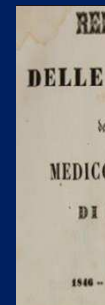




Sabato 22 febbraio 2020
Aula Magna Nuovo Arcispedale S. Anna, Ferrara



L'Endocrinologia e la Patologia Clinica: dialogo continuo dalla diagnosi alla terapia

COPEPTINA

Bondanelli, A. Cariani

ta Bondanelli

Università degli Studi di Ferrara

Dipartimento di Scienze Mediche

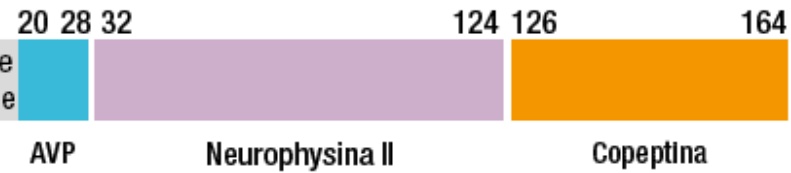
Divisione di Endocrinologia e Medicina Interna

EFE 2020



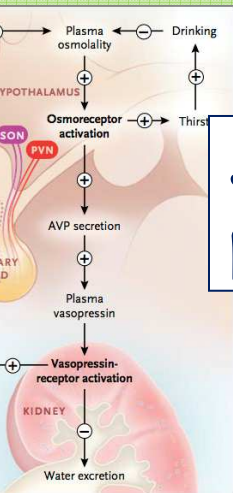
Univ
deg
di Fe

PEPTINA



Sindrome poliurica-polidipsica





Sindrome poliurica polidipsica

POLIURIA

(> 50 ml/kg di peso corporeo nelle 24 ore)
urine ipotoniche (<300 mOsm/kg H₂O)

POLIDISPIA

(> 3 L/die)



Diabete insipido (DI) centrale



difetto di AVP

(completo o parziale)

Cause

- Congenite
- Genetiche
- Acquisite

Diabete insipido (DI) nefrogeno



resistenza renale all'azione di AVP

Cause

- Genetiche
- Acquisite

Diabete insipido (DI) dipsogeno
(polidipsia primaria)



alterazione centro sete

Cause

- Psichiatriche
- Organiche

Sindrome poliurica polidipsica

Diagnosi

TEST ASSETAMENTO
(fino a 16 ore)

Osm urinaria $< 300\text{mOsm/L}$,
Osm plasmatica $> 295\text{mOsm/L}$
sodio $> 145\text{ mmol/l}$



Osm urinaria $< 700\text{mOsm/L}$,
osm plasmatica $> 295\text{mOsm/L}$
o sodio $> 145\text{ mmol/l}$

Osm urinaria $> 700\text{mOsm/L}$

Polidipsia primaria

DI completo

DI parziale

Polidipsia primaria

TEST CON SOMMINISTRAZIONE DI DESMOPRESSINA

Osm urinaria
 $> 50\%$

$< 50\%$

\uparrow Osm urinaria
 $> 9\%$

$< 9\%$

DI CENTRALE

DI NEFROGENO

DI parziale

Polidipsia Primaria

BASSA ACCURATEZZA DIAGNOSTICA ~ 70%

Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polyuria-polydipsia Syndrome: A Prospective Multicenter Study

55 pazienti con sindrome poliurica polidipsica

AVP basale > 3 pg/ml



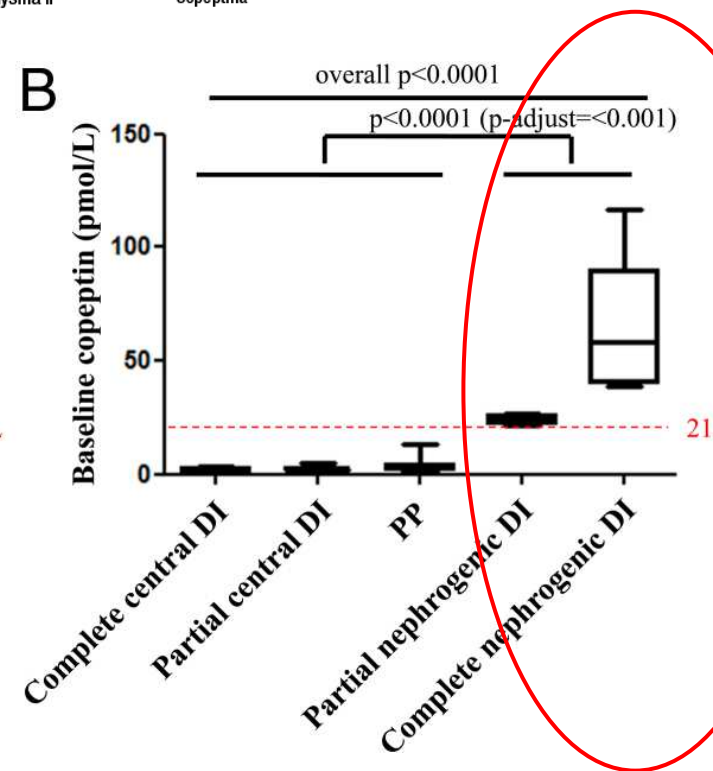
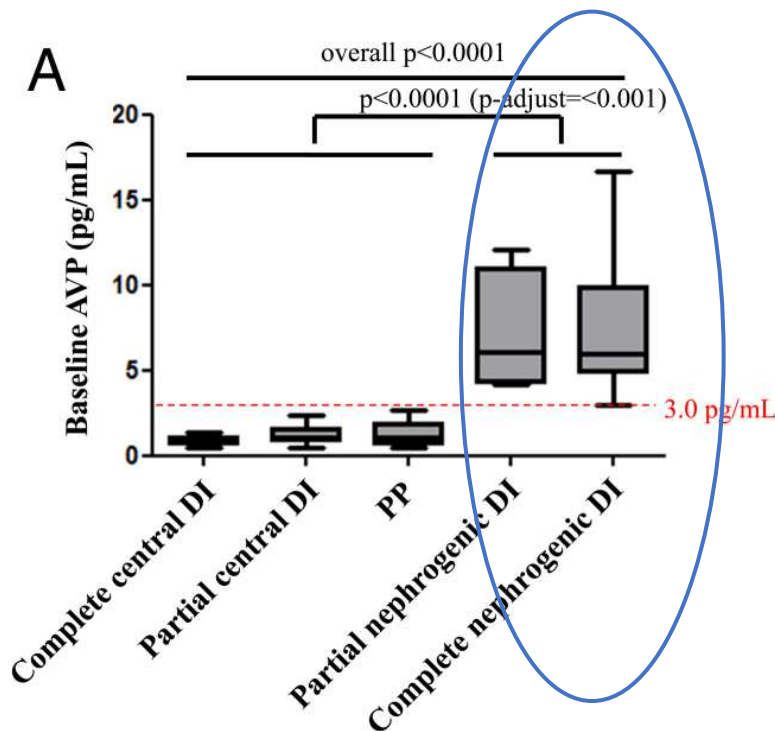
Diabete Insipido Nefrogenico

54% sensibilità, 85% specificità

AVP



COPEPTINA



copeptina basale > 20 pmol/L
paziente con poliuria-polidipsia



Diabete Insipido Nefrogenico

100% sensibilità e specificità

Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polyuria-polydipsia Syndrome: Prospective Multicenter Study

55 pazienti con sindrome poliurica polidipsica

Osmotically stimulated AVP and copeptin plasma levels in the differential diagnosis of the polyuria-polydipsia syndrome

