

CAT
Critically Appraised Topic

Titel: Analytische en klinische aspecten van FGF-23

Author: Marie Coessens

Supervisor: Dr. Jaak Billen

Search/methodology verified by: Prof. Dr. Pieter Vermeersch

Date: 19-05-2020

CLINICAL BOTTOM LINE

FGF23 is een peptidehormoon dat een belangrijke rol speelt in de regulatie van het fosfaatmetabolisme. De bepaling van FGF23 is bruikbaar in de differentieel diagnose van een aantal zeldzame syndromen gekenmerkt door hypofosfatemie veroorzaakt door een excess FGF23, zoals hypofosfatemische rachitis en tumorgeïnduceerde osteomalacie. De FGF23 bepaling gaat vandaag door in kleine aantallen per maand in een derdelijnssetting. In UZ Leuven wordt de cFGF23 assay gebruikt wegens superieure analytische performantie ten opzichte van de intact FGF23 assay. Echter bij autosomaal dominante hypofosfatemische rachitis, veroorzaakt door een mutatie die enzymatische splitsing van FGF23 verhindert, wordt aangenomen dat de intact FGF23 assay zich beter leent tot deze analyse.

De laatste jaren is er een toenemende interesse in de bepaling van FGF23 in de setting van chronische nierinsufficiëntie en hartfalen. FGF23 is niet alleen een biomarker van inferieure outcome, maar eveneens een potentieel therapeutisch aangrijpingspunt. Echter tot op heden zijn er onvoldoende argumenten die een dergelijke causale relatie ondersteunen, wat maakt dat een routine FGF23 bepaling in de klinische setting voor deze indicatie vandaag nog niet beschikbaar is. Ook een gebrek aan standaardisatie en harmonisatie tussen verschillende assays houden deze implementatie tegen. Prospectief gerandomiseerd onderzoek dat een causale relatie aantoont tussen FGF23 en inferieure outcome en ontwikkeling van een inwendige standaard zijn noodzakelijke stappen voor de implementatie van FGF23 in de routine klinische setting voor cardiorenale indicaties. Het is nog niet duidelijk naar welke assay (cFGF23 of iFGF23) de voorkeur uitgaat voor deze indicatie.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Een hypofosfatemie kan het gevolg zijn van een verminderde intestinale fosfaatabsorptie (vitamine D-deficiëntie, darmaandoeningen), een verminderde tubulaire reabsorptie door tubulaire ziekte (nierziekten, waaronder het Fanconi-syndroom) of door een herverdeling van extracellulaire vloeistof naar het intracellulair milieu (bijvoorbeeld door insulinetherapie). Ook primaire of secundaire hyperparathyroïdie resulteren in hypofosfatemie. De resultaten van een uitgebreide bloedname (serum calcium, fosfaat, PTH en 25-hydroxyvitamine D) zijn richtinggevend voor de klinische vraagstelling.

Echter indien een hypofosfatemie in combinatie met een excess FGF23 en een verlaagd of normaal 25-OH-vitamine D wordt aangetroffen, moet gedacht worden aan een cluster van zeldzame aandoeningen die gekenmerkt wordt door een excess FGF23. Het betreft hier de verschillende vormen van hypofosfatemische rachitis (autosomaal dominant, autosomaal recessief en X-gebonden) en de tumorgeïnduceerde osteomalacie. Het betreft hier uiterst zeldzame aandoeningen met eenzelfde klinisch fenotype van rachitis bij kinderen en osteomalacie bij volwassenen met symptomen van groeivertraging, standafwijkingen van de lange

beenderen, botpijn en spierzwakte. De FGF23 bepaling wordt vandaag uitgevoerd in een derdelijnssetting voor een klein aantal stalen per maand voor bovenstaande zeldzame indicaties. FGF23 is bruikbaar in de differentieel diagnose van syndromen gekenmerkt door hypofosfatemie veroorzaakt door een excess FGF23 in een tertiaire setting. De FGF23 bepaling wordt vandaag uitgevoerd voor een klein aantal stalen per maand in een derdelijnssetting voor deze zeldzame indicaties. In UZ Leuven wordt geopteerd voor de bepaling van C-terminaal FGF23 omwille van de superieure analytische stabiliteit ten opzichte van intact FGF23. Enkel in geval van autosomaal dominante hypofosfatemische rachitis moet worden doorverwezen naar een intact FGF23 bepaling.

