

IDEXX FGF-23: ein neuer Parameter für das Management der chronischen Nierenerkrankung bei Katzen

Einführung und Hintergrund

Die chronische Nierenerkrankung (CNE) betrifft mit zunehmendem Alter immer mehr Katzen mit einem Anteil von 0,1 % bei Katzen unter 9 Jahren, zwischen 30 % und 40 % bei Katzen über 10 Jahren und bis zu 80 % bei Katzen über 15 Jahren.¹⁻³ Die CNE führt in der älteren Katzenpopulation zu erheblicher Morbidität und Mortalität.⁴ Die Nieren spielen eine wichtige Rolle bei der Phosphathomöostase. Mit der Entwicklung einer CNE und der Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) steigt die Phosphatkonzentration, was zu einem Ungleichgewicht in der Phosphat-Kalzium-Homöostase führt.⁵ Diese sogenannte Chronic Kidney Disease – Metabolic Bone Disease (CKD-MBD) beschreibt ein komplexes Syndrom, an dem der Fibroblastenwachstumsfaktor 23 (FGF-23), das Parathormon (PTH), 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ (Calcitriol), Kalzium und Phosphat beteiligt sind (Abbildung 1).⁶ CKD-MBD führt bei den meisten Patienten zu chronisch erhöhten FGF-23-Konzentrationen. Sowohl in der human- als auch in der veterinärmedizinischen Literatur gibt es starke klinische Hinweise darauf, dass FGF-23 Störungen des Mineralstoffwechsels und einen erhöhten Phosphatstoffwechsel (CKD-MBD) früher anzeigt als die Phosphatkonzentration im Serum, weshalb er beim Management von Katzen mit CNE hilfreich ist.⁷⁻¹⁰

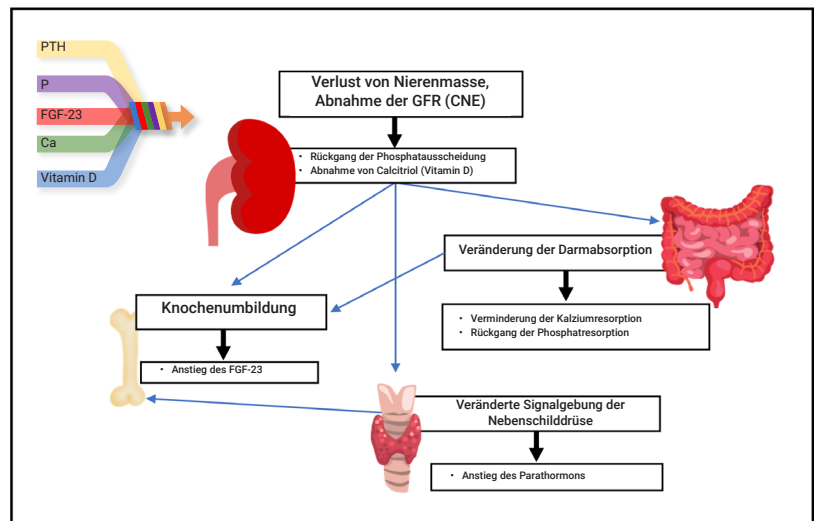


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der FGF-23-Physiologie bei CNE. Die Abnahme der GFR führt zu einem Rückgang der Phosphatausscheidung und der Calcitriolproduktion, was wiederum eine Knochenumbildung und einen Anstieg des zirkulierenden FGF-23 zur Folge hat. Ein Ungleichgewicht der Mineralien Kalzium und Phosphat verändert den Darmstoffwechsel und die Rückresorption von Mineralstoffen, wodurch die metabolische Knochenerkrankung weiter begünstigt wird. Aufgrund der verminderten Kalziumabsorption kommt es schließlich zu einem sekundären Anstieg von PTH, der zu einem sekundären renalen Hyperparathyreoidismus führt.