Copeptina stimolata

sodio >147 mmol/L dopo test combinato
deprivazione idrica/infusione di salina 3%

≤ 4.9 pmol/L \Rightarrow DI centrale

> 4.9 pmol/L \Rightarrow polidipsia primaria

94% specificità, 94% sensibilità

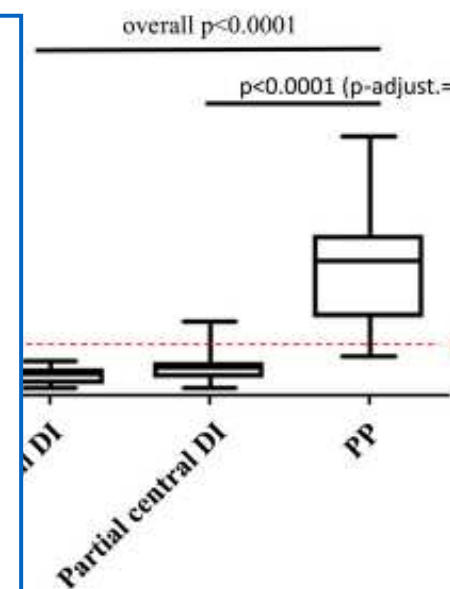
AVP stimolato

sodio >147 mmol/L dopo test combinato
deprivazione idrica/infusione di salina 3%

≤ 1.8 pg/ml \Rightarrow DI centrale

> 1.8 pg/ml \Rightarrow polidipsia primaria

93% specificità, 83% sensibilità



Timber K et al JCEM 2015,

EFE 2020

A Copeptin-Based Approach to the Diagnosis of Diabetes Insipidus

144 pazienti con sindrome poliurica polidipsica

Test con infusione di ipertonica

100 ml e.v. di 250 ml di ipertonica al 3% NaCl,
infusione a 0.15 ml/kg/min fino a Na⁺ 150 mmol/L).

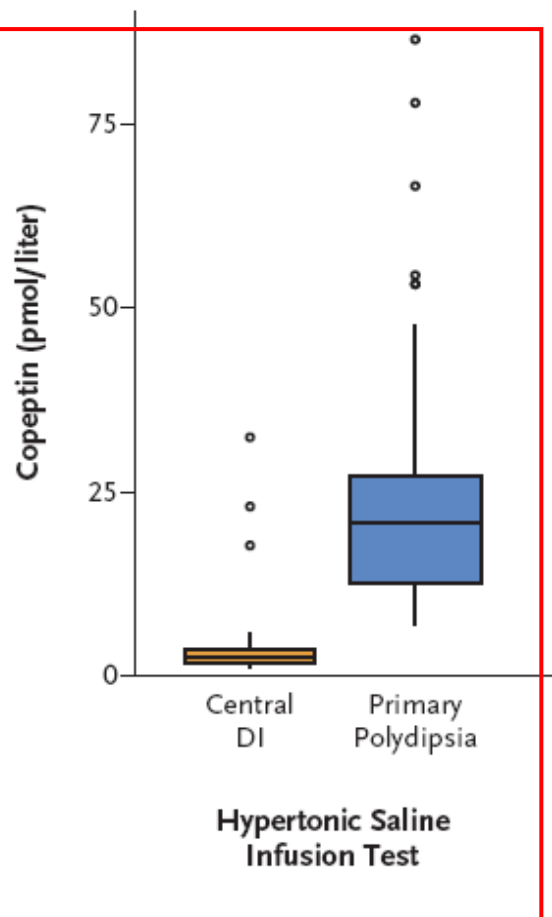
Copeptina stimolata

≤ 4.9 pmol/L ⇒ DI centrale

> 4.9 pmol/L ⇒ polidipsia primaria

Accuratezza diagnostica 96.5%

A Central Diabetes Insipidus vs. Primary Polydipsia



A Copeptin-Based Approach the Diagnosis of Diabetes Insipidus

144 pazienti con sindrome poliurica polidipsica

Test con infusione di ipertonica

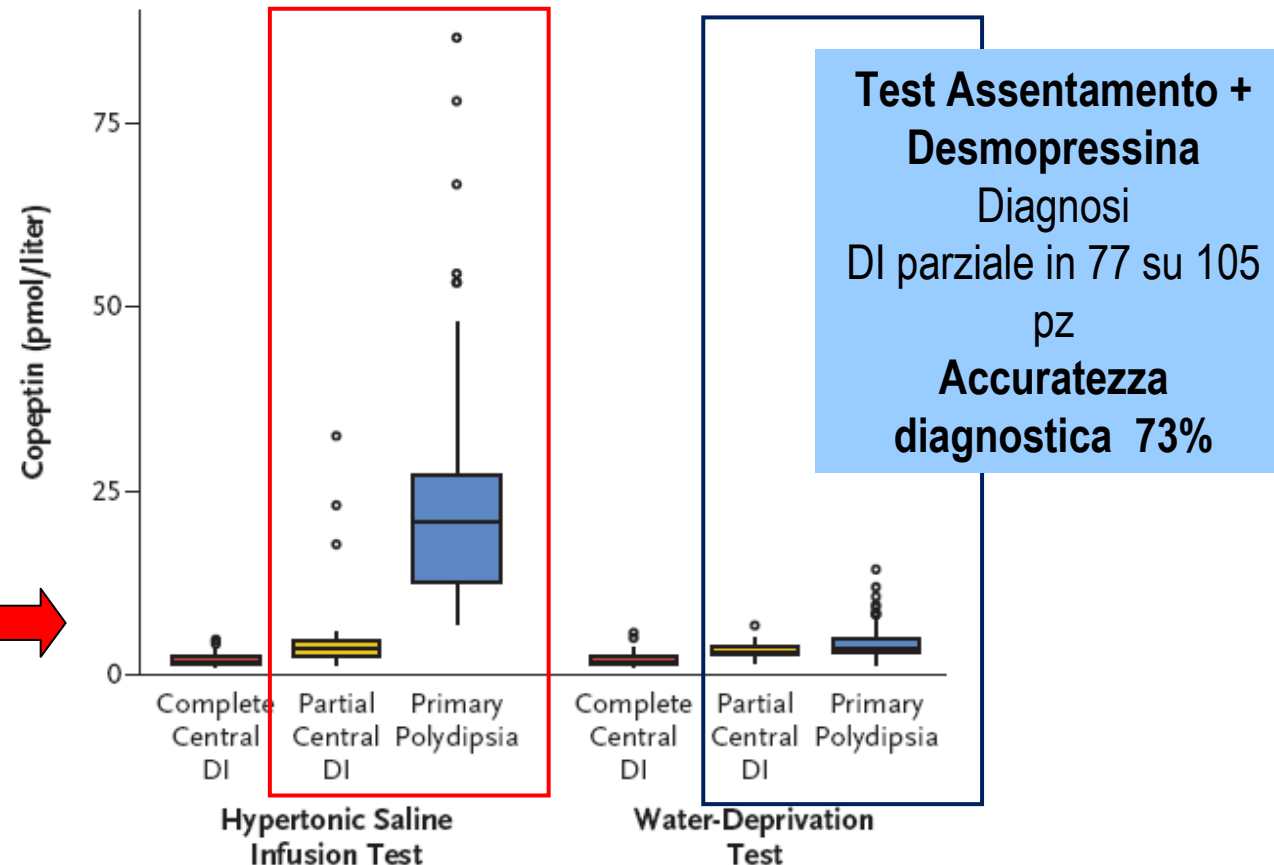
100 ml e.v. di 250 ml di ipertonica al 3% NaCl,
infusione a 0.15 ml/kg/min fino a Na⁺ 150 mmol/L).

