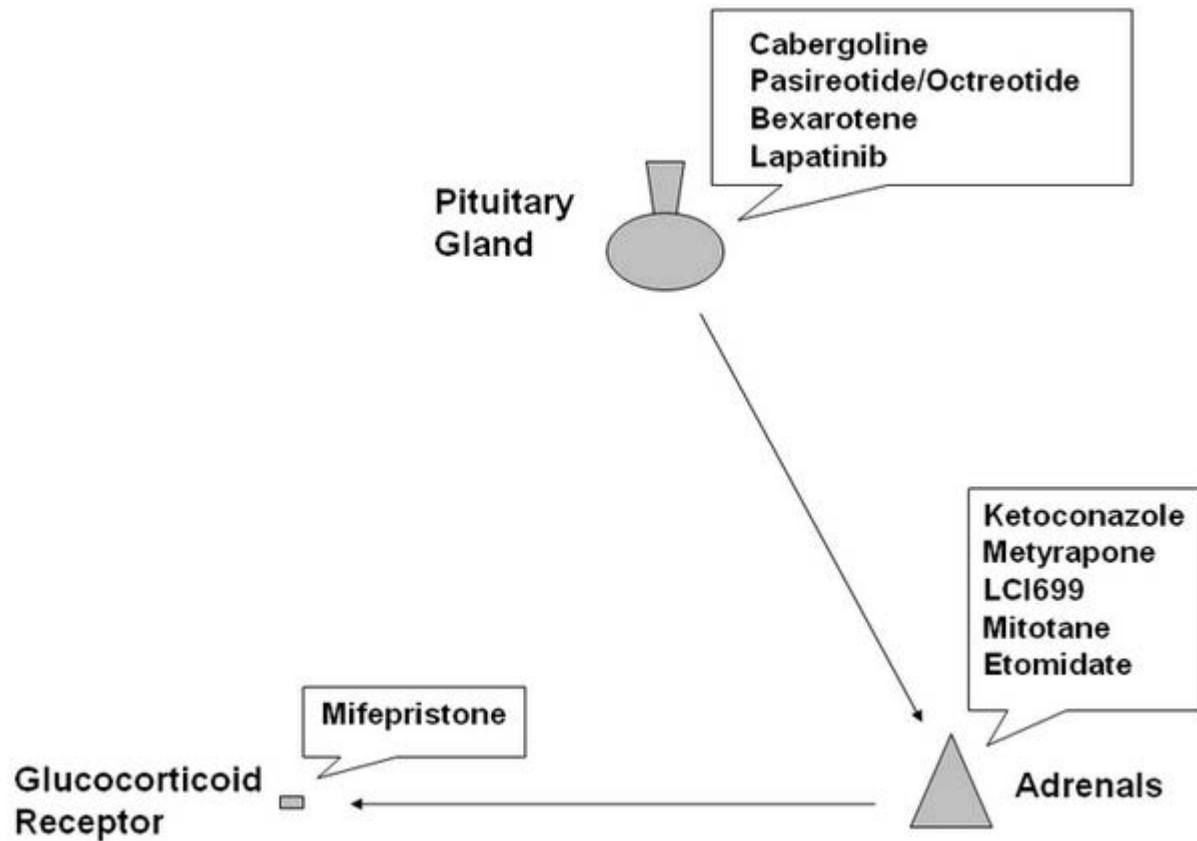


- **Fallimento della chirurgia TS**
- **Prima di procedere alla surrenalectomia bilaterale**
- **Interlocutoria dopo radioterapia**
- **ACTH ectopico ad origine sconosciuta**
- **Neoplasie metastatiche ACTH secernenti**
- **Preparazione all'intervento chirurgico**
- **Comorbidità che non permettono approccio chirurgico**



# Managing Cushing's disease: the state of the art



Annamaria Colao · Marco Boscaro ·  
Diego Ferone · Felipe F. Casanueva



**Table 3** Currently available medical treatment options for Cushing's disease [13, 23, 103]

Mode of action	Typical dose	Characteristics	Adverse events
Pituitary-directed somatostatin analog			
Pasireotide	0.3 mg b.i.d to 0.9 mg b.i.d (recommended starting dose is 0.6 mg b.i.d)	Enhanced activity at the principal receptor sub-type expressed in the target gland	Hyperglycemia; diabetes mellitus; diarrhea, abdominal pain, nausea; cholelithiasis; injection site reaction, fatigue
Steroidogenesis inhibitor			
Ketoconazole	200 mg b.i.d to 400 mg t.i.d	Several weeks needed to see full benefit Reduced total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol	Antiandrogenic properties; gynecomastia and reduced libido in men Gastrointestinal upset and skin rashes Liver enzyme dysfunction in 10 % of cases
Metyrapone	250 mg q.i.d to 1,500 mg q.i.d	Potent; rapid onset of action Serum cortisol levels fall within 4 h of initial dose Care needed to avoid over-treatment	Nausea, abdominal pain Accumulation of cortisol precursors results in elevated androgens, leading to hirsutism and acne in women
Mitotane	500 mg t.i.d to 3,000 mg t.i.d	Slow onset of action Sustained action maintained after discontinuation in up to 33 % of patients Needs gradual up-titration and to be taken with food	At doses >2,000 mg/day, nausea, anorexia, and diarrhea At highest doses, adrenal insufficiency and neurological adverse events, abnormal liver enzymes, hypercholesterolemia, skin rash, hypouricaemia, gynecomastia