Der IDEXX FGF-23-Test kann bei Katzen mit CNE der IRIS*-Stadien 1 und 2 eingesetzt werden, um die Notwendigkeit einer gezielten Therapie einzuschätzen, beispielsweise einer Ernährungsumstellung zur Reduzierung der Phosphataufnahme oder Fütterung eines Phosphatbinders. Derzeit gibt es keinen Goldstandard für die Messung von FGF-23. Zu den veröffentlichten Assays für FGF-23 gehören Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISA), die entweder das C-terminale Fragment von FGF-23 oder den intakten FGF-23 messen. Der IDEXX FGF-23-Test misst den intakten FGF-23, was bei Katzen mit höherer Genauigkeit verbunden ist.¹¹ Dieser Test wurde in Publikationen und von IDEXX für die Anwendung bei Katzen validiert.^{7,9,16}

Methoden und Ergebnisse

Mit dem IDEXX FGF-23 Test wird FGF-23 mittels eines Sandwich-ELISA gemessen. Der Test wurde anhand von Katzenserum validiert, wobei Präzision, Genauigkeit, potenzielle Störfaktoren in der Probe und die Probenstabilität untersucht wurden.

Mittelwert FGF-23 (pg/ml)	% VarK	n	Mittelwert FGF-23 (pg/ml)	% VarK	n
Charge A			Charge B		
58	45	72	45	65	60
218	10	72	221	16	72
539	8	72	514	9	72
688	7	72	687	11	72
1345	8	72	1399	12	72
1056	10	72	1048	15	72

Tabelle 1: % Variationskoeffizient (VarK) für zwei Chargen zur Beurteilung der Präzision der Messung von FGF-23 im klinischen Bereich.

Präzision

Die Präzision wurde entweder anhand von Serumproben von Katzen mit nativem FGF-23 oder anhand eines mit rekombinantem humanem FGF-23 versetzten Kalibrierungspuffers gemessen. Die Serumproben wurden 5-fach in Kalibrierungspuffer verdünnt und FGF-23 wurde über zwei Kitchargen (A und B) von zwei Anwendern über 3 Tage hinweg gemessen, um die Präzision zu bestimmen (Tabelle 1). Der Test wies eine gute Präzision (< 15 % CV) bei Konzentrationen von 300 pg/ml (Bestimmungsgrenze/LOQ) und höher auf (Tabelle 1).

Genauigkeit

Die Genauigkeit wurde über den gesamten Bereich der erwarteten FGF-23-Konzentrationen im Serum von Katzen gemessen. Da es keinen Goldstandard für die Bestimmung von FGF-23 gibt, mit dem die gemessene FGF-23-Konzentration verglichen werden kann, wurde die Genauigkeit durch den Vergleich der tatsächlichen FGF-23-Konzentration mit der erwarteten FGF-23-Konzentration ermittelt. Serumproben von Katzen mit unterschiedlichen erwarteten FGF-23-Konzentrationen wurden durch das Mischen von Serumproben mit hohen oder niedrigen FGF-23-Konzentrationen in unterschiedlichen Verhältnissen erzeugt. FGF-23 wurde 8 Mal bei jeder erwarteten Konzentration gemessen. Mittels linearer Regression wurde die mittlere korrigierte FGF-23-Konzentration für alle Wiederholungen mit der erwarteten Konzentration verglichen. Über den erwarteten biologischen Bereich bestand eine gute Linearität der Verdünnung (Steigung = 1,07, Korrelationskoeffizient (r^2) = 0,99) (Abbildung 2).

Um die Wiederfindungsrate zu berechnen, wurden die Mittelwerte der einzelnen Verdünnungen mit den erwarteten Werten verglichen. Sie war bei allen Proben mit erwarteten FGF-23-Konzentrationen von > 235 pg/ml (untere Bestimmungsgrenze 300 pg/ml) akzeptabel ($\pm 20\%$) (Tabelle 2).

Interferenzen

Das Potential für eine Interferenz durch Hämolyse, Lipämie und Ikterus wurde mit nativen Humanserumproben untersucht. Es wurden fünf Konzentrationen von jeder Substanz getestet (0–500 mg/dl Hämoglobin für Hämolyse, 0–3000 FTU Intralipid für Lipämie und 0–50 mg/dl Bilirubin für Ikterus). In den getesteten Konzentrationen wurden keine klinisch relevanten Interferenzen durch Hämolyse, Lipämie oder Ikterus festgestellt.

