

FGF 23: Klinische en analytische aspecten

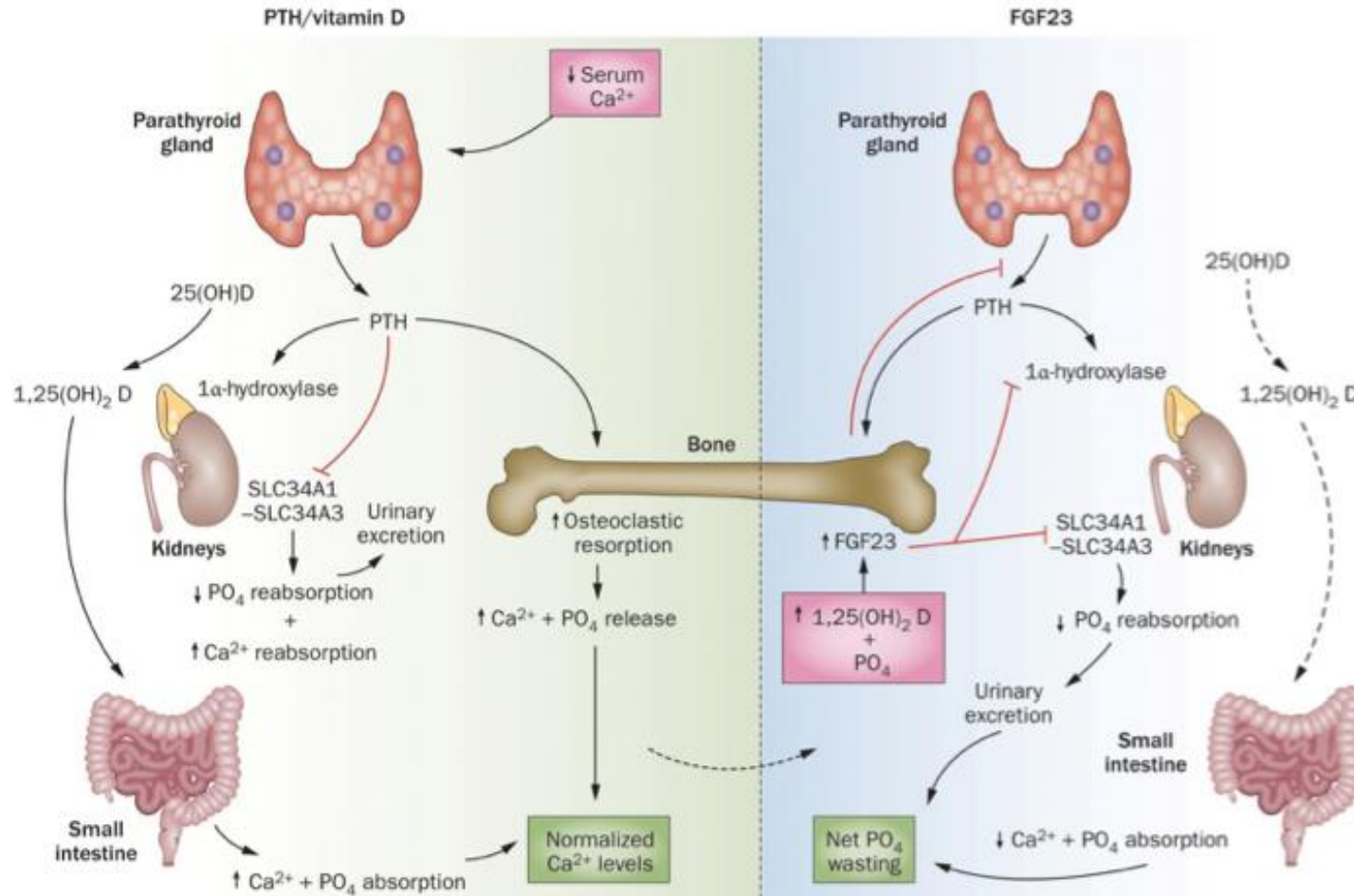
Marie Coessens
Supervisor: Dr. Jaak Billen



Inleiding

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

Wat is de fysiologische rol van FGF23?



Wat is de fysiologische rol van FGF23?