Echter de afgelopen decennia is er een sterk toegenomen interesse in de bepaling van FGF23 in de cardiorenale literatuur. Patiënten met chronische nierinsufficiëntie hebben significant gestegen FGF23 plasma concentraties. Deze fysiologische respons heeft initieel een gunstig effect aangezien de fosfaatbalans hersteld wordt. Echter in de literatuur worden hypothesen onderzocht die stellen dat chronische blootstelling aan extreem hoge FGF23 concentraties schadelijke gevolgen heeft voor het cardiovasculair systeem. Het is duidelijk dat FGF23 via een klotho-onafhankelijke signaaltransductie hypertrofie van cardiomyocyten induceert en zo mogelijks bijdraagt tot het ontstaan van linker ventrikel hypertrofie. Verhoogde FGF23 levels induceren mogelijks arteriële stijfheid door verminderde endotheelfunctie. Mogelijks vormt FGF23 de verklaring voor de cardiovasculaire oversterfte bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na correctie voor de gekende risicofactoren zoals arteriële hypertensie, diabetes en roken. Deze 'missing link' vormt dan ook een belangrijk onderzoekselement in de vakgebieden cardiologie en nefrologie.

FGF23 wordt vandaag niet alleen geopperd als prognostische biomarker bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en hartfalen, maar eveneens als een potentieel therapeutisch aangrijpingspunt. De hypothese luidt dat therapeutische verlaging van FGF23 resulteert in een reductie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Vandaag zijn er onvoldoende argumenten die een dergelijke causale relatie ondersteunen. Hiervoor is prospectief gerandomiseerd onderzoek nodig. Verder zijn er nog een aantal analytische uitdagingen die moeten worden aangegaan vooraleer implementatie van FGF23 bepaling in een routine klinische setting mogelijk wordt. De ontwikkeling van een interne standaard voor harmonisatie van de verschillende assays is noodzakelijk om vergelijking van resultaten van de verschillende assays mogelijk te maken en daarmee een correcte interpretatie van epidemiologisch onderzoek. Ook een aantal aspecten van de pre-analytische fase stellen nog uitdagingen. Ondanks hogere stabiliteit van FGF23 in plasma, laat serumafname gelijktijdige analyse van de andere parameters van het calcium- en fosfaatmetabolisme toe.

In de toekomst is prospectief gerandomiseerd onderzoek nodig dat een al dan niet causale relatie aantoonst tussen FGF23 en inferieure cardiovasculaire outcome. Welke assay (c-terminaal FGF23 of intact FGF23) zich het best leent in de setting van chronische nierinsufficiëntie en hartfalen is tot op heden niet duidelijk.

Mogelijks vinden de inzichten in de analytische bepaling van FGF23 en de therapeutische verlaging ervan ook hun toepassing in de setting van chronische nierinsufficiëntie en hartfalen.

QUESTION(S)

- 1) *Wat is de fysiologische rol van FGF23?*
- 2) *Wat is het klinisch nut van de FGF23 bepaling?*
- 3) *Welke analytische uitdagingen kent de FGF23 bepaling?*
- 4) *Geniet de bepaling van cFGF23 of iFGF23 de voorkeur?*
- 5) *Wat is het kostenplaatje van de bepaling van FGF23?*

SEARCH TERMS

- 1) *MeSH Database (PubMed): MeSH term: “Familial Hypophosphatemic Rickets” “Oncogenic osteomalacia [Supplementary Concept]” “fibroblast growth factor 23[All Fields]” “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay” “renal insufficiency, chronic” “heart failure” “Survival” “Mortality”*
- 2) *Pubmed (Medline; from 1966), using Research Methodology Filters ‘Free full text’ ‘last 5 years’ ‘review’*
- 3) *International organizations: Mayo Clinic Laboratories*
- 4) *UpToDate Online [1]*

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1) *Guidelines and Recommendations (most recent topics on top)*