The glucocorticoid-receptor antagonist mifepristone has been recently approved by the Food and Drug Administration in the US for the management of hyperglycemia in patients with Cushing's disease

*b.i.d.* twice daily, *q.i.d.* four times daily, *t.i.d.* three times daily



ELENCO FARMACI EROGABILI A TOTALE CARICO DEL S.S.N. AI SENSI DELLA LEGGE 648/96 E RELATIVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Aggiornamento MARZO 2014

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE TERAPEUTICA	GAZZETTA UFFICIALE
------------------	-------------------------	--------------------

Metirapone (Metopirone)	Trattamento dei pazienti con Sindrome di Cushing.	G.U. 29/01/14 n. 23
Mitotane (Lysodren)	Sindrome di Cushing grave (trattata con terapia radiante o in preparazione all'intervento chirurgico).	G.U. 05/09/00 n. 207
Pasireotide (Signifor)	Trattamento di pazienti con malattia di Cushing nei quali la terapia medica sia appropriata	G.U. 8/09/12 n. 210



Denominazione: METIRAPONE.

Indicazione terapeutica: trattamento dei pazienti con sindrome di Cushing.

Criteri di inclusione: pazienti adulti e pediatrici con sindrome di Cushing da ACTH ectopico, nelle forme di sindrome di Cushing ACTH indipendenti (adenomi surrenalici, iperplasia surrenalica, carcinoma surrenalico) e nei pazienti con malattia di Cushing che non rispondono alla pasireotide o, per ragioni di sicurezza, nei casi in cui la pasireotide risulti controindicata.

Criteri di esclusione: insufficienza corticosurrenalica primaria. Ipersensibilità al Metirapone. Gravidanza.

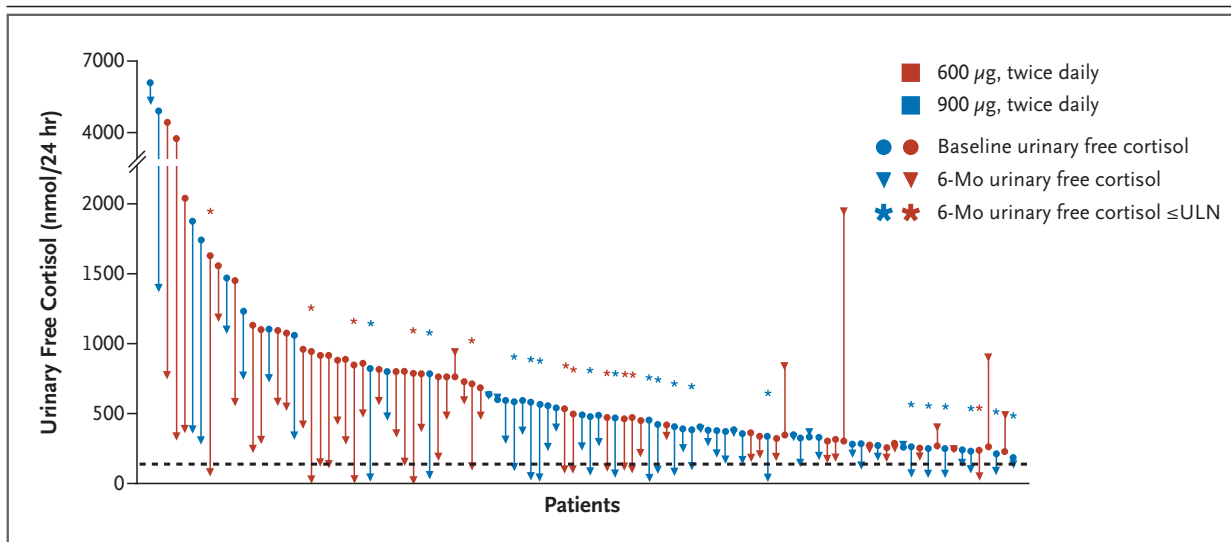
Periodo di prescrizione a totale carico del Servizio sanitario nazionale: fino a nuova determinazione dell'Agenzia italiana del farmaco.

Piano terapeutico:

farmaco per uso orale. Le capsule devono essere assunte con del latte o a stomaco pieno per minimizzare la nausea e il vomito che potrebbero alterarne l'assorbimento. Per la gestione della sindrome di Cushing il dosaggio deve essere aggiustato sulla base delle necessità del paziente: un dosaggio giornaliero da 250 mg fino a 6 g può essere necessario per ripristinare i normali livelli di cortisolo;

ai pazienti pediatrici deve essere somministrata una dose inferiore, basandosi su una posologia di sei dosi di 15 mg/kg ogni 4 ore, con un dosaggio minimo di 250 mg ogni 4 ore.

