnostico di questo ormone:

- **correlazione significativa con la vasopressina**
- **estrema stabilità ex vivo**
- **misurazione semplice e precisa**
- **risultati entro 1 ora**

Sintesi e rilascio della vasopressina

La vasopressina (AVP) è un piccolo ormone neuroipofisario sintetizzato dall'ipotalamo e immagazzinato all'interno di granuli secretori nel lobo posteriore della ghiandola pituitaria. Deriva da un precursore di maggior peso molecolare (pre-provasopressina) che viene clivato durante la processazione. Il clivaggio porta al rilascio di singoli peptidi denominati vasopressina, neurofisina II e Copeptina in quantità equimolari (ossia in rapporto 1:1) (Figura 1).⁸

I principali stimoli per il rilascio della vasopressina dai granuli in cui è immagazzinata sono l'aumento dell'osmolarità plasmatica e la riduzione del volume ematico, come ad esempio nelle variazioni emodinamiche.¹⁶

Una volta rilasciata nel torrente sanguigno, la vasopressina è in grado di svolgere la sua duplice funzione antidiuretica e vasocostrittiva rispettivamente attraverso i recettori V2 (renale) e V1 (vascolare).⁸



Figura 1 La molecola della pre-provasopressina, costituita da: un peptide segnale, vasopressina (AVP), neurofisina II e Copeptina (numeri: aminoacidi)¹⁵

Copeptina può essere utilizzata
come surrogato della vasopressina

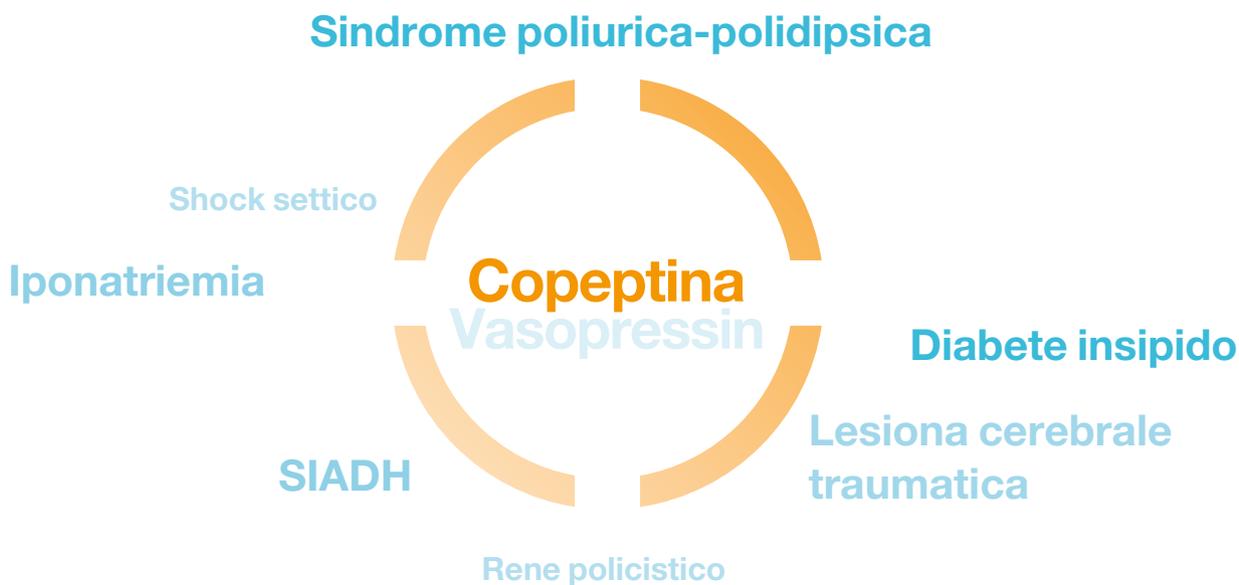


Figura 2 Condizioni associate alla vasopressina

Copeptina e vasopressina derivano in rapporto 1:1 dallo stesso precursore

La Copeptina, costituisce la porzione C-terminale della pre-vasopressina (Figura 1) e sembra avere una funzione importante nel ripiegamento della vasopressina.¹⁷ In seguito a stimolazione, la vasopressina e la Copeptina sono rilasciate dai granuli secretori in cui si trovano immagazzinate ed entrano rapidamente in circolo nel torrente sanguigno in quantità equimolari (rapporto 1:1).^{9,10} In diversi setting clinici, è stata dimostrata in maniera costante una correlazione significativa tra i livelli di Copeptina e di vasopressina (Figura 3).^{11,12,13}