UpToDate Online [1]

Mayo Clinic Laboratories, FGF23, 2020. [2]

2) *Systematic Reviews and Meta-analyses*

Amarnath M, Donovan K, Haynes R, Wheeler DC. Fibroblast Growth Factor-23 and Risks of Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases: A Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018; 7:2015-2027. [3]

3) *Reviews*

Fauconnier C, Roy T, Gillerot G, Roy C. FGF23: Clinical usefulness and analytical evolution. *Clinical biochemistry*. 2019; 66:1-12. [4]

Bourma-de Krijger A, Vervloet MG. Fibroblast growth factor 23: are we ready to use it in clinical practice? *Journal of Nephrology*. 2020; published online: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00715-2>. [5]

Rodríguez M, FGF23: Is It Another Biomarker for Phosphate– Calcium Metabolism? Springer Healthcare Ltd., part of Springer Nature. 2020; published online: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01181-4>. [6]

Smith ER, McMahon LP, Holt SG. Fibroblast growth factor 23. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2014; 51: 203–227. [7]

Law JP, Price AM, Pickup L, Radhakrishnan A. Clinical Potential of Targeting Fibroblast Growth Factor-23 and α Klotho in the Treatment of Uremic Cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association*. 2020; 9: e016041. [8]

Merita R, Figurek A, Spasovski G. Should We Consider the Cardiovascular System While Evaluating CKD-MBD? *Toxins*. 2020; 12:140. [9]

4) *Original Articles*

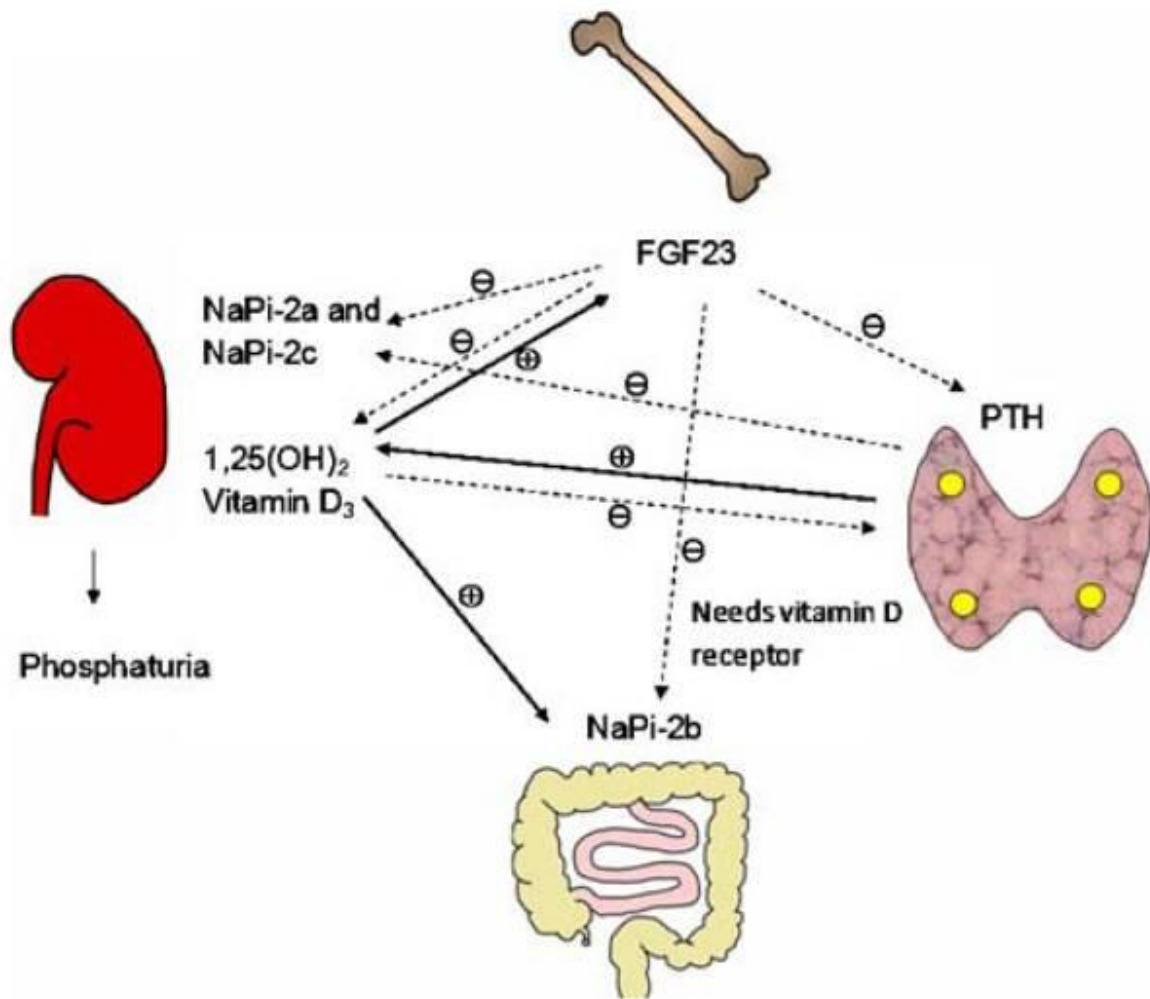
Poesen R, Evenepoel P. De rol van fibroblastgroeifactor 23 in het behoud van de fosfaathomeostase. *Tijdschrift voor Geneeskunde*. 2013; 69, online artikel. [10]