Copeptina stimolata ≤ 4.9 pmol/L

Diagnosi DI parziale in 99 su 104 pz

Accuratezza diagnostica 95%

B Complete or Partial Central Diabetes Insipidus vs. Primary Polydipsia 141 pazienti

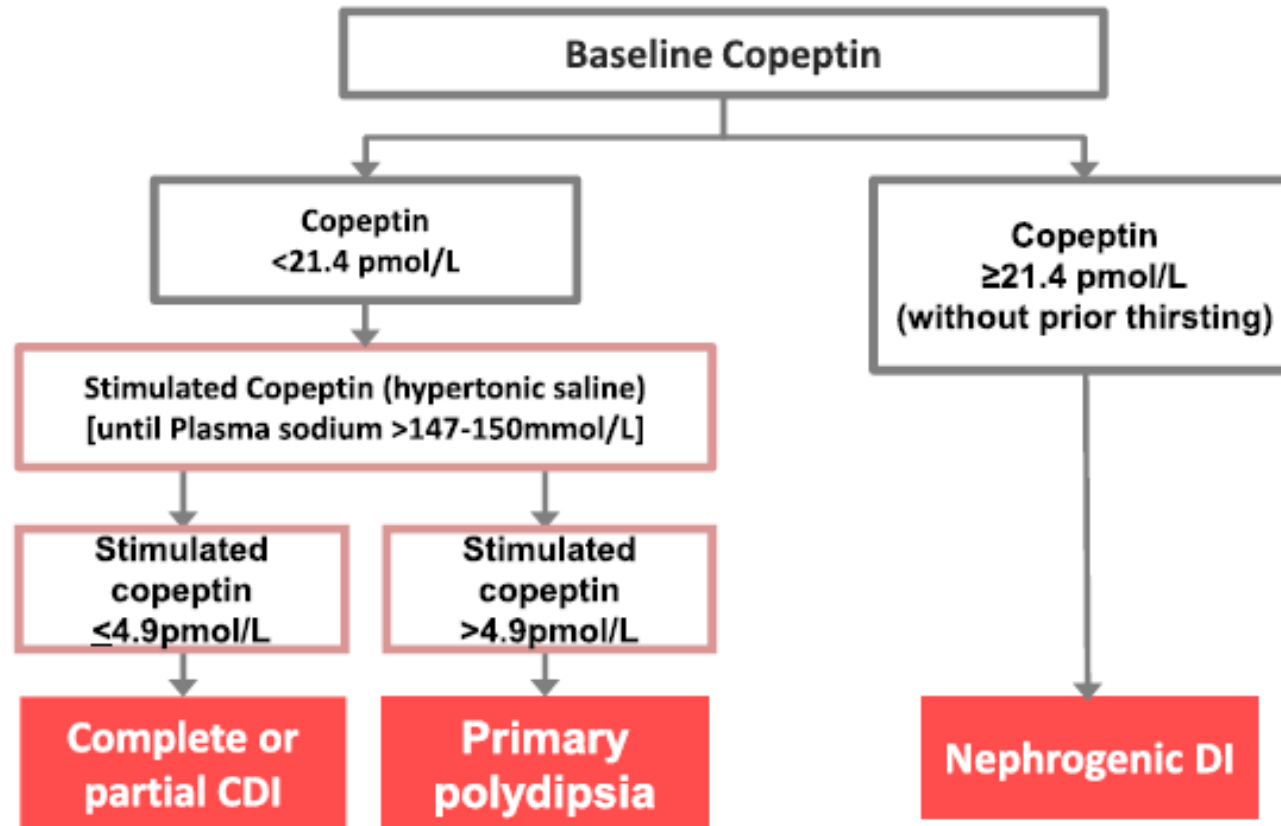


ndrome poliurica polidipsica

COPEPTINA



Algoritmo proposto



Christ-Crain M .2019
Reviews in Endocrine and Metabolic Diso
doi.org/10.1007/s11154-019-09509-9

Test con infusione di ipertonica

Somministrato un bolo e.v. di 250 ml di soluzione salina ipertonica al 3% NaCl, con successiva infusione ad una velocità di 0.15 ml/kg/min.

Ad intervalli di 30 min prelevati campioni di sangue per il dosaggio di sodio ed osmolalità plasmatica, urea e glicemia.

Natremia monitorizzata mediante emogasanalisi fino al raggiungimento di 150 mmol/L.

A quel punto

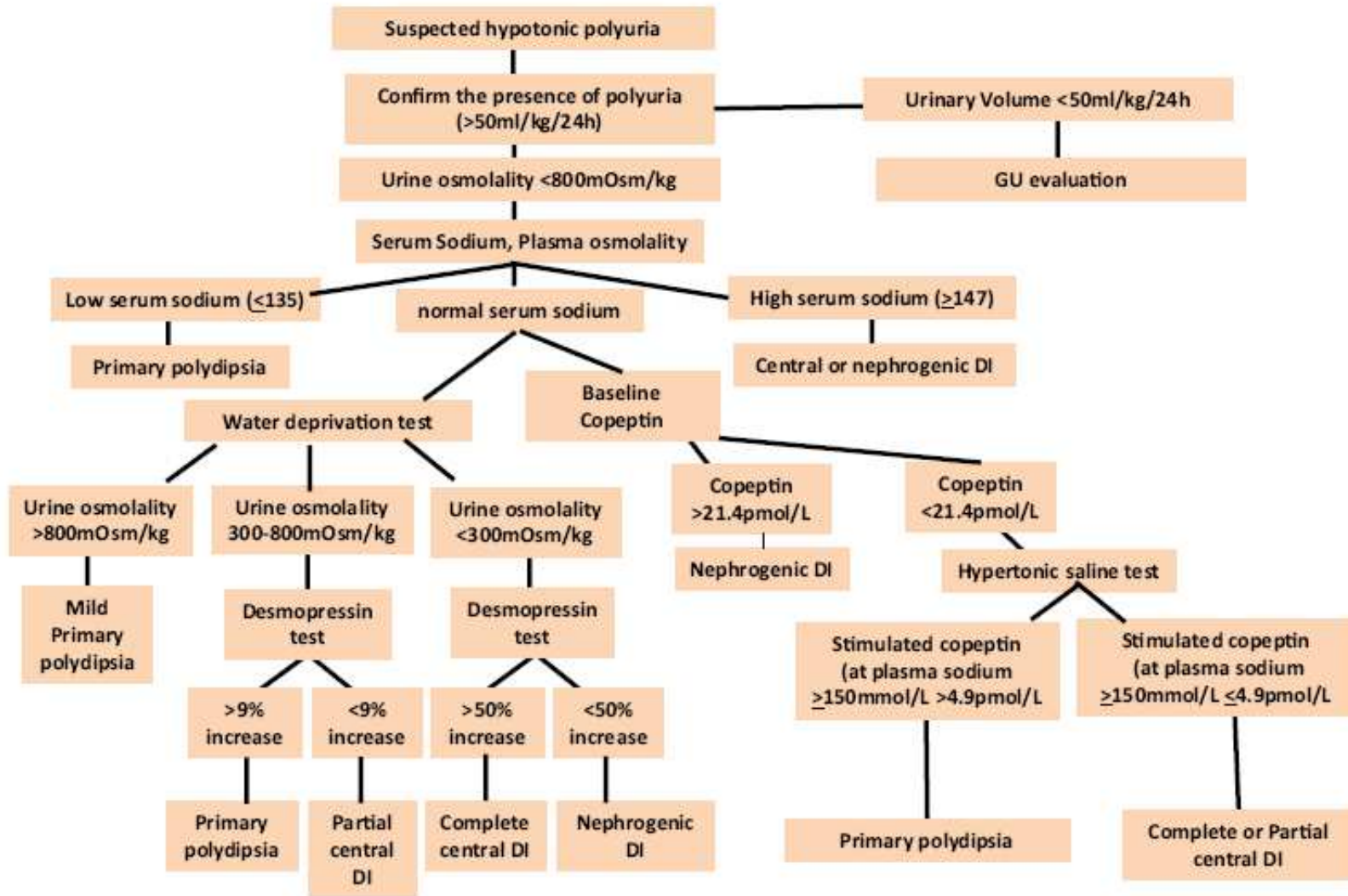
- prelievo di un campione di sangue per il dosaggio della copeptina, poi
- somministrata acqua (30ml/kg) nell'arco di 30 min, seguita nell'ora successiva da 500 ml di infusione di soluzione al 5% di glucosio.