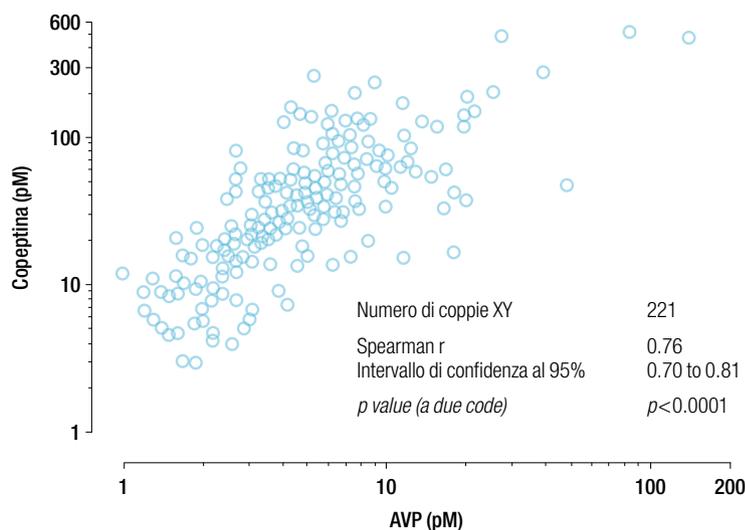


Figura 3 Correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di vasopressina e Copeptina nei pazienti non cardiocirurgici (n=41)¹³

Copeptina – stessa cinetica della vasopressina ma estremamente stabile

La Copeptina risponde agli stimoli come la vasopressina

I principali stimoli per il rilascio della vasopressina dai granuli in cui è immagazzinata sono l'aumento dell'osmolarità plasmatica e la riduzione del volume ematico.

Copeptina e vasopressina rispondono nello stesso modo alle variazioni del volume ematico e sono strettamente correlate alle variazioni dell'osmolarità plasmatica in un ampio intervallo di valori (Figura 4 e Tabella 1).¹

Rispetto alla vasopressina, la Copeptina ha una migliore correlazione con l'osmolarità plasmatica

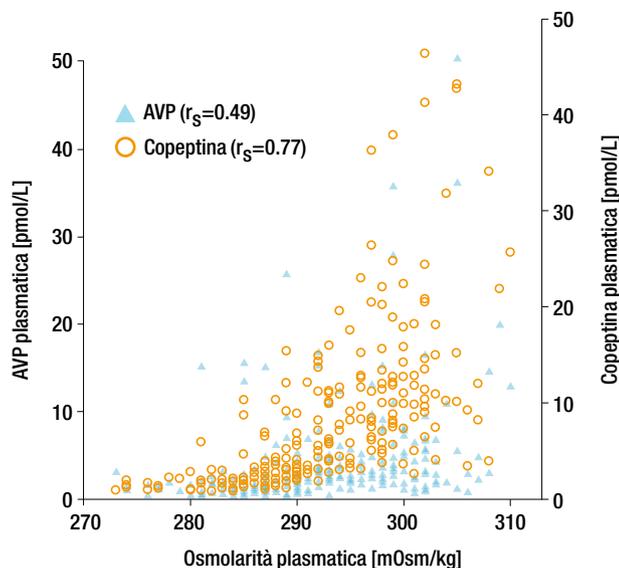


Figura 4 Concentrazioni di vasopressina e di Copeptina nel plasma misurate durante test di carico idrico e di infusione salina individuali; r_s indica il coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman (adattamento dai). Il valore sostanzialmente superiore di r_s della Copeptina indica che questo biomarker ha una correlazione molto più stretta con l'osmolarità rispetto alla vasopressina.

Osmolarità [mmol/kg]	Vasopressina [pmol/L]	Copeptina [pmol/L]
270-280	<1.4	0.81-11.6
281-285	<2.3	1.0-13.7
286-290	0.9-4.6	1.5-15.3
291-295	1.9-6.5	2.3-24.5
296-300	3.7-11.1	2.4-28.2

Tabella 1 Valori di vasopressina²² e Copeptina^{1,5,21} in rapporto all'osmolarità plasmatica





Copeptina: stabile ex-vivo per diversi giorni

A causa dei limiti tecnici dei dosaggi di AVP, in passato le concentrazioni di vasopressina venivano misurate raramente. Di conseguenza, i valori di cut-off della vasopressina non venivano implementati nelle strategie diagnostiche. A differenza della vasopressina, la Copeptina rimane stabile a temperatura ambiente per diversi giorni (Figura 5). Questa straordinaria stabilità facilita la manipolazione del campione e la logistica in ambito clinico, potenziando la sensibilità e l'affidabilità dei risultati.