5) *Reference Works, Handbooks and Databases*

Bossuyt X. Wegwijs in laboratoriumdiagnose. *Acco*. 2016: 315-328. [11]

6) *Posters, “grey literature”, presentations*

1) Wat is de fysiologische rol van FGF-23?



Figuur 1: De fysiologische rol van FGF23 in de fosfaathomeostase [6]

Fibroblast growth factor 23 (FGF23) of fibroblastgroefactor 23 vormt een lid van de FGF-19 subfamilie en is een belangrijk hormoon voor de fosfaathomeostase. FGF23 wordt gesecreteerd door osteoblasten en osteocyten en oefent zijn signaalfunctie uit ter hoogte van de nier en bijschildklier. Zijn effect wordt hoofdzakelijk gemedieerd door interactie met FGFR1c-receptor (een tyrosine kinase receptor) en de cofactor α -klotho. α -klotho lijkt hier nodig te zijn voor de inductie van intracellulaire signaaltransductie. Echter interactie van FGF23 met de FGFR4 ter hoogte van hart en grote bloedvaten, verloopt via een α -klotho onafhankelijke vorm van signaaltransductie. [4][5]

FGF23 is een belangrijk hormoon in de fosfaathomeostase. Preventie van hyperfosfatemie is belangrijk omdat dit leidt tot ectopische calcificaties en orgaanschade. In een toestand van hyperfosfatemie zal FGF23 de fosfaturie bevorderen in een poging het serum fosfaat te normaliseren. Dit effect wordt gemedieerd door FGFR1c/ α -klotho/MAPK signaaltransductie. FGF23 onderdrukt expressie van natriumafhankelijke fosfaatcotransporters die instaan voor tubulaire reabsorptie van fosfaat ter hoogte van de proximale tubulus. Anderzijds zorgt FGF23 ook voor inhibitie van het 25-hydroxyvitamine D 1- α -hydroxylase en stimulatie van 1,25-dihydroxyvitamine D 24-hydroxylase. Dit resulteert in een daling van calcitriol levels en een verminderde absorptie van calcium en fosfaat ter hoogte van de darm. [4]

De calcium- en fosfaathomeostase zijn nauw met elkaar verweven en de gemeenschappelijke sleutelhormonen zijn PTH, calcitriol en FGF23. Een toestand van hypocalcemie wordt

gedetecteerd door calcium sensing receptoren ter hoogte van de bij schildklier, die reageert met de secretie van parathyroïd hormoon of parathormoon (PTH). PTH stimuleert botresorptie, tubulaire calciumreabsorptie ter hoogte van de nier en de productie van calcitriol. Calcitriol verhoogt de calciumabsorptie ter hoogte van de darm. Op die manier wordt de calciumbalans opnieuw hersteld. [11]