SICUREZZA

Nausea , mal di testa, vertigini e malessere
↳ in oltre il 70% dei pazienti

Fenske W et.al N Engl J Med 2018; 428

ndrome poliurica polidipsica



Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study

98 pazienti con diagnosi di polidipsia primaria (58), DI centrale completo (24) e DI centrale parziale (24)

DD diabete insipido centrale e polidipsia primaria

Stimolo non osmotico :

arginina 0.5 mg/kg in 500 ml salina 0.9% in 30 min ev

Copeptina stimolata (60 min dopo somministrazione di ARG)

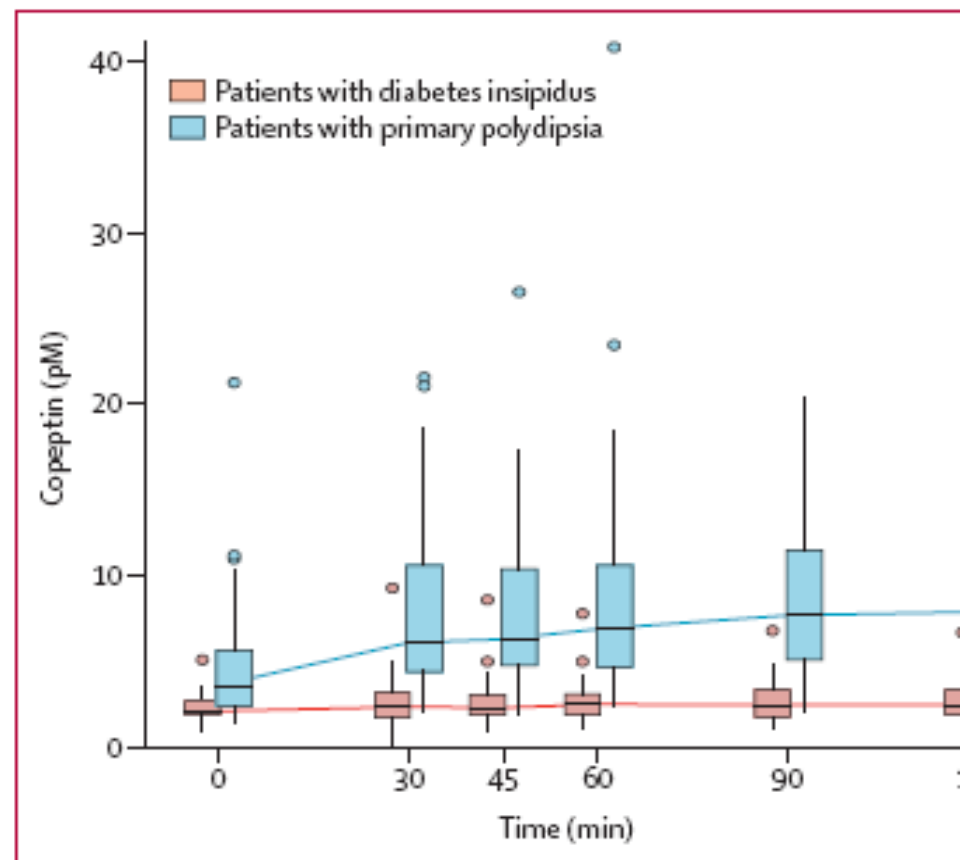
≤ 3.8 pmol/L \Rightarrow **Diabete Insipido**

> 3.8 pmol/L \Rightarrow Polidipsia Primaria

Sensibilità 93% Specificità 92%

Accuratezza diagnostica 93%

Copeptin concentrations after arginine stimulation in patients with diabetes insipidus (complete and partial) and primary polydipsia



Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study

D diabete insipido centrale parziale e polidipsia primaria

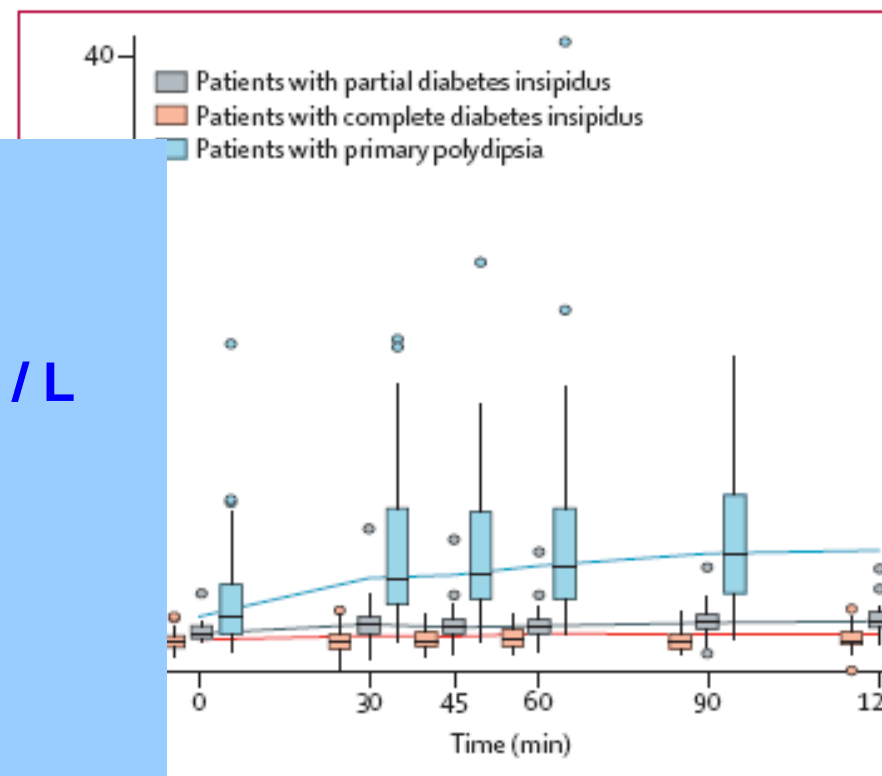
Stimolo :

Se il sospetto di DI centrale rimane elevato nonostante COPEPTINA stimolata con ARG > 3,8 pmol / L



test di restrizione dell'acqua (o salina ipertonica) più somministrazione di desmopressina

Copeptin concentrations after arginine stimulation in patients with diabetes insipidus (complete and partial) and primary polydipsia



Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study

DD diabete insipido centrale e polidipsia primaria

COPEPTINA STIMOLATA DA ARGININA NEI CONTROLLI

- 50 adulti, 42 bambini che hanno effettuato il test per diagnosi di GHD -

98 pazienti con diagnosi di polidipsia primaria (58), DI centrale completo (24) e DI centrale parziale (24)

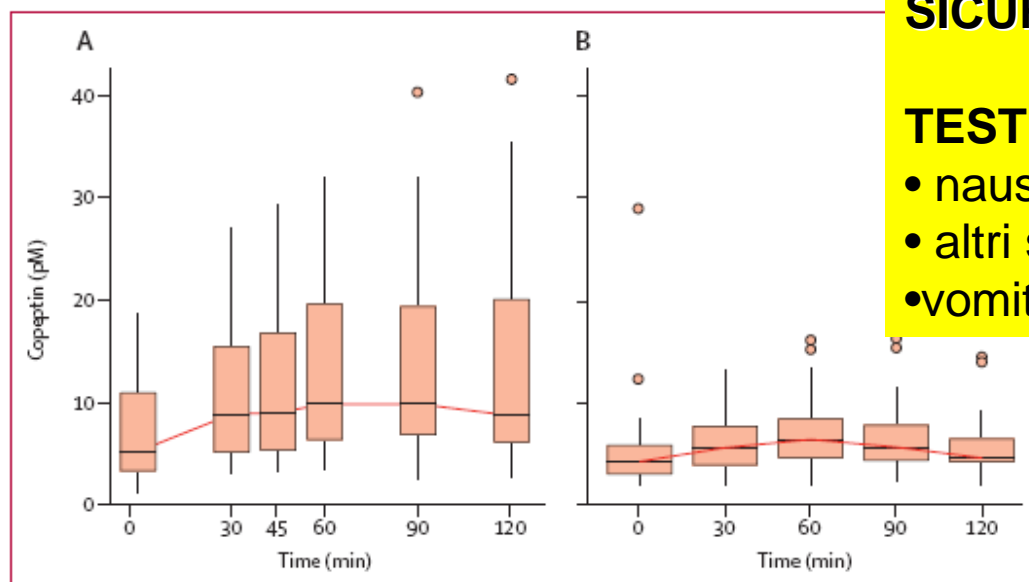


Figure 3: Copeptin concentrations after arginine stimulation in (A) the pooled dataset of healthy adults and (B) children