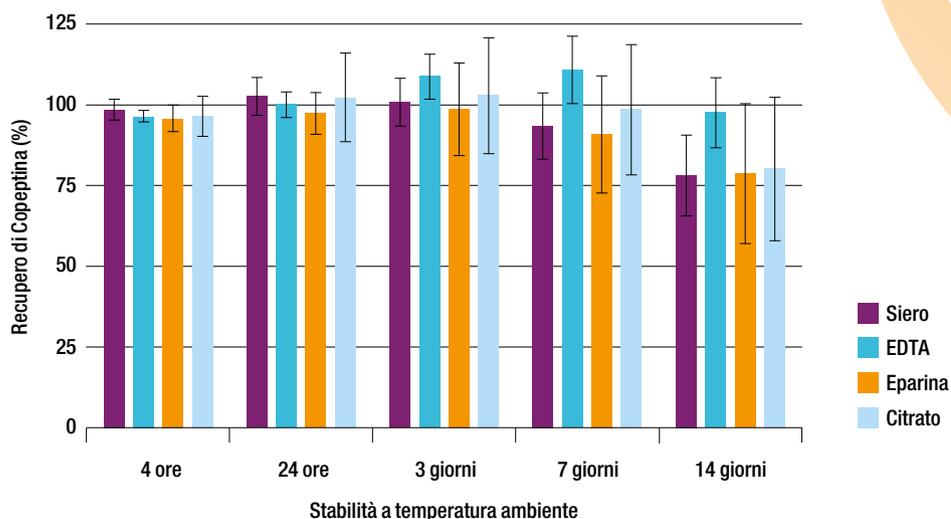


Figura 5 Stabilità della Copeptina nel tempo in varie matrici a temperatura ambiente. Le misurazioni dopo gli intervalli indicati sono espresse come percentuale della misurazione iniziale (n=5)¹⁵

I dosaggi Thermo Scientific B·R·A·H·M·S Copeptin proAVP sono un valido sostituto per la misurazione della vasopressina, estremamente instabile, e offrono la possibilità di sfruttare al massimo il potenziale diagnostico di questo ormone.

La straordinaria stabilità della Copeptina facilita la logistica di laboratorio

Vantaggi della Copeptina per laboratori e cliniche

Facilità di manipolazione - precisione dei risultati

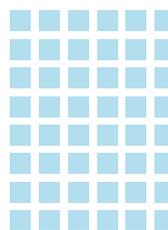
Risultati in tempi velocissimi

In passato le misurazioni della vasopressina non venivano usate di routine nella prassi clinica e di laboratorio, principalmente a causa degli stringenti requisiti di manipolazione dei campioni (complessa preparazione dei campioni, conservazione ad almeno -20 °C) e delle limitazioni tecniche nella realizzazione del dosaggio (lunghe fasi di incubazione, etichettatura radioattiva) che comportavano un processo lungo, impegnativo e incline all'errore.

Il dosaggio manuale Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S™ CT-proAVP LIA e il dosaggio automatizzato Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S™ Copeptin proAVP KRYPTOR™ rappresentano alternative affidabili e di facile manipolazione, che consentono una misurazione veloce e precisa del surrogato della vasopressina, la Copeptina. Con entrambi i test, il tempo necessario per ottenere i risultati è inferiore a 3 ore, ed è quindi possibile ottenere i risultati nella stessa giornata. Per la prima volta, un monitoraggio comodo, affidabile e veloce è disponibile per la prassi quotidiana.

La manipolazione semplice e l'incubazione breve consentono ai clinici di avere i risultati nella stessa giornata

48 ore



2 ore



<1 ora



Concorrenza vasopressina RIA	CT-proAVP LIA	Copeptin proAVP KRYPTOR
------------------------------	---------------	-------------------------

Figura 6 I tempi di incubazione dei dosaggi Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S™ CT-proAVP LIA e Copeptin proAVP KRYPTOR™ sono notevolmente inferiori a quelli dei dosaggi della vasopressina in commercio⁷





Precisione superiore

KRYPTOR offre una precisione intra-assay e inter-assay eccezionale, grazie alla progettazione omogenea del dosaggio, senza fasi di lavaggio o separazione.