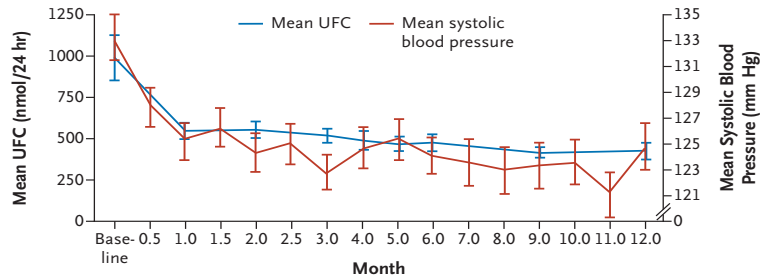
# A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease



**Figure 1. Absolute Change in Urinary Free Cortisol Levels from Baseline to Month 6.**

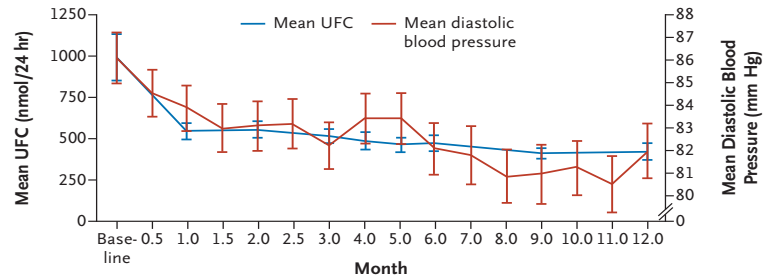
Urinary free cortisol was available at baseline and at month 6 in a total of 103 patients; 50 patients had a substantial reduction (either normalization or  $\geq 50\%$  reduction from baseline) in urinary free cortisol level at month 6. The black dashed line represents the upper limit of the normal range (ULN) (145 nmol per 24 hours [52.5  $\mu\text{g}$  per 24 hours]).

### A Systolic Blood Pressure



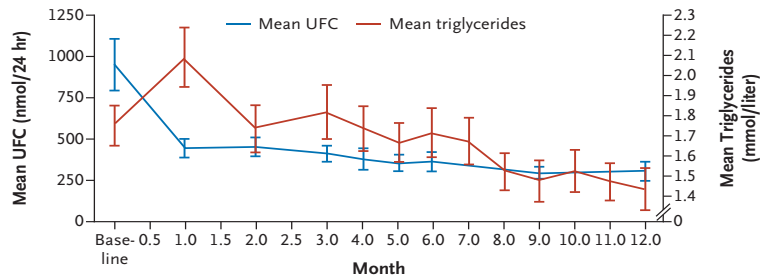
No. 162 157 151 147 140 139 137 130 121 116 105 98 94 90 84 78

### B Diastolic Blood Pressure



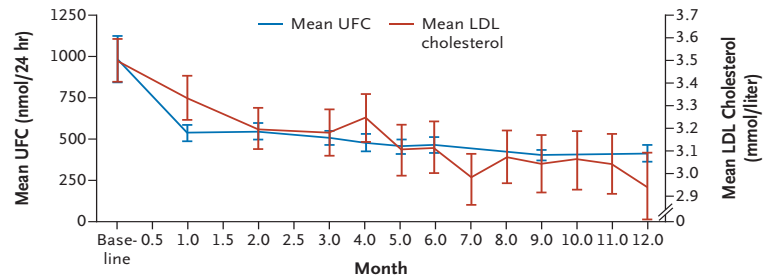
No. 162 157 151 147 140 139 137 130 121 116 105 98 94 90 84 78

### C Triglycerides



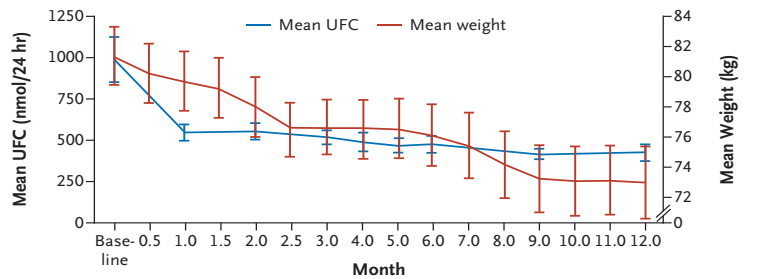
No. 162 151 137 129 120 114 103 96 94 90 84 79

### D LDL Cholesterol



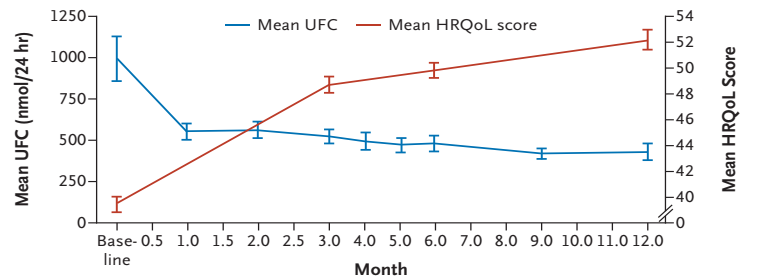
No. 162 151 140 137 129 120 114 103 96 94 90 84 79