SICUREZZA:

TEST BEN TOLLERATO:

- nausea lieve : ~50% dei pazienti ~ 25% dei controlli
- altri sintomi lievi (vertigini, parestesie, cefalea, malessere)
- vomito in 2 controlli, poi esclusi dalla studio

Winzeler B et al. Lancet Vol 394 August 17, 2019

EFE 2020

Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study

CURVE ROC Cut off copeptina: 3.8 pM a 60 min

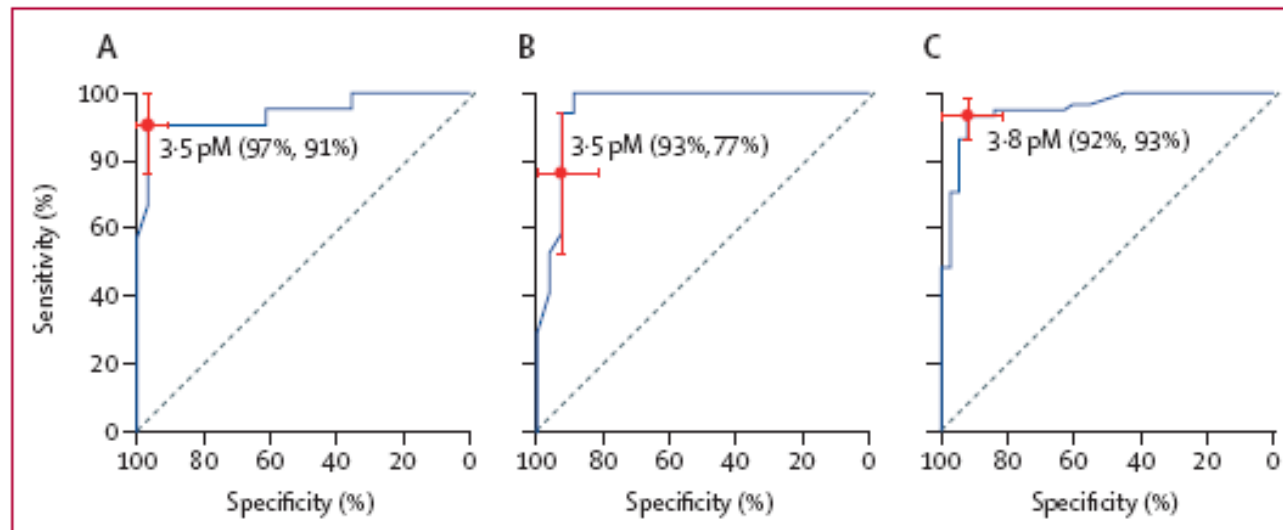


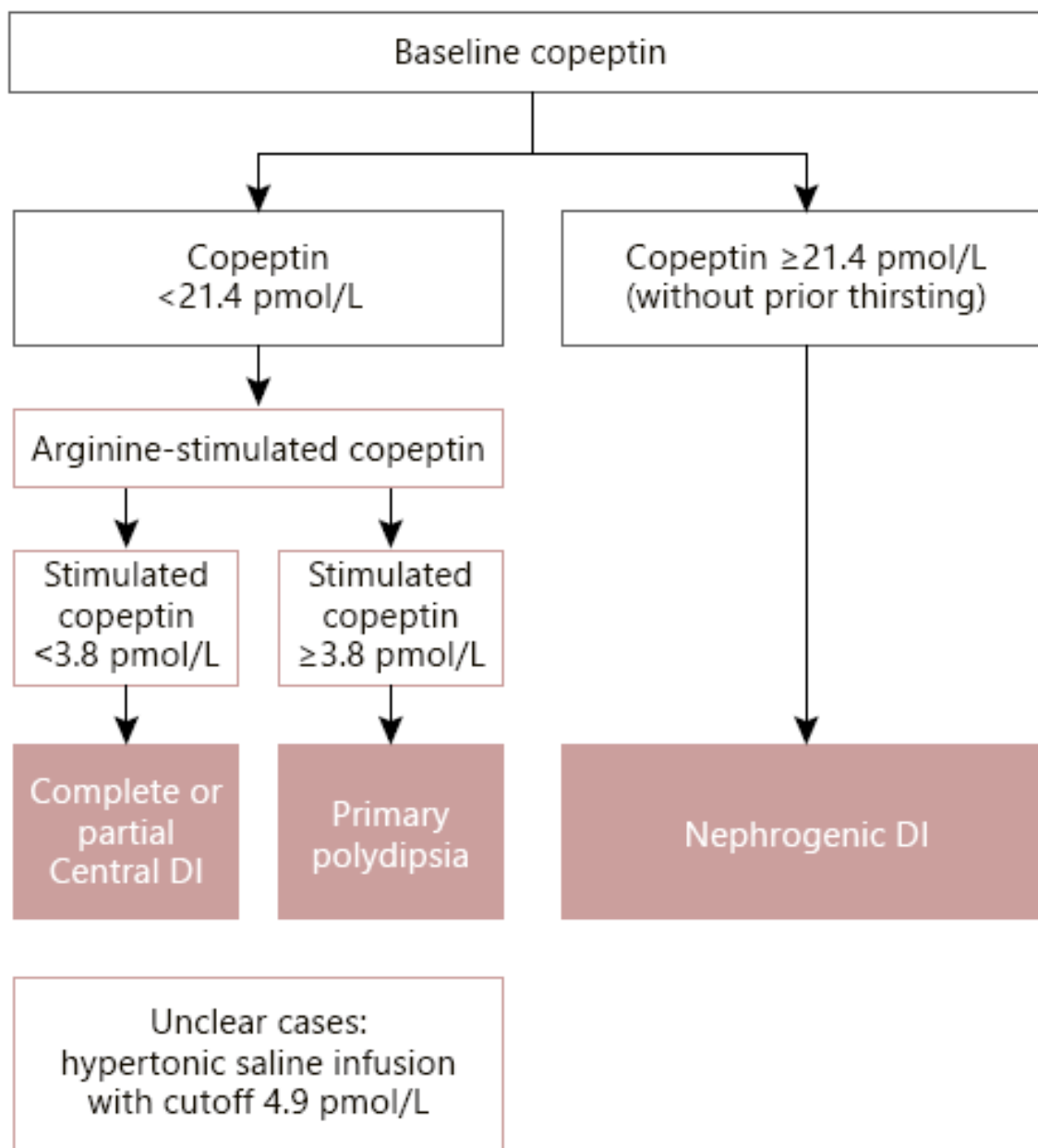
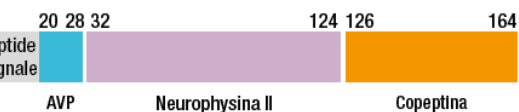
Figure 4: Receiver-operating-characteristic area under the curve and best copeptin cutoff at 60 min after arginine stimulation in the (A) development cohort (B) validation cohort and (C) pooled patient dataset. In panel B, the best cutoff derived from the development cohort is being validated in the validation cohort. Data in parentheses are specificity and sensitivity.