La misurazione della Copeptina come surrogato della vasopressina riduce il margine di errore grazie ai vantaggi molecolari della Copeptina, ovvero le dimensioni maggiori e la straordinaria stabilità ex vivo.

Caratteristiche	Limitazioni della Vasopressina	Vantaggi della Copeptina
Stabilità ex vivo	Instabile anche se conservata a -20 °C	>giorni a temperatura ambiente
Volume del campione	400 µL	50 µL
Matrice	Plasma (EDTA)	Siero e Plasma (EDTA, eparina)
Tempo per il risultato	3 giorni lavorativi	14 min
Gestione	manuale	automatizzata
Sensibilità	bassa (a causa delle ridotte dimensioni molecolari, la misurazione è possibile solo mediante dosaggi immunologici competitivi)	alta (grazie alle maggiori dimensioni, la Copeptina può essere misurata con un dosaggio immunologico a sandwich sensibile)
Range di misurazione	1.25-80 pg/mL (= 1.15-73.8 pmol/L)	0.7 - 500 pmol/L (fino a 2000 pmol/L diluizione automatica)

Tabella 2 Confronto tra un dosaggio radioimmunologico della vasopressina disponibile in commercio³ e il dosaggio Thermo Scientific™ B-R-A-H-M-S™ Copeptin proAVP KRYPTOR™.