### E Weight



No. 162 155 151 147 140 139 137 131 121 116 105 98 93 90 84 79

### F HRQoL Score



No. 159 133 112 76



Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Feb 17. doi: 10.1111/cen.12431. [Epub ahead of print]

## **Pasireotide treatment significantly improves clinical signs and symptoms in patients with Cushing's disease: results from a Phase III study.**

Pivonello R<sup>1</sup>, Petersenn S, Newell-Price J, Findling J, Gu F, Maldonado M, Trovato A, Hughes G, Salgado L, Lacroix A, Schopohl J, Biller B; The **Pasireotide** B2305 Study Group.

**RESULTS:** Reductions in blood pressure were observed even without full UFC control and were greatest in patients who did not receive antihypertensive medications during the study. Significant reductions in total cholesterol and LDL-cholesterol were observed in patients who achieved UFC control. Reductions in BMI, weight and waist circumference occurred during the study even without full UFC control. Adverse effects were typical of somatostatin analogues except for hyperglycaemia-related events, which were experienced by 72.8% of patients.

**CONCLUSIONS:** In the largest Phase III study of medical therapy in **Cushing's** disease, significant improvements in signs and symptoms were seen during 12 months of **pasireotide** treatment, as UFC levels decreased. This article is protected by copyright. All rights reserved.



**Table 2.** Most Frequently Reported Adverse Events (Occurring in  $\geq 10\%$  of Patients in Either Dose Group).\*

Adverse Event	Pasireotide 600 $\mu\text{g}$ Twice Daily (N=82)		Pasireotide 900 $\mu\text{g}$ Twice Daily (N=80)		Overall (N=162)	
	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades
	<i>number of patients (percent)</i>					
Diarrhea	3 (4)	48 (59)	2 (2)	46 (58)	5 (3)	94 (58)
Nausea	1 (1)	38 (46)	3 (4)	46 (58)	4 (2)	84 (52)
Hyperglycemia	8 (10)	31 (38)	13 (16)	34 (42)	21 (13)	65 (40)
Cholelithiasis	1 (1)	25 (30)	1 (1)	24 (30)	2 (1)	49 (30)
Headache	1 (1)	23 (28)	2 (2)	23 (29)	3 (2)	46 (28)
Abdominal pain	1 (1)	19 (23)	2 (2)	20 (25)	3 (2)	39 (24)
Fatigue	1 (1)	12 (15)	2 (2)	19 (24)	3 (2)	31 (19)
Diabetes mellitus	6 (7)	13 (16)	6 (8)	16 (20)	12 (7)	29 (18)
Nasopharyngitis	0	10 (12)	0	11 (14)	0	21 (13)
Alopecia	0	10 (12)	0	10 (12)	0	20 (12)
Asthenia	2 (2)	13 (16)	2 (2)	5 (6)	4 (2)	18 (11)
Glycated hemoglobin elevation	1 (1)	10 (12)	0	8 (10)	1 (1)	18 (11)
ALT elevation	1 (1)	11 (13)	3 (4)	6 (8)	4 (2)	17 (10)
GGT elevation	4 (5)	10 (12)	2 (2)	7 (9)	6 (4)	17 (10)
Peripheral edema	0	9 (11)	0	8 (10)	0	17 (10)
Upper abdominal pain	0	10 (12)	0	6 (8)	0	16 (10)
Decreased appetite	0	7 (9)	0	9 (11)	0	16 (10)
Hypercholesterolemia	0	7 (9)	0	9 (11)	0	16 (10)
Hypoglycemia	3 (4)	12 (15)	0	3 (4)	3 (2)	15 (9)
Type 2 diabetes mellitus	4 (5)	10 (12)	3 (4)	5 (6)	7 (4)	15 (9)
Anxiety	0	5 (6)	0	9 (11)	0	14 (9)
Influenza	0	9 (11)	0	5 (6)	0	14 (9)
Insomnia	0	3 (4)	0	11 (14)	0	14 (9)
Myalgia	1 (1)	10 (12)	0	4 (5)	1 (1)	14 (9)

\* Adverse events were classified as grade 1 (mild), grade 2 (moderate), grade 3 (severe), or grade 4 (life-threatening or disabling). ALT denotes alanine aminotransferase, and GGT  $\gamma$ -glutamyltransferase.



Denominazione: pasireotide (Signifor)

Indicazione terapeutica: Trattamento di pazienti con malattia di Cushing nei quali la terapia medica sia appropriata.

Criteri di inclusione: pazienti adulti con malattia di Cushing per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace.

Criteri di esclusione: questo medicinale non deve essere usato per bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni perché non ci sono dati disponibili in questa fascia di età. Signifor non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica severa e nei pazienti con allergia al pasireotide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale. I pazienti con malattia di Cushing con scarso controllo glicemico (come definito da valori di HbA1c >8% durante la terapia antidiabetica) sono a maggior rischio di sviluppare una iperglicemia severa e complicanze associate. Signifor non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Signifor.