Winzler B et al. Lancet Vol 394 August 17, 2019

Sindrome poliurica polidipsica

Algoritmo proposto

COPEPTINA





Sindrome poliurica polidipsica

Copeptina nella diagnosi di DI post-chirurgico

205 pazienti sottoposti a chirurgia ipofisaria

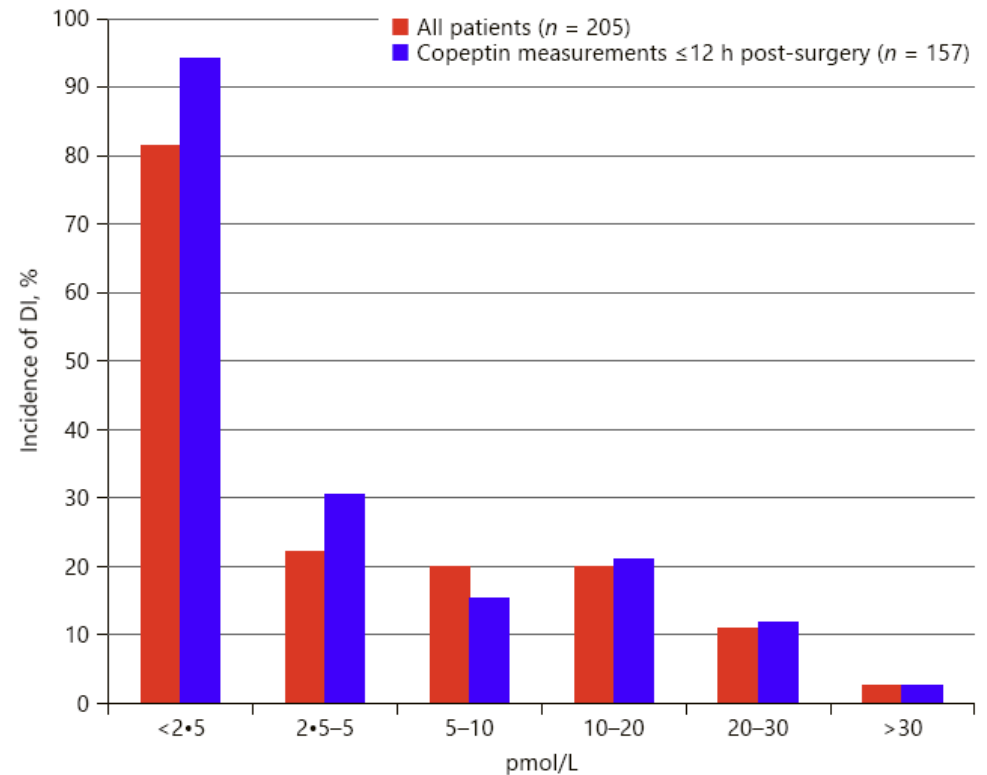
Copeptina post-intervento

< 2.5 pmol/L → **DIABETE INSIPIDO**

valore predittivo positivo ⇒ 81%
(specificità 97%)

> 30 pmol/L → **non compare DI**

valore predittivo negativo ⇒ 95%
(sensibilità 94%)



COPEPTINA e IPONATREMIE



evaluation of copeptin and commonly used laboratory parameters for the differential diagnosis of profound hyponatraemia in hospitalized patients: 'The Co-MED Study'.

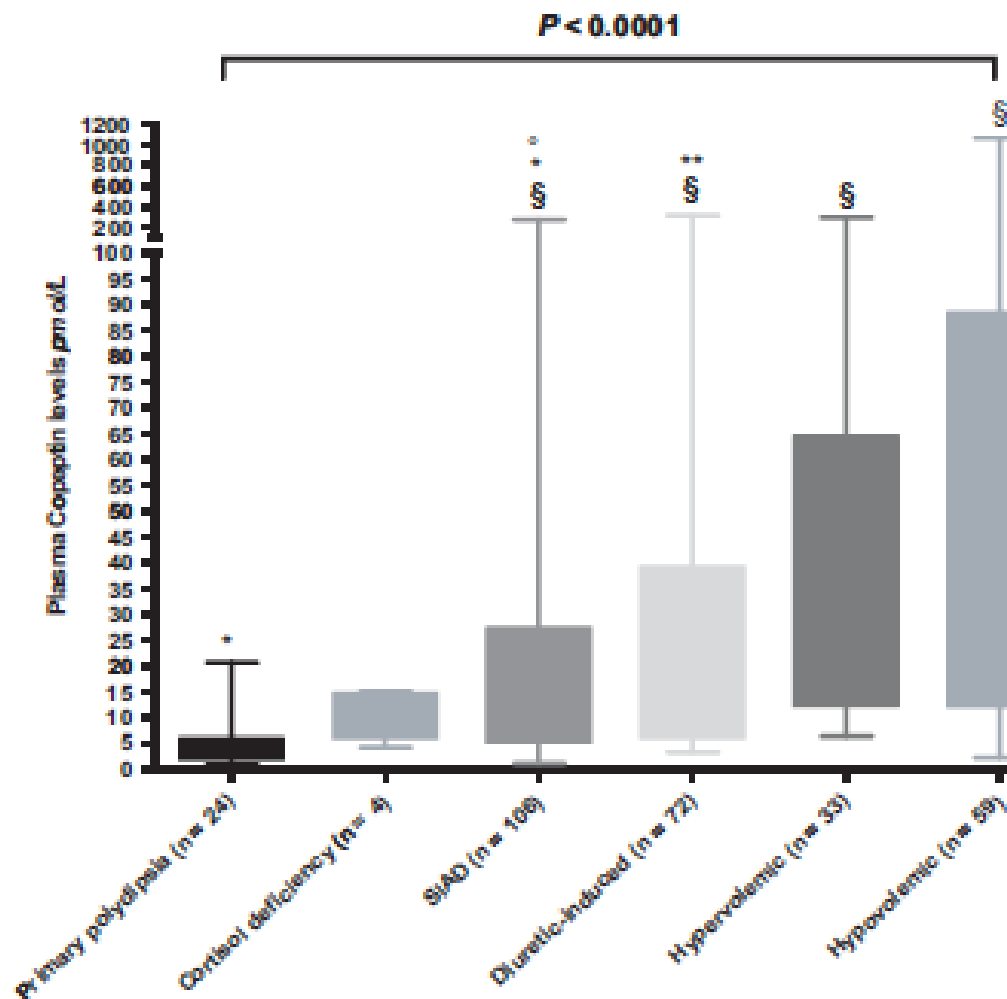
In pazienti iponatremici

elevati livelli di
copeptina (>84 pmol/L)



suggestivi di iponatremia ipovolemica

Nigro A et al. Clin Endocrinol. 2017;