In een toestand van hypocalcemie zal de productie van PTH de calciumbalans herstellen, echter het effect van PTH voor de fosfaatbalans resulteert in een netto fosfaatbelasting. Botresorptie leidt eveneens tot vrijzetting van fosfaat in de bloedcirculatie. Calcitriol stimuleert eveneens fosfaatabsorptie ter hoogte van de darm. PTH leidt tot verhoogde fosfaatexcretie. Netto zal een toestand van hypocalcemie met begeleidende secundaire hyperparathyroïdie resulteren in een verhoogde fosfaatbelasting en een gestegen PTH en calcitriol. Deze stimuli leiden tot secretie van FGF23 door osteoblasten en osteocyten. FGF23 bevordert fosfaturie in een poging de verhoogde fosfaatbelasting tegen te gaan. Op deze manier wordt eveneens de fosfaatbalans hersteld. [6]

Echter FGF23 resulteert niet enkel in fosfaturie, maar heeft ook een inhiberende werking op calcitriol en PTH, 2 calciotrope hormonen. Om te vermijden dat deze toestand zou resulteren in hypocalcemie, heeft hypocalcemie een inhiberend effect op de productie van FGF-23. PTH en FGF23 resulteren beiden in fosfaturie, echter ze hebben een tegengesteld effect op de secretie van calcitriol. PTH leidt zoals gekend tot secretie van calcitriol, waar FGF23 de secretie van calcitriol inhibeert. [5][6]

Het fosfaatmetabolisme vormt een complex gegeven, zoals weergegeven in figuur 1.

2) Wat is het klinisch nut van de FGF23 bepaling?

FGF23 als biomarker van een verstoord fosfaatmetabolisme

Hyperfosfatemie en hypofosfatemie zijn de stoornissen die het gevolg zijn van een afwijkend fosfaatmetabolisme. Hyperfosfatemie is meest prevalent en komt voor bij chronische nierinsufficiëntie door fosfaatretentie secundair aan een gedaalde nierfunctie. [11]

Hypofosfatemie kan worden veroorzaakt door een verminderde absorptie van fosfaat ter hoogte van de darm, een verhoogde urinaire excretie of een redistributie van extracellulair fosfaat naar het intracellulaire milieu. Een aantal prevalentie aandoeningen worden opgenomen in de differentieel diagnose van hypofosfatemie waaronder vitamine D deficiëntie en primaire en secundaire hyperparathyroïdie. Het resultaat van een uitgebreid routine labo met bepaling van parameters als calcium, fosfaat, PTH en 25-hydroxyvitamine D is sterk richtinggevend voor het antwoord op de klinische vraagstelling. [11]

Echter een cluster van zeldzame aandoeningen worden gekenmerkt door een hypofosfatemie in combinatie met een excess FGF23 en een verlaagd of normaal 25-OH-vitamine D. Het betreft hier hereditaire hypofosfatemische rachitis (X-gebonden, autosomaal dominante en autosomaal recessieve vorm) en tumorgeïnduceerde osteomalacie. Elk van deze aandoeningen resulteren in eenzelfde klinisch beeld van rachitis met als belangrijkste symptomen groeivertraging en standafwijkingen van de gewichtsdragende lange beenderen en osteomalacie met symptomen van spierzwakte en botpijn. Deze aandoeningen vormen de belangrijkste indicatie voor de bepaling van FGF23 in de klinische setting. [2][6]

X-gebonden hypofosfatemische rachitis is de meest prevalentie van deze erfelijke aandoeningen met een prevalentie van 1:20 000 geboortes. Inactiverende mutaties van het PHEX gen (Phosphate-regulating endopeptidase op het X chromosoom) dat codeert voor een

membraangebonden endopeptidase dat hoofdzakelijk tot expressie komt in bot, resulteert via een omgekeerd mechanisme in een excess FGF23 productie. In de zeldzamere aandoening ADHR wordt het gen dat codeert voor FGF23 door een mutatie getroffen, wat resulteert in een eiwit dat resistent is voor degradatie. Hier is de bepaling van intact FGF23 wellicht het meest aangewezen. Dit leidt opnieuw tot excess FGF23. Bij de autosomaal recessieve vorm van hypofosfatemische rachitis worden de genen *DMP1*, *DMP1* gene, *ENPP1* gene, *ENPP1* gene getroffen, het is echter niet duidelijk hoe dit resulteert in een excess FGF23. [1][2]