Eccezionalmente preciso, veloce e semplice

Thermo Scientific B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS

Numero articolo: 106172

Uso clinico della Copeptina

per una valutazione efficiente dei disturbi del bilancio idrico

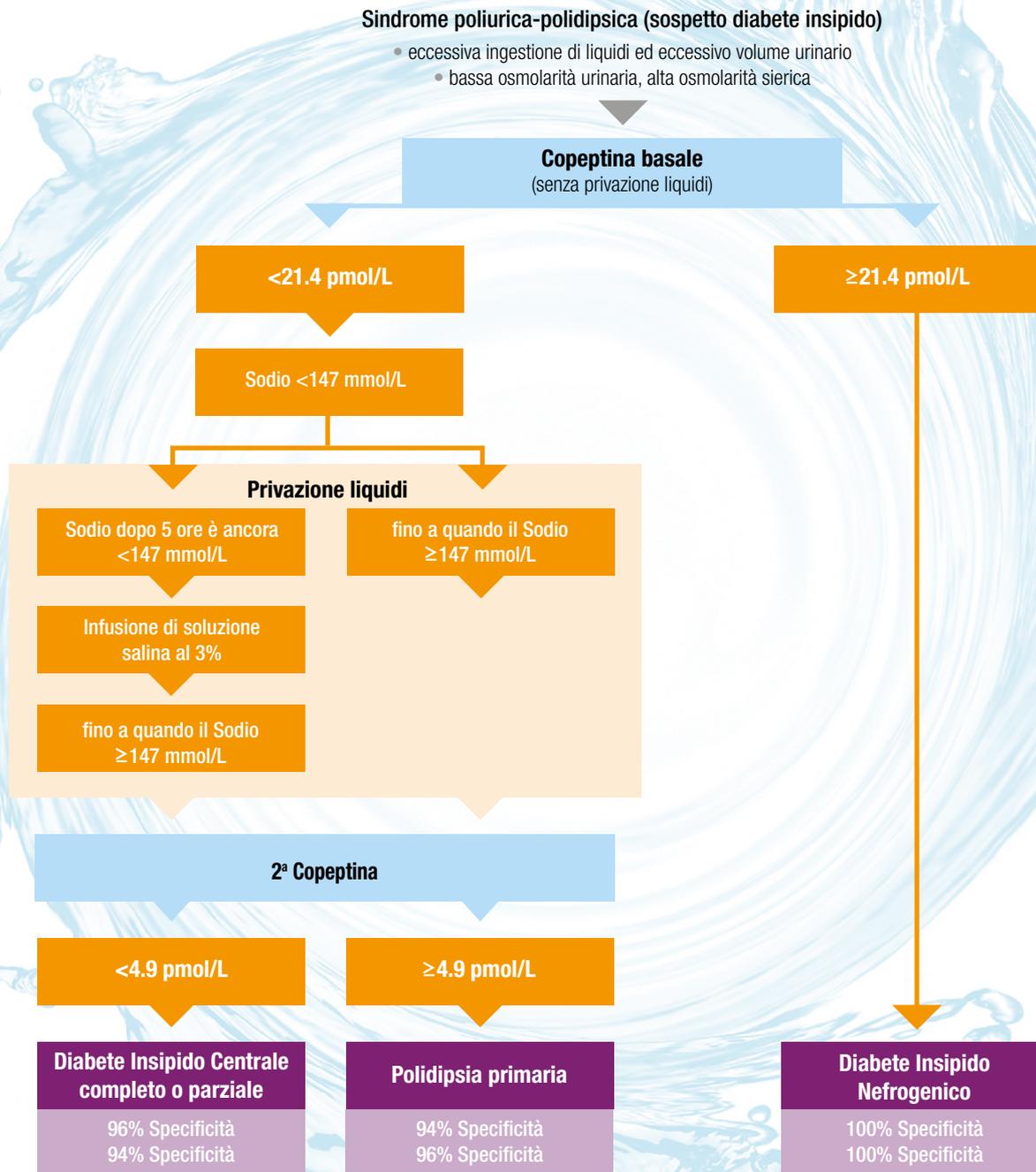


Figura 7 Algoritmo per la diagnosi differenziale della sindrome poliurica-polidipsica mediante Copeptina in pazienti con sospetto diabete insipido (adattamento da ²³)



utilizzo nella routine clinica con successo

Sindrome poliurica-polidipsica: diagnosi differenziale migliorata

La principale sfida nella diagnosi della sindrome poliuricapolidipsica consiste nel differenziare i casi di polidipsia primaria dai casi di diabete insipido.

Il metodo diagnostico di scelta sarebbe la determinazione diretta della vasopressina, ma le caratteristiche molecolari della vasopressina ne rendono la misurazione molto complessa e incline all'errore, e pertanto inaffidabile. Di conseguenza, il test diretto della vasopressina non si è consolidato come routine diagnostica.

Ora, con un'unica misurazione della Copeptina è possibile distinguere immediatamente tra diabete insipido centrale e diabete insipido nefrogenico (Figura 7).

La misurazione della Copeptina riduce il disagio legato al test di privazione dei liquidi per la maggior parte dei pazienti e migliora la gestione dei pazienti a livello clinico.^{5, 24}

Chirurgia pituitaria: monitoraggio semplice del deficit di vasopressina

I tumori pituitari possono causare svariati deficit ormonali e alterazioni del metabolismo idrico a causa della loro specifica localizzazione. In particolare, in seguito a chirurgia pituitaria, il diabete insipido si osserva nel 18,5% dei pazienti e l'iponatriemia nel 9-24%.

Pertanto, durante la convalescenza successiva a un intervento chirurgico alla ghiandola pituitaria, è opportuno eseguire un attento monitoraggio dei pazienti per individuare eventuali deficit ormonali, compresa la carenza di vasopressina, durante il recupero post-operatorio.⁴

Lesione cerebrale traumatica: follow-up affidabile per l'ipopituitarismo

La disfunzione neuroipofisaria è comune in seguito a lesioni cerebrali moderate o severe. Il diabete insipido può presentarsi in una percentuale di vittime di lesioni cerebrali traumatiche fino al 26% nella fase acuta, come pure l'iponatriemia da SIADH (sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico).⁶

Recenti studi pilota suggeriscono un potenziale valore della Copeptina nella gestione dei pazienti con lesioni cerebrali traumatiche.



Figure 8 Benefit of using Copeptin in the follow-up of pituitary surgery (adapted from ²⁵)

Sfide diagnostiche irrisolte – Il futuro della Copeptina

Iponatriemia: nuove possibilità per una diagnosi differenziale?

Per iponatriemia si intende una concentrazione di sodio nel plasma inferiore a 135 mmol/L, una condizione che di norma indica un eccesso di acqua rispetto al sodio. L'iponatriemia quindi è principalmente il riflesso di un disturbo del bilancio idrico e non tanto della carenza di sodio. Poiché l'iponatriemia è un sintomo comune a diversi disturbi (ad es. SIADH, insufficienza cardiaca) che richiedono trattamenti diversi, sono necessari parametri diagnostici di facile utilizzo per indirizzare correttamente la strategia terapeutica.¹⁸

A tale riguardo, la Copeptina è un biomarker promettente: infatti, una secrezione osmoticamente inappropriata della vasopressina è considerata un meccanismo predominante nella maggioranza degli stati di iponatriemia.