Induceert fosfaturie door verminderde expressie van:

- Natriumafhankelijke fosfaattransporter 2a (NaPi-2a)
- Elektroneutrale fosfaattransporter 2c (NaPi-2c)

Vermindert synthese van calcitriol door:

- inhibitie van het 25-hydroxyvitamine D 1- α -hydroxylase
- stimulatie van 1,25-dihydroxyvitamine D 24-hydroxylase

Wat is het klinisch nut van de FGF23 bepaling?

Hypofosfatemische rachitis

- Diagnose

Tumorgeïnduceerde osteomalacie

- Diagnose
- Localisatie tumor
- Monitoring

Familiale tumorale calcinosis

- Diagnose

Chronische nierinsufficiëntie

- Predictor van inferieure outcome
- Therapeutisch aangrijpingspunt?

Hartfalen

- Predictor van inferieure outcome
- Therapeutisch aangrijpingspunt?

Wat is het klinisch nut van de FGF23 bepaling?

Verstoord fosfaatmetabolisme

Upregulatie van FGF23

Hypofosfatemische rachitis (diagnose)

- X-gebonden (PHEX)
- Autosomaal dominant (FGF23)

Tumorgeïnduceerde osteomalacie (diagnose, monitoring, localisatie)

- Paraneoplastisch fenomeen bij mesenchymale tumor met ectopische FGF23 secretie
- Chirurgische resectie leidt tot normalisatie van FGF23 levels

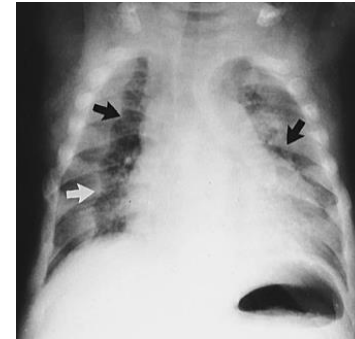
Downregulatie van FGF23

Familiale tumorale calcinosis (diagnose)

- Aandoening gekenmerkt door hyperfosfatemie resulterend in calcificaties van weke delen

Rachitis en osteomalacie

- Verminderde botmineralisatie
- Ca, Pi, PTH
- Primaire calciumdeficiëntie veel prevalenter dan primair fosfaatdeficiëntie
- Indicatie FGF23 bepaling: Hypofosfatemie en normaal 25-OH-vitamine D



Wat is het klinisch nut van de FGF23 bepaling?