Een andere reeds bestaande indicatie voor de bepaling van FGF23 is TIO (Tumor-induced osteomalacia). Dit is een paraneoplastisch syndroom dat optreedt bij kleine, traaggroeiende, meestal goedaardige mesenchymale tumoren van het mixed connective tissue type met een grote expressie van FGF23. Veneuze bloedname kan ook helpend zijn in de localisatie van de tumor. Chirurgische verwijdering van de oorzakelijke tumor leidt tot normalisatie van FGF23 plasma concentraties en genezing van de patiënt. Het is een verworven aandoening met dezelfde biochemische en klinische kenmerken als de voorgaande erfelijke aandoeningen. Deze aandoening kan optreden in alle leeftijdscategorieën en wordt vaak lang miskend. [2]

FGF23 als biomarker bij cardiorenale aandoeningen

Chronische nierinsufficiëntie is een zeer prevalentie aandoening die 5-10% van de bevolking treft. Deze aandoening gaat gepaard met een afwijkend mineraalmetabolisme. De gedaalde nierfunctie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie resulteren in fosfaatretentie, wat leidt tot een verhoogde complexatie en een gedaald vrij geïoniseerd serum calcium. Omdat de vorming van actief D-hormoon en de stimulatie van tubulaire reabsorptie suboptimaal verlopen, zal de werking van PTH het sterkst voelbaar zijn onder de vorm van botresorptie. Dit resulteert in botdemineralisatie en pathologische fracturen. Dit syndroom is gekend onder de term 'CKD-MBD' (chronic kidney disease – mineral bone disease of osteorenale dystrofie). [1][4]

Toenemende fosfaatbelasting in het verloop van chronische nierinsufficiëntie leidt tot steeds hogere FGF23 plasma concentraties. Deze fysiologische respons heeft initieel een gunstig effect aangezien de fosfaathomeostase hersteld wordt. Echter in de literatuur worden hypothesen onderzocht die stellen dat chronische blootstelling aan extreem hoge FGF23 concentraties schadelijke gevolgen heeft voor het cardiovasculair systeem. Het is duidelijk dat FGF23 via een klotho-onafhankelijke signaaltransductie hypertrofie van cardiomyocyten induceert en zo mogelijks bijdraagt tot het ontstaan van linker ventrikel hypertrofie. Verhoogde FGF23 levels induceren mogelijks arteriële stijfheid door verminderde endotheelfunctie. Mogelijks vormt FGF23 de verklaring voor de cardiovasculaire oversterfte bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na correctie voor de gekende risicofactoren zoals arteriële hypertensie, diabetes en roken. Deze 'missing link' vormt dan ook een belangrijk onderzoekselement in de vakgebieden cardiologie en nefrologie. [4][5]

De bepaling van FGF23 vormt mogelijks een meerwaarde in de diagnostiek en risicopredictie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. [4]

FGF23 is een prognostische factor voor versnelde achteruitgang van de nierfunctie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Immers, de stijging van FGF23 is de eerste biochemische verandering die met detecteerbare amplitudo optreedt in het verloop van chronische nierinsufficiëntie, alvorens stijging van PTH en fosfaat optreden bij dalende GFR. Mogelijks kunnen therapeutische maatregelen worden geïmplementeerd alvorens een kritisch verlies van nefronen optreedt. [4][10]

Verder wordt een duidelijke positieve associatie gerapporteerd tussen gestegen FGF23 plasma concentraties en (cardiovasculaire) mortaliteit bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Het belang van FGF23 als predictor voor inferieure cardiovasculaire outcome in deze

populatie wordt onderzocht. Ook in de prospectieve meta-analyse van Amarnath et al wordt eenzelfde sterke associatie geobserveerd. Echter bij toetsing van deze associatie aan de Bradford-Hill criteria blijkt een causaal verband weinig waarschijnlijk. De associatie is enerzijds specifiek, omdat een associatie van eenzelfde grootteorde wordt aangetroffen tussen verhoogde FGF23 en niet-cardiovasculaire mortaliteit. Anderzijds blijft ook een dosis-respons curve uit, omdat een stijging van FGF23 niet resulteren in een stijging van gelijke grootteorde in cardiovasculaire mortaliteit. [3][4][5]