COPEPTINA e IPONATREMIE

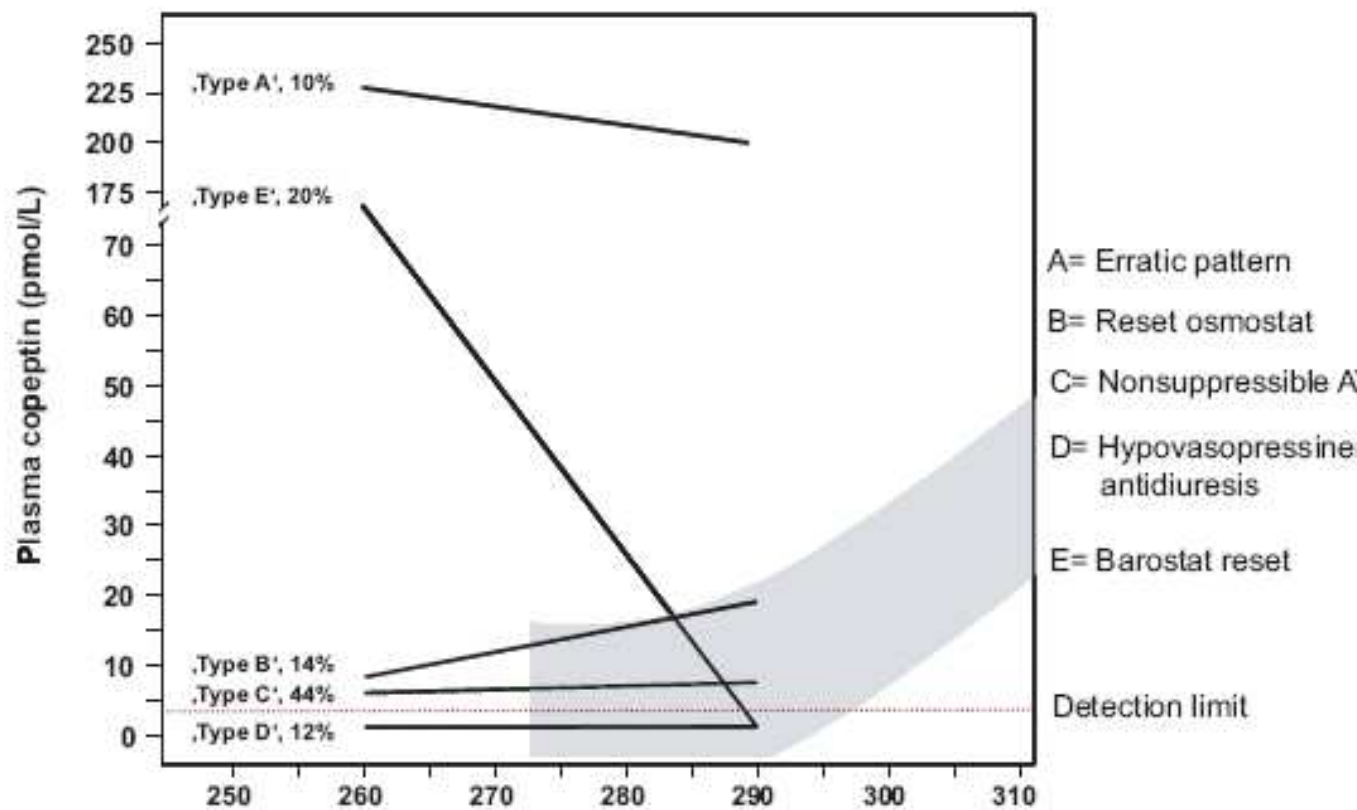


COPEPTINA E SIAD

Valori persistentemente elevati di copeptina (> 38 pmol / L) possono suggerire una produzione neoplastica extra-ipotalamica di AVP (tumori del polmone).

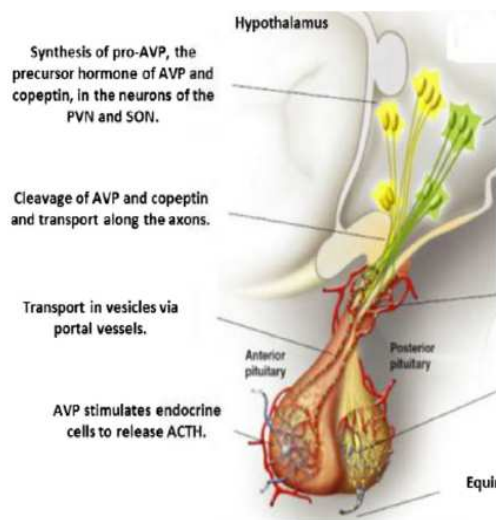
D
Copeptina non rilevabile ⇒ SIAD nefrogenica

Plasma copeptin levels in different subtypes of SIAD



Fenske WK, et al. 2014
Refardt V et al. 2019

COPEPTINA, STRESS e MALATTIE ACUTE



↑↑ **COPEPTINA**

Equimolar release of AVP and copeptin upon appropriate stimulation.

PROGNOSI SFAVOREVOLE

SEPSI

INFARTO MIOCARDICO

STROKE ISCHEMICO

- KatanM, et al.. Ann Neurol. 2009
- Reichlin T, et al.. J Am Coll Cardiol. 2009;
- Katan M, Christ-Crain M.. Swiss Med Wkly. 2010;
- Zhong Y, et al. : Clin Chim Acta. 2017
- DeMarchisGM, et al. A Neurology. 2019;
- Christ-Crain M. Rev Endocr Metabol Disorders 2019

Use of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction

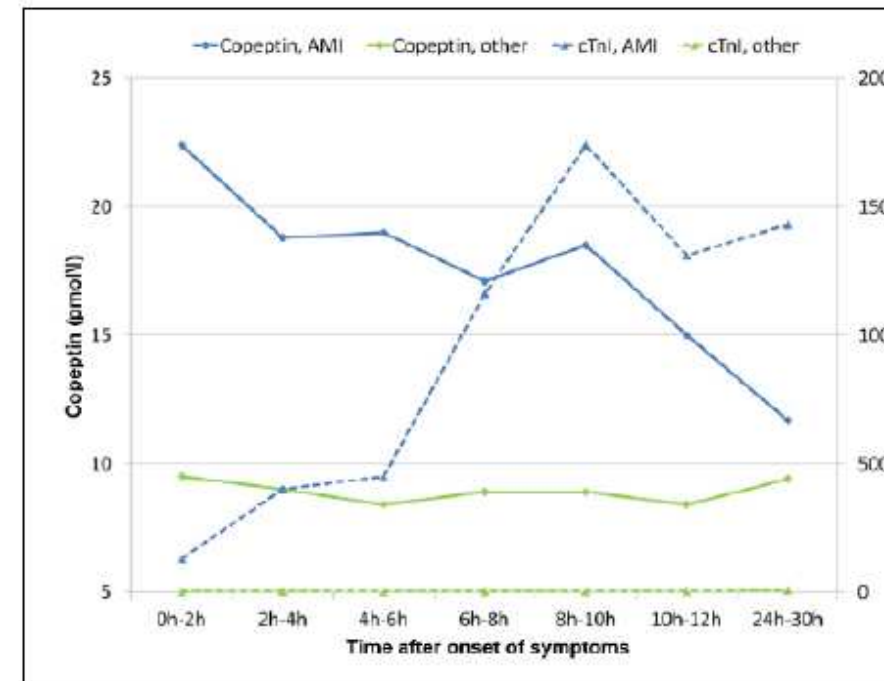
Christian Mueller¹, Martin Möckel², Evangelos Giannitsis³, Kurt Huber⁴, Johannes Mair⁵, Mario Plebani⁶, Kristian Thygesen⁷, Ian S Jaffe⁸, Bertil Lindahl⁹ and the ESC Study Group on Biomarkers in Cardiology of the Acute Cardiovascular Care Association

European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care
2018, Vol. 7(6) 570–576
© The European Society of Cardiology 2017
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/2048872617710791
journals.sagepub.com/home/acc
SAGE

The use of copeptin within a dual-marker strategy together with cTn for rapid rule-out of acute myocardial infarction is recommended whenever sensitive or hs-cTn assays are not available. A cut-off level of 10 pmol/l should be used.