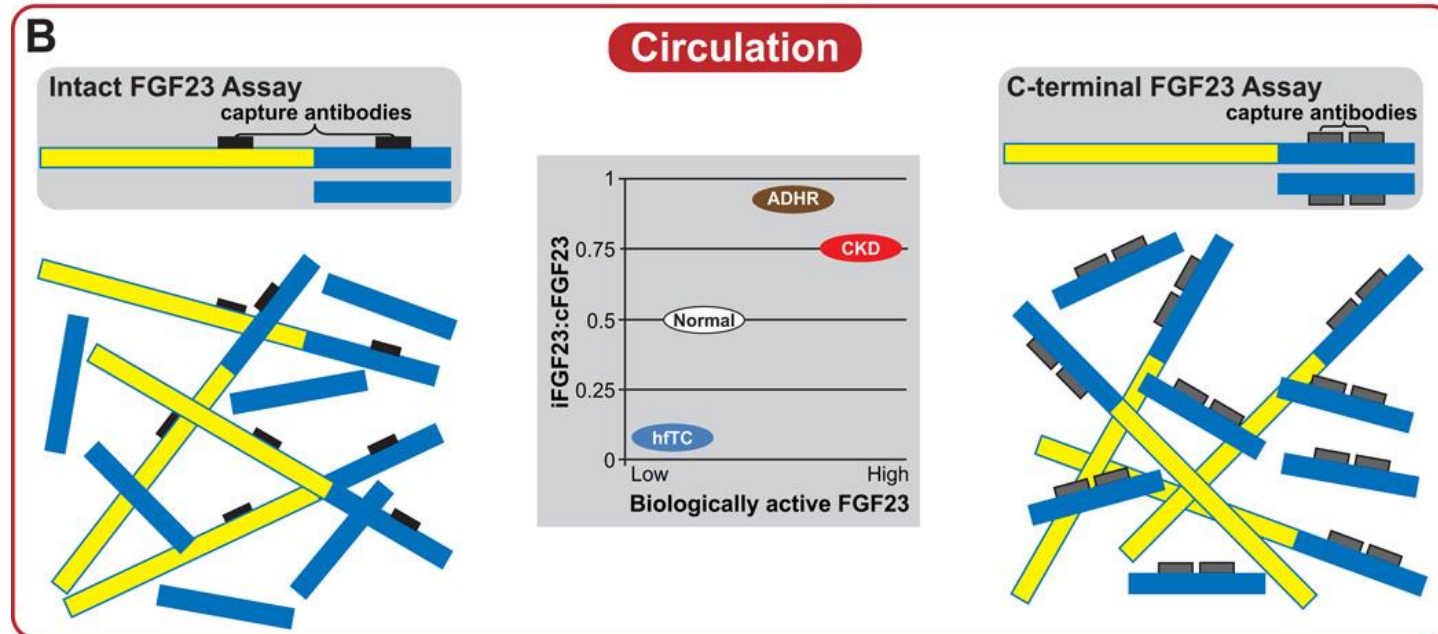
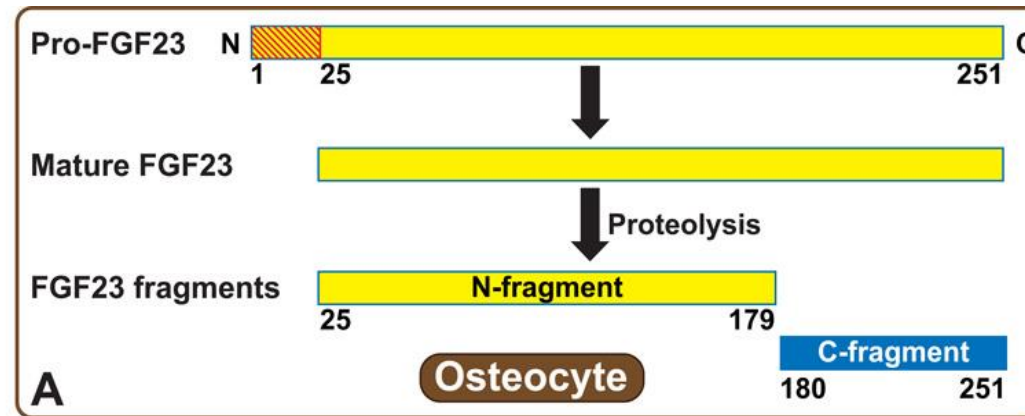
Chronische nierinsufficiëntie

- Predictor van ziekteprogressie
- Predictor van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit
- Therapeutisch aangrijpingspunt?