Malattia del rene policistico: migliore gestione e valutazione della progressione della malattia

Evidenze sperimentali dimostrano che la vasopressina svolge un ruolo dannoso nell'insorgenza e nella progressione della malattia del rene policistico (PKD), il disturbo renale ereditario più comune.²⁴

Un primo gruppo di studi clinici ha esaminato il ruolo della vasopressina nel decorso della malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD) utilizzando la Copeptina come marker surrogato della vasopressina. **I livelli di Copeptina hanno mostrato una correlazione positiva con la gravità della ADPKD e negativa con il tasso di filtrazione glomerulare (GFR).** Tali risultati sono coerenti con gli studi nei quali gli antagonisti della vasopressina hanno rivelato un effetto nefroprotettivo nella ADPKD, suggerendo che la vasopressina abbia un ruolo nella progressione della malattia.¹⁴



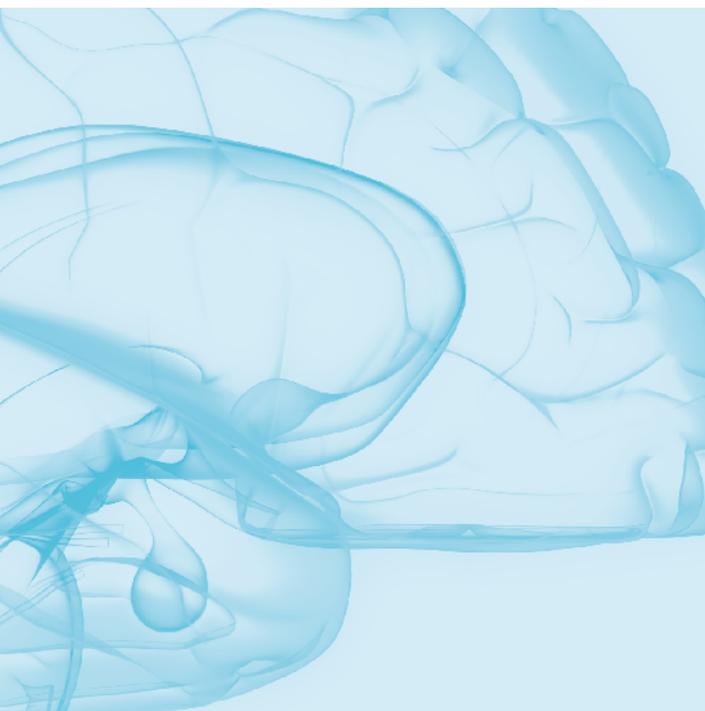


Shock settico: affinamento della terapia con vasopressina esogena

Nello shock settico, è stato riportato un relativo deficit di vasopressina.²⁰ Dopo un iniziale aumento della vasopressina in circolo, i livelli dell'ormone scendono in modo significativo entro alcune ore senza però tornare al valore basale. Tale fenomeno può essere ricondotto alla deplezione delle riserve di vaso - pressina, nonché all'inibizione della sintesi e del rilascio di nuova vasopressina a livello dell'ipotalamo e della ghiandola pituitaria.¹⁹

Si ritiene che l'impiego combinato di norepinefrina/vaso - pressina possa migliorare sostanzialmente la gestione dei pazienti in questa condizione potenzialmente mortale. Tuttavia, in passato era difficile stabilire con precisione gli schemi di dosaggio, con conseguenze negative sull'efficacia del trattamento.⁷

Per questo motivo, la determinazione dei livelli di vasopressina endogena attraverso la misurazione della Copeptina può essere uno strumento promettente per ottimizzare la cura dei pazienti affetti da sepsi severa o shock settico.



“In conclusione, dopo decenni di scarsissimo interesse, la vasopressina è diventata un tema di grande attualità negli ultimi anni. Sarebbe quindi opportuno considerare con più attenzione l'asse vasopressinasete-concentrazione delle urine nella cura del paziente. Inoltre, la vasopressina e/o la copeptina dovrebbero essere misurate in nuovi studi di coorte e indagini cliniche.”