Piano terapeutico:

la dose raccomandata di Signifor di 0,6 mg due volte al giorno per iniezione sottocutanea.

Due mesi dopo l'inizio della terapia di Signifor, i pazienti devono essere valutati per il beneficio clinico. I pazienti che dimostrano una significativa riduzione dei livelli di cortisolo libero urinario [UFC] devono continuare a ricevere Signifor finché ottengono un beneficio. Un aumento della dose a 0,9 mg può essere considerato sulla base della risposta al trattamento, a condizione che la dose da 0,6 mg sia ben tollerata dal paziente. Per i pazienti che non rispondono a Signifor dopo due mesi di trattamento deve essere considerata l'interruzione.

La gestione di sospette reazioni avverse in qualsiasi momento durante il trattamento può richiedere una temporanea riduzione della dose di Signifor. Si suggerisce la riduzione della dose con decrementi di 0,3 mg due volte al giorno.

## **Cosa deve fare chi utilizza i medicinali della L. 648/96?**

art. 4: rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni relative a sospensioni del trattamento;

art. 5: acquisizione del consenso informato, modalità di prescrizione e di dispensazione del medicinale;

art. 6: rilevamento e trasmissione dei dati di spesa.



ELENCO FARMACI EROGABILI A TOTALE CARICO DEL S.S.N. AI SENSI DELLA LEGGE 648/96 E RELATIVE INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Aggiornamento MARZO 2014

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONE TERAPEUTICA	GAZZETTA UFFICIALE
------------------	-------------------------	--------------------

Metirapone (Metopirone)	Trattamento dei pazienti con Sindrome di Cushing.	G.U. 29/01/14 n. 23
Mitotane (Lysodren)	Sindrome di Cushing grave (trattata con terapia radiante o in preparazione all'intervento chirurgico).	G.U. 05/09/00 n. 207
Pasireotide (Signifor)	Trattamento di pazienti con malattia di Cushing nei quali la terapia medica sia appropriata	G.U. 8/09/12 n. 210



[www.associazionemediciendocrinologi.it](http://www.associazionemediciendocrinologi.it)

*ame news farmaci*

nr. 12 - marzo 2014

**KETOCONAZOLO NELLA SINDROME DI CUSHING:  
VALE LA PENA PROVARELO?**

**Responsabile Editoriale**  
Vincenzo Toscano

## KETOCONAZOLE IN CUSHING'S DISEASE: IS IT WORTH A TRY?

Castinetti F, Guignat L, Giraud P, et al.



[www.associazionemediciendocrinologi.it](http://www.associazionemediciendocrinologi.it)

ame news farmaci

nr. 12 - marzo 2014

### KETOCONAZOLO NELLA SINDROME DI CUSHING: VALE LA PENA PROVVARLO?

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

#### Conclusioni

I dati ottenuti da questo studio sembrano confermare l'efficacia del Kc nel trattamento della malattia di Cushing.

Diversi studi hanno mostrato come il Kc sia responsabile di danno epatico. Invece in questo studio non è emerso nessun caso di epatite fulminante; solo nel 16% dei casi è stato riportato un incremento degli enzimi epatici, nella maggior parte dei casi di lieve entità e regredito entro 1-2 settimane dalla riduzione del dosaggio o dall'interruzione del trattamento.

In conclusione gli autori ritengono che il bilancio rischio/beneficio sia a favore dell'utilizzo del Kc nei pazienti con malattia di Cushing che richiedono trattamento medico.

**I risultati sono a favore dell'uso del farmaco e confermano che, in casi selezionati, il trattamento medico della malattia di Cushing possa essere una reale opportunità.** Occorre comunque un attento monitoraggio delle complicanze, in particolare a breve termine dall'inizio del trattamento (un **controllo di enzimi epatici settimanale per un mese**) e va considerato come una percentuale rilevante di pazienti abbia sospeso il trattamento in corso di *follow-up* (quasi il 75%, di cui quasi il 60% per inefficacia o comparsa di effetti collaterali).

# Ipertensione Resistente



**Quando i livelli pressori "non sono a target" (< 140/90 o 130/80 se nefropatia o diabete) con 3 farmaci a dosaggio pieno, di cui uno dev'essere un diuretico**

**→ sospettare un'Ipertensione secondaria**

- Danno d'organo peggiore di quello atteso per il grado di ipertensione
- rapido peggioramento di un'ipertensione in precedenza ben controllata
- Ipertensione severa (grado 3)
- ipokalemia spontanea o indotta da diuretico
- Dopo aver adottato un adeguato stile di vita
- Comparsa in età giovanile, soprattutto se non obesi e non familiarità
- Incidentaloma surrenalico
- Esclusione delle forme "psudoresistenti"
  - Mancata compliance, Farmaci interferenti, Errata misurazione (bracciale piccolo negli obesi), Sleep – apnea, Eccesso di sale nella dieta