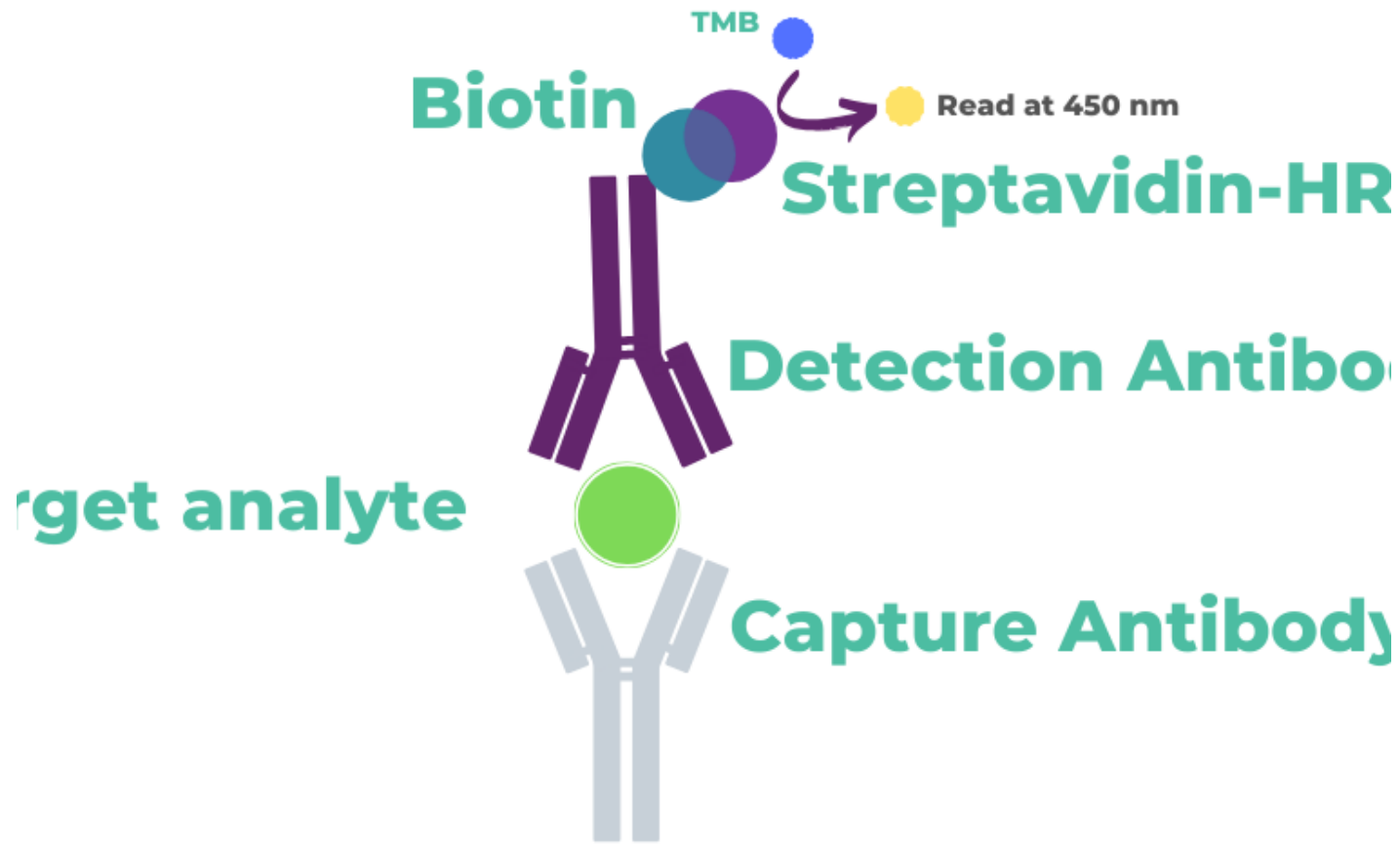
Hartfalen

- Predictor van inferieure outcome
- Therapeutisch aangrijpingspunt?

Welke analytische uitdagingen kent de FGF23 bepaling?



cFGF23 ELISA



- Tweedegeneratie sandwich immunoassay
- Streptavidin coated well
- Biotine conjugated goat polyclonal antibody
- HRP conjugated polyclonal antibody
- Spectrofotometrische meetprincipe

cFGF23 assay: analytische performantie

Bron	CV intra (%)	CV inter (%)	Meetbereik (RU/mL)	Lineariteit
1	<5	<7,3		Serial dilution samples paralellism to the standard curve
2	8,3	28,9		
3	2,2-4,4	9,0-16,0		
4	1,4-2,4	2,4-4,7	15-1500	100 % recovery for dilutions up to 10%
5	2,3	1,5		

iFGF23: analytische performantie

Assay	CV intrarun (%)	CV interrun (%)	Meetbereik	Matrix	Lineariteit
Immunotopics	2,6-4,4	6,1-6,5	6-650	EDTA plasma	>100% and increased with dilutions of 60% and more
	3-5,7	22-61		EDTA plasma	
	4,4	5,4			
Kainos	Automated wash: 11-43 Manual wash: 5,3-9,7	Manual wash only: 5,7 - 14	3-800	Serum and EDTA plasma	100%
	2,0-3,0	2,1-3,8		Serum	
	1,98	3,5			
Millipore	7,8-11,2	2,4-11,3	9,9-2400	Serum and EDTA plasma	

iFGF23: analytische performantie

- Verschillen in epitopen en antilichamen
- verschillen in precisie, meetbereik, lineariteit
- Verschillen in matrix
- DiaSorin: geautomatiseerde immunochemiluminescentie iFGF23 assay op multianalyzer platform (CV_{intra} : 1,04-2,86%; CV_{inter} 4,01 – 6,3%)
- Zwakke analytische correlatie tussen assays door verschillen in kalibratie
- Zwakke analytische correlatie tussen cFGF23 (RU/mL) en iFGF23 assays (pg/mL)
- Toekomstige noden
 - Standaardisatie
 - Externe kwaliteitscontrole
 - Referentiewaarden

Welke assay geniet de voorkeur?

iFGF23 assay

Inferieure analytische performantie
Diurne variatie
(hoge intraindividuele variatie)
Biologisch actief
ADHR

cFGF23 assay

Superieure analytische performantie
Stabiel concentratiedagprofiel
Biologisch correlaat?