Verhoogde FGF23 plasmaconcentraties worden eveneens geassocieerd aan ziekteprogressie en inferieure outcome bij patiënten met hartfalen. Volgens de EPIC-Germany case cohort studie resulteert blootstelling aan verhoogde FGF23 plasmaconcentraties het risico op acuut myocardinfarct, na normalisatie voor andere cardiovasculaire risicofactoren. De hypothese luidt dat FGF23 via een klotho-onafhankelijke signaaltransductie hypertrofie van cardiomyocyten induceert en zo mogelijks bijdraagt tot het ontstaan van linker ventrikel hypertrofie resulterend in hartfalen. Verder onderzoek is nodig. [4][9]

FGF23 wordt vandaag niet alleen geopperd als prognostische biomarker bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en hartfalen, maar eveneens als een potentieel therapeutisch aangrijpingspunt. De hypothese luidt dat therapeutische verlaging van FGF23 resulteert in een reductie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Vandaag zijn er onvoldoende argumenten die een dergelijke causale relatie ondersteunen. Hiervoor is prospectief gerandomiseerd onderzoek nodig. [4]

3) Welke analytische uitdagingen kent de FGF23 bepaling?

Synthese en degradatie

FGF23 is een polypeptide bestaande uit 251 aminozuren dat na afsplitsing van een signaalpeptide in de circulatie terecht komt. Hier ondergaat het O-glycosylatie ter preventie van enzymatische degradatie. FGF-23 heeft een kort halfleven door snelle renale klaring en enzymatische splitsing. Enzymatische splitsing van intact FGF23 (iFGF23) resulteert in een N-terminaal en C-terminaal deel (cFGF-23) zonder biologische activiteit. Mogelijks treedt competitie op tussen iFGF23 en cFGF23 ter hoogte van de receptoren, waardoor cFGF een indirect biologisch effect heeft. [7][11]

FGF23 assays

FGF23 kan gemeten worden door middel van immunoassays die enkel het intacte molecuul meten ofwel de combinatie van intacte molecuul en C-terminale fragmenten meten. Bepaling van het intacte iFGF23 vereist gelijktijdige herkenning van epitopen door antilichamen langs weerszijden van de splitsing. Bepaling van cFGF23 vereist herkenning door antilichamen van epitopen aan het C-terminaal deel van FGF23 en vormt dus een samengestelde bepaling, die zowel cFGF23 als iFGF23 meet. [11]

cFGF-23 assay en analytische performantie

Immunotopics Inc. is de enige commercieel beschikbare immunoassay die de bepaling van cFGF-23 mogelijk maakt. De assay kent een goede analytische performantie en een goed discriminerend vermogen tussen fysiologische en pathologische FGF-23 concentraties. [4]

iFGF-23 assays en analytische performantie

Drie 'two-sites' ELISA's werden ontwikkeld voor de bepaling van intact FGF-23 (Immunotopics Inc, Kainos Laboratories Inc. en Millipore Corporation). Er zijn grote verschillen in analytische performantie. Dit leidt tot een zwakke onderlinge correlatie, te

wijten aan verschillen in kalibratie. Er is nood aan standaardisatie en de ontwikkeling van een inwendige standaard vormt hierbij het hulpmiddel bij uitstek. Door het gebrek aan harmonisatie kan de FGF-23 bepaling enkel in research setting worden toegepast en nog niet voor klinische doeleinden. [4][5]

Ontwikkeling van geautomatiseerde chemiluminescentie assays bevorderen de analytische prestatie van de FGF23 bepaling. Recent werd door DiaSorin een geautomatiseerde iFGF-23 immunochemiluminescentie sandwich immunoassay ontwikkeld. Bijkomend voordeel is dat die kan gerund worden op een platform waar ook de andere parameters van het mineraalmetabolisme op kunnen worden gerund. Dit reduceert de kosten en verbetert de turn-around-time van deze parameter. [4][5]