# 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension

*The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*

Prevalenza 5 – 30% ? → 10%

## 2. Secondary hypertension

- a) Family history of CKD (polycystic kidney).
- b) History of renal disease, urinary tract infection, haematuria, analgesic abuse (parenchymal renal disease).
- c) Drug/substance intake, e.g. oral contraceptives, liquorice, carbenoxolone, vasoconstrictive nasal drops, cocaine, amphetamines, gluco- and mineralocorticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, erythropoietin, cyclosporine.
- d) Repetitive episodes of sweating, headache, anxiety, palpitations (pheochromocytoma).
- e) Episodes of muscle weakness and tetany (hyperaldosteronism).
- f) Symptoms suggestive of thyroid disease.

## Signs suggesting secondary hypertension

- Features of Cushing syndrome.
- Skin stigmata of neurofibromatosis (pheochromocytoma).
- Palpation of enlarged kidneys (polycystic kidney).
- Auscultation of abdominal murmurs (renovascular hypertension).
- Auscultation of precordial or chest murmurs (aortic coarctation; aortic disease; upper extremity artery disease).
- Diminished and delayed femoral pulses and reduced femoral blood pressure compared to simultaneous arm BP (aortic coarctation; aortic disease; lower extremity artery disease).
- Left-right arm BP difference (aortic coarctation; subclavian artery stenosis).

### Endocrina

Ipo-ipertiroidismo  
 Iperparatiroidismo  
 Acromegalia  
 Patologie surrenaliche: iperaldosteronismo, ipercortisolismo, feocromocitoma, iperplasia surrenalica congenita

Ipotiroidismo	≈ 3 %
Iperitiroidismo	≈ 1 %
Iperparatiroidismo Primario	≈ 1 %
Acromegalia	< 1 %
<b>Iperaldosteronismo Primario</b>	<b>10 % (20 % RI)</b>
S. di Cushing	0,5 – 1 %
Feocromocitoma	< 1 %
Stenosi arteria renale	3 – 4 %
Nefropatia parenchimale	1 – 8 %



# Adrenal Diagnostics: An Endocrinologist's Perspective focused on Hyperaldosteronism

Peter J Fuller

Clin Biochem Rev Vol 34 November 2013



- La più frequente causa di Ipertensione secondaria
- Il trattamento dell'Iperaldosteronismo può curare l'Ipertensione o comunque migliorarne il controllo
- l'Iperaldosteronismo causa un danno cardiovascolare più grave di quello riscontrabile negli ipertesi "essenziali", a parità di livelli pressori

# Screening IperAldosteronismo Primario



**Il rapporto ALDOSTERONE (> 150 pg/ml) / RENINA (ARR) [PRA / PRC] è attualmente il modo più affidabile di screening dell' Iperaldosteronismo Primario.**

$$\frac{1700 \text{ pg/ml}}{5 \text{ pg/ml}} = 340$$

**Cut-off ?**

$$\frac{170 \text{ pg/ml}}{0,5 \text{ pg/ml}} = 340$$

**Standardizzare col proprio Laboratorio**

# Screening IperAldosteronismo Primario



## Modalità di prelievo

- Prelievo al mattino di un campione, dopo un'ora di ortostatismo e con paziente seduto solo al momento del prelievo

## Dieta sodica

- Dieta libera; No restrizione sodica per alcuni giorni precedenti

## Concentrazione del potassio

- Ipotassiemia → falsi negativi: correzione
- Iperpotassiemia fattizia: corretto prelievo di plasma

**Età > 65 anni: livelli di Renina si riducono più dell' Aldosterone → ARR falsi +**

**Funzione Renale: insufficienza → ARR falsi +**

## Farmaci

- beta-bloccanti, metildopa, clonidina, FANS, diuretici, calcio-antagonisti, ACE-inibitori, Spironolattone, estroprogestinici, antidepressivi
- **Farmaci ammessi: Calcioantagonisti - Doxazosina**

# Farmaci relativamente poco interferenti



3270 Funder et al. Management of Patients with Primary Aldosteronism

J Clin Endocrinol Metab, September 2008, 93(9):3266–3281

**TABLE 2.** Medications that have minimal effects on plasma aldosterone levels and can be used to control hypertension during case finding and confirmatory testing for PA

Drug	Class	Usual dose	Comments
Verapamil slow-release	Non-dihydropyridine calcium channel antagonist	90–120 mg twice daily	Use singly or in combination with the other agents listed in this table.
Hydralazine	Vasodilator	10–12.5 mg twice daily, increasing as required	Commence verapamil slow release first to prevent reflex tachycardia. Commencement at low doses reduces risk of side effects (including headaches, flushing, and palpitations).
Prazosin hydrochloride	$\alpha$ -Adrenergic blocker	0.5–1 mg two to three times daily, increasing as required	Monitor for postural hypotension
Doxazosin mesylate	$\alpha$ -Adrenergic blocker	1–2 mg once daily, increasing as required	Monitor for postural hypotension
Terazosin hydrochloride	$\alpha$ -Adrenergic blocker	1–2 mg once daily, increasing as required	Monitor for postural hypotension

Consensus Congresso Europeo di Ipertensione **ESH 2013**: è necessario sospendere solamente **beta bloccanti, i diuretici e gli antialdosteronici**.