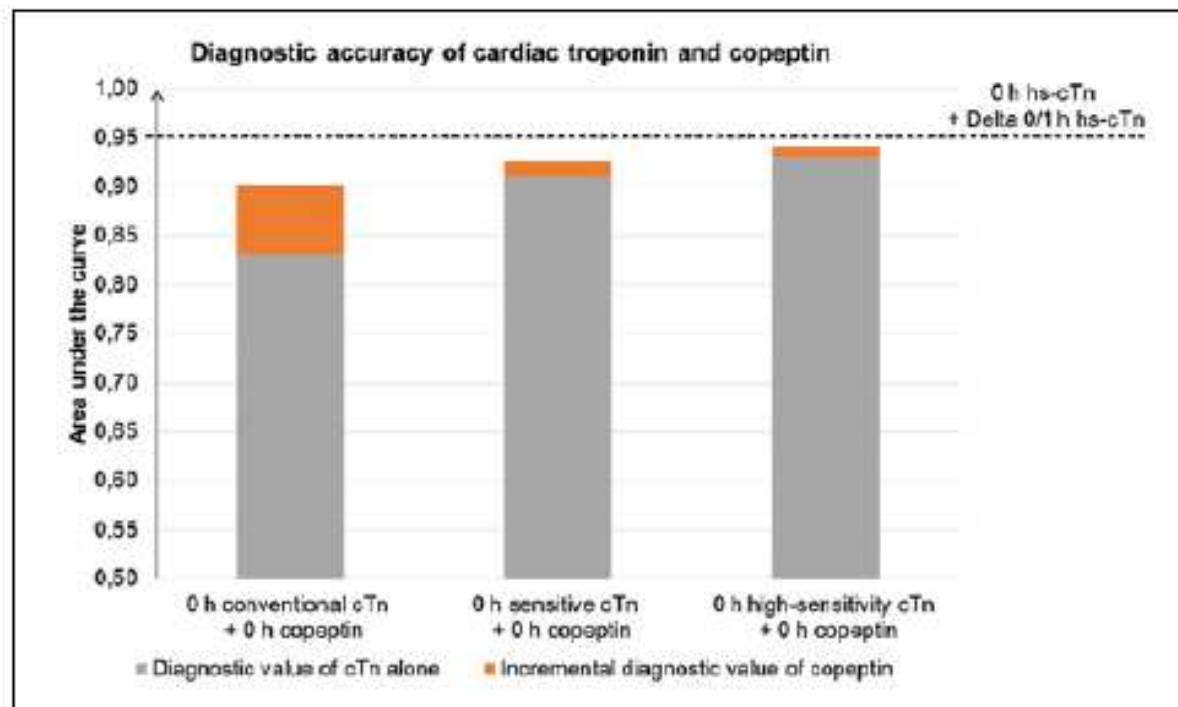
In institutions using sensitive or hs-cTn assays, ongoing research will need to more exactly define subgroups with relevant incremental values of copeptin before it can be recommended for routine use

Biomarker kinetics by AMI diagnosis.



COPEPTINA e IMA

Diagnostic accuracy of cTn alone and in combination with copeptin at presentation



cTn: cardiac troponin;
hs-cTn: high-sensitivity cTn

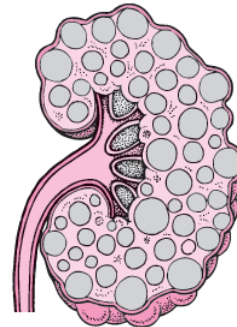
The incremental value of copeptin is substantial with conventional cTn, small with sensitive cTn and very small with hs-cTn when compared with hs-cTn alone.

Mueller C et al. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care 2018,

EFE 2020

COPEPTINA e RENE POLICISTICO

Rene policistico (ADPKD)

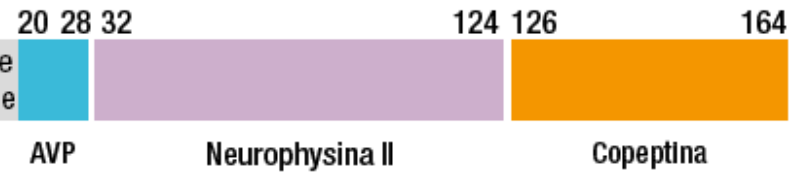


AVP induce la produzione di cAMP,
potente stimolatore della formazione e crescita dell

Elevati livelli di copeptina \Rightarrow marker di rapida progressione

Schrier RW, et al. JASN 2014
Meijer et al. Clin Am Soc Nefrol 2011

COPEPTINA



Sindrome poliurica-polidipsica

Ruolo diagnostico

Markers prognostico

Infarto miocardico

Ruolo diagnostico

Ruolo diagnostico

Diabete insipido

Lesiona cerebrale traumatica

Marker prognostico

Rene policistico

Marker prognostico

Ictus ischemico

Marker prognostico

Shock settico

Iponatriemia

Ruolo diagnostico?

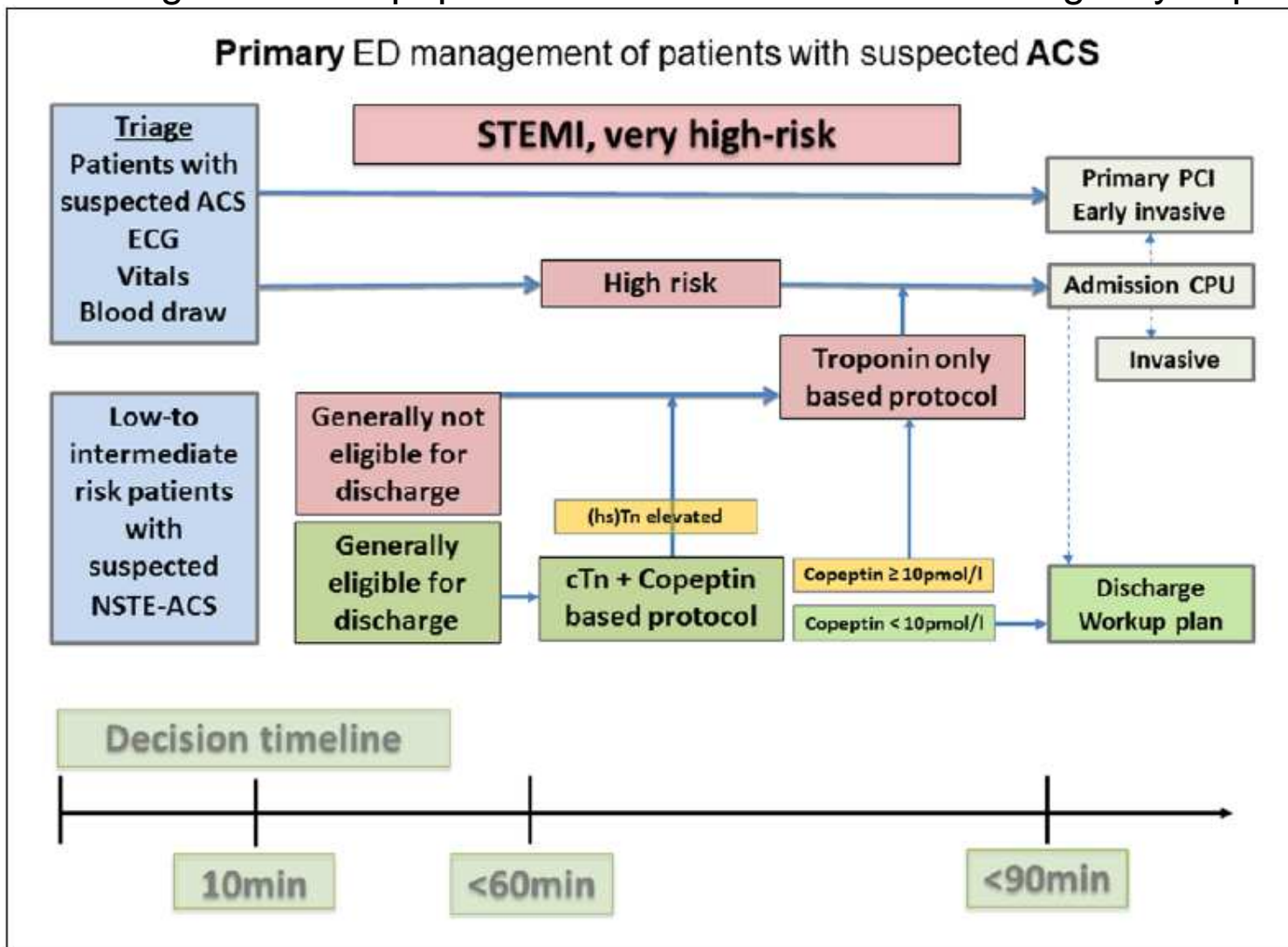
SIADH

Copeptina
Vasopressin



COPEPTINA e IMA

Possible integration of copeptin into the work flow in the emergency department.



ACS: acute coronary syndrome; CPU: chest pain unit; ECG: electrocardiogram; cTn: cardiac troponin; ED: emergency department; (hs)Tn: high-sensitivity troponin; NSTEMI-ACS: non-ST-elevation ACS; PCI: percutaneous coronary intervention; STEMI: ST-elevation myocardial infarction.

COPEPTINA e IMA

Copeptin levels at presentation to the emergency department

(a) in all patients according to adjudicated final diagnosis

(b) in patients with acute coronary syndrome only