Pre-analytische fase

Er werd aangetoond dat FGF-23 stabiel is in EDTA plasma dan in serum. Er kon geen verschil in FGF-23 concentraties worden aangetoond in plasma afgenomen in EDTA tubes en plasma afgenomen in tubes gecoat met protease inhibitor. Dit toont aan dat geen onmiddellijke proteolyse optreedt vlak na bloedafname. Verschillende studies geven aan dat uitstel van centrifugatie aanleiding geeft tot meting van lagere intact FGF23 concentraties in vergelijking met onmiddellijke centrifugatie. Uitstel van meting ten opzichte van onmiddellijke meting leverde geen lagere FGF-23 concentraties bij stalen die onmiddellijk werden gecentrifugeerd. Echter herhaalde ontdooiingscycli leiden mogelijks wel een daling van FGF-23 plasma concentraties. [7]

Aangezien inname van fosfaat via de voeding de productie van iFGF-23 stimuleert, is een nuchtere ochtendstaalname het meest aangewezen. Diurne variatie van iFGF23 noodzaakt seriële bloednames. [7]

Voor de bepaling van FGF23 wordt best nuchter ochtendEDTA-plasma afgenomen dat onmiddellijk gecentrifugeerd wordt. [4][5][7]

4) Geniet de bepaling van cFGF23 of iFGF23 de voorkeur?

Vergelijking van de beide assays wordt bemoeilijkt door een gebrek aan standaardisatie en een verschil in uitkomstmaten en referentiewaarden. [4][5]

De bepaling van cFGF-23 kent een superieure analytische imprecisie, een lage intra-individuele variatie maar een hoge interindividuele variatie, wat leidt tot een gebrek aan sensitiviteit wanneer referentiewaarden op populatieniveau worden gehanteerd. Bovendien is het metabole pad nog niet volledig opgehelderd wat maakt dat het biologisch correlaat van deze samengestelde parameter niet helemaal duidelijk is. Er kan niet worden uitgesloten dat er ergens sprake is van een competitieprincipe ter hoogte van de receptoren, waardoor de bepaling van cFGF zich anders verhoudt tot iFGF dan wanneer de cleaving leidt tot een 1-1 relatie. [4]

Intact FGF23 kent een belangrijke diurne variatie met een piek in de ochtend en een dal in de avond. Dit verklaart grote intra-individuele verschillen in concentraties. Dit noodzaakt seriële bloednames om een goed overzicht te krijgen van het concentratieprofiel. Intuïtief weerspiegelt meting van iFGF-23 ook het best zijn biologisch correlaat. Echter wanneer mutaties optreden die FGF23 resistent maken aan enzymatische degradatie, geniet deze assay de voorkeur. [4][5]

Vandaag kent cFGF23 assay een superieure analytische performantie, wat ook de pré-analytische fase vereenvoudigt. Echter in geval van genetische aandoeningen gekenmerkt door mutaties die het FGF23 peptide resistent maken aan enzymatische degradatie, wordt geopteerd voor de intact FGF23 assay. Het is nog niet duidelijk naar welke assay de voorkeur uitgaat voor de cardiorenale indicaties van FGF23 bepaling. [4]

5) Wat is het kostenplaatje van de FGF23bepaling?

In UZ Leuven wordt gebruik gemaakt van een human FGF23 (C-term) ELISA kit van de firma Immunotopics. Het betreft hier een tweede generatie immunoassay. De prijs van de kit voor 96 testen bedraagt €800,00 inclusief btw. Sinds het begin van dit jaar werden maandelijks nul tot 6 stalen gerund. Bij elke run worden een kalibrator en twee controles geïncludeerd. Indien 6 stalen worden gerund, moeten dus 9 testen worden ingezet. In de maand met 6 stalen bedraagt de kostprijs van de reagentia voor deze analyse €75. Met Verrekening van de personeelskost bedraagt de maximale kostprijs van deze analyse dit jaar €225.

To do/ACTIONS

1) Blijvende literatuurstudie: causaal verband tussen FGF23 en inferieure outcome