**Gli altri antiipertensivi modificano renina e aldosterone in maniera consensuale e quindi non alterano rapporto.**

Rapporto AR patologico in  
presenza di una bassa Renina è  
diagnostico di Iperaldosteronismo  
Primitivo ?

**NO! → Test di conferma**



Grazie!

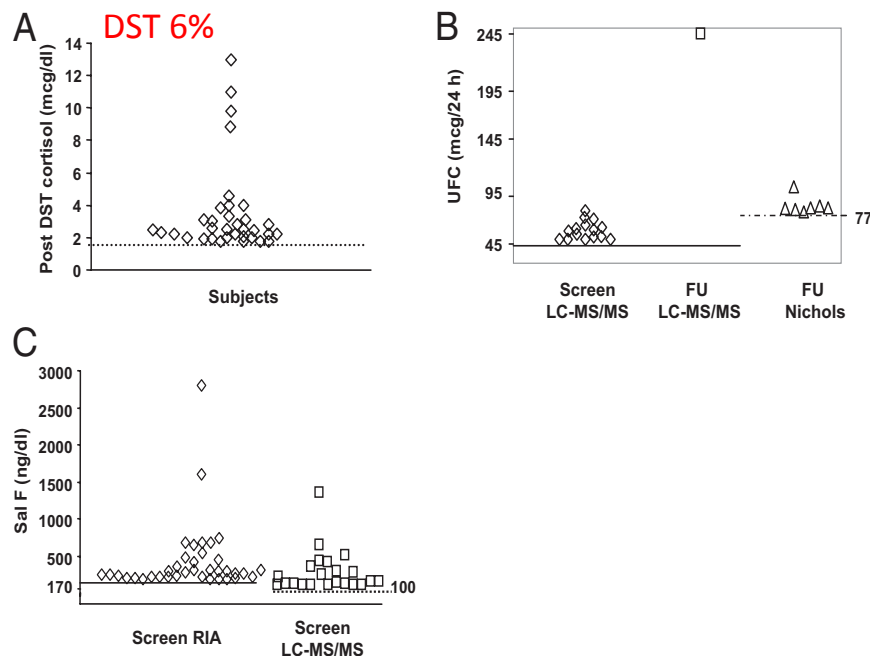
## Specificity of Screening Tests for Cushing's Syndrome in an Overweight and Obese Population

Smita K. Baid, Domenica Rubino, Ninet Sinaii, Sheila Ramsey, Arthur Frank, and Lynnette K. Nieman



326 soggetti hanno completato 3 test (UFC, DST 1 mg, Sal F)

- 84 risposte anormali ad almeno 1 test (25,7%)
- 63 proseguono il follow-up clinico per 5 anni senza sviluppare complicanze (diabete, ipertensione o nuovi sintomi/segni)



**Conclusion:** These data do not support widespread screening of overweight and obese subjects for Cushing's syndrome; test results for such patients may be falsely abnormal. (*J Clin Endocrinol Metab* 94: 3857–3864, 2009)