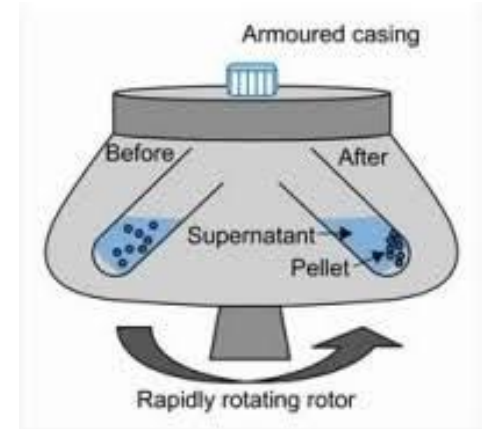
Pré-analytische fase



NUCHTER



EDTA PLASMA



ONMIDDELLIJKE
CENTRIFUGATIE

Wat is het kostenplaatje van de FGF23 bepaling?

- Materiaalkost
 - Human C-Term FGF23 ELISA Kit Immunotopics
 - 96 wells
 - €800
- Maandelijks 0 tot 6 aanvragen
- Nomenclatuurregels RIZIV: B700
 - Vergoeding per aanvraag: €21,70
- Diagnoseregels 98:
 - terugbetaling indien aanvraag:
 - Door specialist in interne geneeskunde
 - Éénmaal per jaar
 - Bij gestoord serum fosfaat
- Vergoeding RIZIV net niet kostendekkend voor materiaalkost

Besluit FGF23

Indicatie 1: Zeldzame stoornissen van fosfaatmetabolisme

- XLH, ADHR, TIO, HFTC
- hypofosfatemie EN verlaagd of normaal 25-OH-vitamine D
- beschikbaar in derdelijnssetting
 - UZ Leuven: cFGF23 assay
 - ADHR: iFGF23

Indicatie 2: chronische nierinsufficiëntie en hartfalen

- Predictor van inferieure outcome
- Therapeutische target
 - Onvoldoende argumenten voor causaal verband
 - (Nog) niet beschikbaar in routine klinische setting

Toekomstige noden:

- Ontwikkeling van standaard voor harmonisatie tussen assays
- Cardiorenale indicaties: Prospectief gerandomiseerd onderzoek

Bronnen

- Kádár K. Disorders of Ca/phosphate homeostasis: Hyper- and hypocalcemia and the osteoporosis. 2016. <https://semmelweis.hu>, geconsulteerd op 17-05-2020.
- Wolf M, White KE. Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage: iron deficiency, rickets, and kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2014; 4: 411-219.
- Zie CAT-tekst
- Kenneth B. Jonsson, Richard Zahradnik, Tobias Larsson, et al., Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia, *N. Engl. J. Med.* 348 (2003) 1656–1663.
- Edward R. Smith, Michael M. Cai, Lawrence P. McMahon, et al., Biological variability of plasma intact and C-term FGF23 measurement, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97 (2012) 3357–3365.
- Annemieke C. Heijboer, Marieke Levitus, Marc G. Vervloet, et al., Determination of fibroblast growth factor, *Ann. Clin. Biochem.* 46 (2009) 338–340.
- Javier Donate-Correa, Mercedes Muros de Fuentes, Carmen Mora-Fernandez, et al., Pathophysiological implications of fibroblast growth Factor-23 and Klotho and their potential role as clinical biomarkers, *Clin. Chem.* 60 (2014) 933–940.
- D. El-Maouche, C.E. Dumitrescu, P. Andreopoulou, et al., Stability and degradation of fibroblast growth factor 23 (FGF23): the effect of time and temperature and assay type, *Osteoporos. Int.* 27 (2016) 2345–2353.