Opzioni disponibili per sostituire i dosaggi della vasopressina (AVP) con i dosaggi semplici e precisi di Copeptina

	B-R-A-H-M-S Copeptin proAVP KRYPTOR	B-R-A-H-M-S CT-proAVP LIA
Formato del dosaggio	Dosaggio immunofluorescente automatizzato (KRYPTOR)	Dosaggio immunoluminometrico (ILMA)
Tecnologia	Time Resolved Amplified Cryptate Emission (TRACE)	Dosaggio one-step con pipette rivestite
Misurazione diretta	0.7...500 pmol/L	0.4...1250 pmol/L
Range di misura - zione con diluizione automatica	0.7...2000 pmol/L	
Sensibilità funzionale di dosaggio	<1,08 pmol/L	<1 pmol/L
Limite di rilevabilità	0.69 pmol/L	0.4 pmol/L
Tempo di incubazione	14 minuti	2 ore
Volume del campione	50 µL	50 µL
Tipo di campione	Siero, plasma (EDTA, eparina)	Siero, plasma
Determinazioni	50	50 100
Numero articolo	857.050	119.050 119.100

References

- Balanescu S et al., J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(4): 1046-52
- Bankir L et al., Nat Rev Nephrol 2013; 9(4): 223-39
- Bühlman Vasopressin RIA (RK-VPD), Instructions for Use
- Devin JK et al., Neurosurg Clin N Am 2012; 23: 679-89
- Fenske W et al., J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(5): 1506-15
- Glynn N, Clin Endocrinol 2013; 78(1): 17-20
- Gordon AC, JICS 2011; 12(1): 11-14
- Holt NF et al., J Cardiothorac Vasc Anesth 2010; 24(2): 330-47
- Holwerda DA, Eur J Biochem 1972; 28(3): 334-9
- Holwerda DA, Eur J Biochem 1972; 28(3): 340-6
- Jochberger S et al., Anaesth Intensive Care 2006; 34(4): 498-500
- Jochberger S et al., Intensive Care Med 2009; 35(3): 489-97
- Jochberger S et al., Shock 2009; 31(2): 132-8
- Meijer E et al., Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6(2): 361-8
- Morgenthaler NG et al., Clin Chem 2006; 52(1): 112-9
- Morgenthaler NG et al., Shock 2007; 28(2): 219-26
- Repaske DR et al., J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 51-6
- Schrier RW, J Am Soc Nephrol 2006; 17: 1820-32
- Sharshar T et al., Crit Care Med 2002; 30(3): 497-500
- Sharshar T et al., Crit Care Med 2003; 31(6): 1752-8
- Szinnaï G et al., J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(10): 3973-8
- Thomas L, Clinical Laboratory Diagnostics, 1st English Edition, Chapter 8.5 (pp. 302-306), TH-Books Verlagsgesellschaft mgH, Frankfurt/Main, Germany
- Timper K et al., J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(6): 2268-74
- Wang X et al., J Am Soc Nephrol 2008; 19(1): 102-8
- Winzeler B et al., J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(6): 2275-82

thermoscientific.com/copeptin

© 2015 Thermo Fisher Scientific Inc. Tutti i diritti riservati.

All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. KRYPTOR and TRACE are registered trademarks of CIS bio international, Lumi4[®]-Tb is a registered trade mark of Lumiphore, Inc., all licensed for use by B-R-A-H-M-S, a part of Thermo Fisher Scientific.

La produzione e/o l'impiego di questo prodotto sono coperti da uno o più dei seguenti brevetti: EP1738178, IN224950, MX262195, US7807397, CN101010591, CN102539789, JP4932714, EP2089718, US8158368, JP5320294, US8501485, JP5340160, CN101583874, HK101016419, JP5388858, CN101600967

I prodotti Thermo Fisher Scientific sono distribuiti in tutto il mondo; non tutti gli utilizzi previsti e le applicazioni menzionate nel presente stampato sono registrati in ogni Paese.

Clinical Diagnostics

B-R-A-H-M-S Italia s.r.l.
Via Libero Temolo, 4
20126 MILANO
Italia

+ 39-02-39210057
+ 39-02-39200670 fax
info@brahms-italia.com
www.brahms-italia.com

www.thermoscientific.com/brahms
www.thermoscientific.com/copeptin
www.thermoscientific.com/proadrenomedullin
www.thermoscientific.com/procalcitonin
www.thermoscientific.com/kryptor

Learn more on
Copeptin proAVP



Thermo
SCIENTIFIC

A Thermo Fisher Scientific Brand