# The Diagnosis of Cushing's Syndrome:

An Endocrine Society Clinical Practice Guideline



© The Endocrine Society, 2008

## **TABLE 2. Conditions associated with hypercortisolism in the absence of Cushing's syndrome<sup>a</sup>**

Some clinical features of Cushing's syndrome may be present

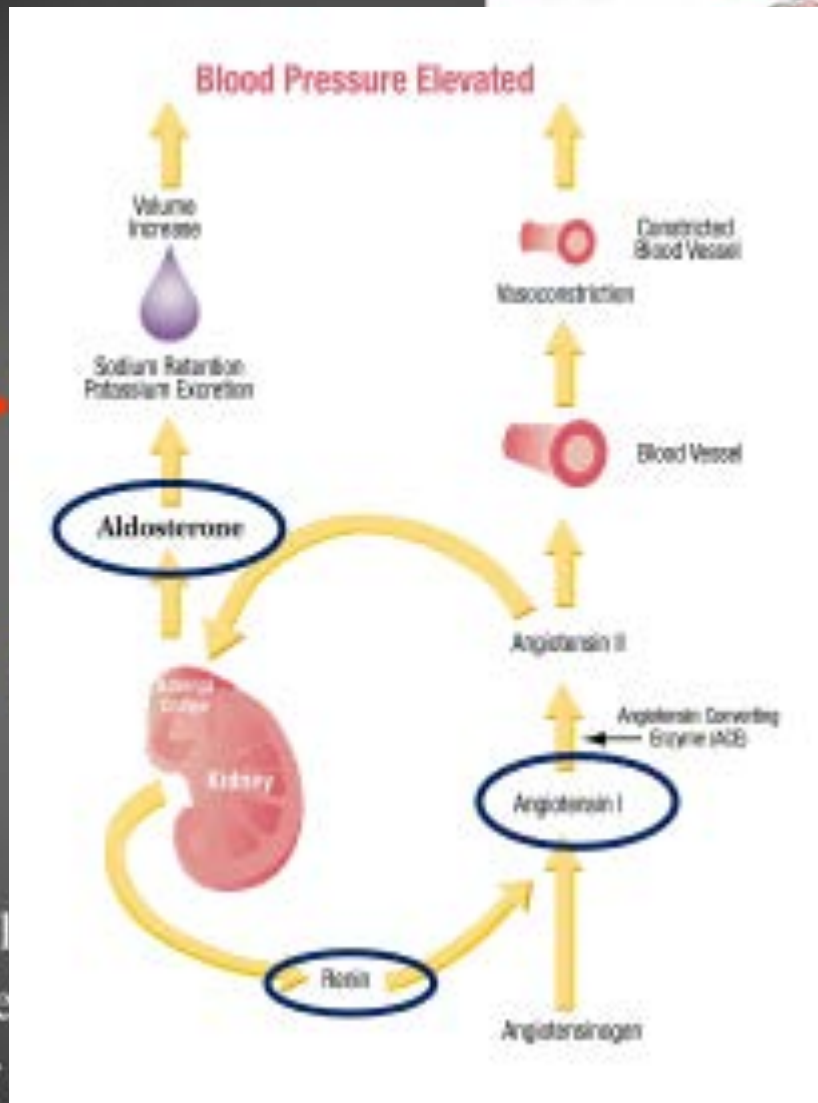
- Pregnancy
- Depression and other psychiatric conditions
- Alcohol dependence
- Glucocorticoid resistance
- Morbid obesity
- Poorly controlled diabetes mellitus

Unlikely to have any clinical features of Cushing's syndrome

- Physical stress (hospitalization, surgery, pain)
- Malnutrition, anorexia nervosa
- Intense chronic exercise
- Hypothalamic amenorrhea
- CBG excess (increased serum but not urine cortisol)

<sup>a</sup>Whereas Cushing's syndrome is unlikely in these conditions, it may rarely be present. If there is a high clinical index of suspicion, the patient should undergo testing, particularly those within the first group.





Nei soggetti normali  
 totale il 10% è Re  
 Renina avviene per

eno  
 (PRA)  
 a l  
 6 della Renina  
 i Prorenina in



# Vantaggi dell'Attività Reninica Plasmatica

## Utilizzo rapporto Aldosterone/PRA

Il rapporto aldosterone/renina (aldosterone-to-renin ratio, ARR) e' un indice per un'attività inappropriata dell'aldosterone e per la sensibilità al sale.

Un'elevata ARR non e' sempre diagnostica per IAP, ma indica la necessità di eseguire un test di conferma che dimostri la secrezione inappropriata di aldosterone



# PRA e PRC

## attività reninica plasmatica (PRA)

dosaggio indiretto della molecola, tramite la sua attività enzimatica  
viene espresso in  
ng/mL/ora di Angiotensina I

## dosaggio della Renina Attiva (PRC)

dosaggio della molecola che effettua la trasformazione enzimatica da  
Angiotensinogeno a Angiotensina I  
viene espresso in  $\mu\text{UI/mL}$

Standard Internazionale WHO IRP NIBSC 68/356


## Perché passare alla RENINA DIRETTA

### PRA

### SVANTAGGI

Concentrazione del substrato variabile per cause fisiologiche o patologiche

Gravidanza – Contraccettivi orali -Malattie epatiche – Malattie cardiache

Rischio di crioattivazione  Prorenina  
Renina

Variabilità tra metodi

Carico di lavoro manuale 

- PRA = 4.000 test/anno**
- sAldo = 7.000 "
- uAldo = 1.500 "

Assenza di Standard Internazionali

### VANTAGGI

Aumento della sensibilità del metodo incrementando il tempo di generazione


## Perché passare alla RENINA DIRETTA

### PRA

### SVANTAGGI

Concentrazione del substrato variabile per cause fisiologiche o patologiche

Gravidanza – Contraccettivi orali -Malattie epatiche – Malattie cardiache

Rischio di crioattivazione  Prorenina  
Renina

Variabilità tra metodi

Carico di lavoro manuale 

- PRA = 4.000 test/anno**
- sAldo = 7.000 "
- uAldo = 1.500 "

Assenza di Standard Internazionali

### VANTAGGI

Aumento della sensibilità del metodo incrementando il tempo di generazione



## Perché passare alla RENINA DIRETTA

### VANTAGGI

#### RENINA DIRETTA

NON RISENTE della concentrazione del substrato

È standardizzato su **Standard Internazionale (WHO 68/356)**

Automatizzato

**Potrebbe** esistere un rapporto tra la PRA e la PRC :

***1 ng/mL/h PRA è equivalente a 8  $\mu$ U/mL di PRC***

***Con la conseguenza di ottenere un rapporto Aldo/PRC altrettanto valido***