Probenstabilität

Die Stabilität von FGF-23 im Serum von Katzen wurde in Proben gemessen, die 14 Tage lang bei 4 °C gelagert wurden. Sechs Serumproben von Katzen wurden aliquotiert und bei -80 °C eingefroren (Tag 0) bzw. bei 4 °C für 14 Tage gelagert (Tag 14). FGF-23 wurde parallel bei beiden Aliquoten in unverdünnten Serumproben gemessen, wobei die Proben 2 und 5 unterhalb der Bestimmungsgrenze lagen. Eine 14-tägige Lagerung bei 4 °C verringerte die Wiederfindungsrate von FGF-23 nicht (Tabelle 3).

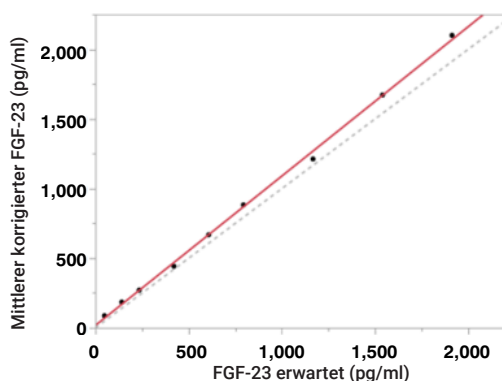


Abbildung 2: Die Regressionskurve veranschaulicht die Beziehung zwischen der mittleren korrigierten FGF-23-Konzentration, die in 8 Wiederholungen gemessen wurde, und der erwarteten FGF-23-Konzentration.

Probennummer	Probe Prozent	n Reihen	Mittelwert	FGF-23 erwartet (pg/ml)	Erwartete Wiederfindungsrate
1	0	8	87	48	182 %
2	0,05	8	186	141	131 %
3	0,1	8	271	235	116 %
4	0,2	8	443	421	105 %
5	0,3	8	668	608	110 %
6	0,4	8	883	794	111 %
7	0,6	8	1212	1167	104 %
8	0,8	8	1671	1540	109 %
9	1	8	2100	1913	110 %

Tabelle 2: Wiederfindungsrate von FGF-23 bei verschiedenen erwarteten Konzentrationen.

Probennummer	FGF-23 (pg/ml)		Wiederfindungsrate
	Tag 0	Tag 14	Tag 14
1	128	131	100 %
2	30	48	157 %
3	86	90	104 %
4	196	188	96 %
5	45	76	169 %
6	157	160	102 %

Tabelle 3: Wiederfindungsrate von FGF-23 in sechs unverdünnten Katzenserumproben, die 14 Tage lang bei 4 °C gelagert wurden.

Beurteilte Kriterien	Bewertung		
	Klinisch gesund (keine CNE)	CNE im IRIS-Stadium 1	CNE im IRIS-Stadium 2
SDMA (µg/dl)	≤ 14	15–18	> 19
Kreatinin (mg/dl)	< 2,3 (< 203 µmol/l) [†]	< 1,6 (< 140 µmol/l) [†]	1,6–2,8 (140–250 µmol/l) [†]
Spezifisches Harngewicht	> 1,035	≤ 1,035	≤ 1,035
Sonstige Kriterien	Klinische Untersuchung unauffällig, > 1 Jahr alt, vorberichtlich keine Harnwegsinfektion oder schwere Erkrankung innerhalb der letzten 6 Monate vor der Untersuchung; normale Laborwerte (großes Blutbild, klinische Chemie, Urinanalyse und UPC); normale Ernährung	Keine klinische Untersuchung oder Anamnese vorhanden; > 1 Jahr alt, keine schwere Erkrankung; kein Hinweis auf eine Entzündung in den Laborbefunden (großes Blutbild, klinische Chemie, Urinanalyse)	Keine körperliche Untersuchung oder Anamnese vorhanden; > 1 Jahr alt, keine schwere Erkrankung; kein Hinweis auf eine Entzündung in den Laborbefunden (großes Blutbild, klinische Chemie, Urinanalyse)

Tabelle 4: Beschreibung der IRIS-Leitlinien zur Einstufung einer CNE, die zur Bestimmung der Ein- und Ausschlusskriterien für Proben von klinisch gesunden Katzen und Katzen mit CNE verwendet wurden, um die FGF-23-Konzentrationen zu bestimmen.

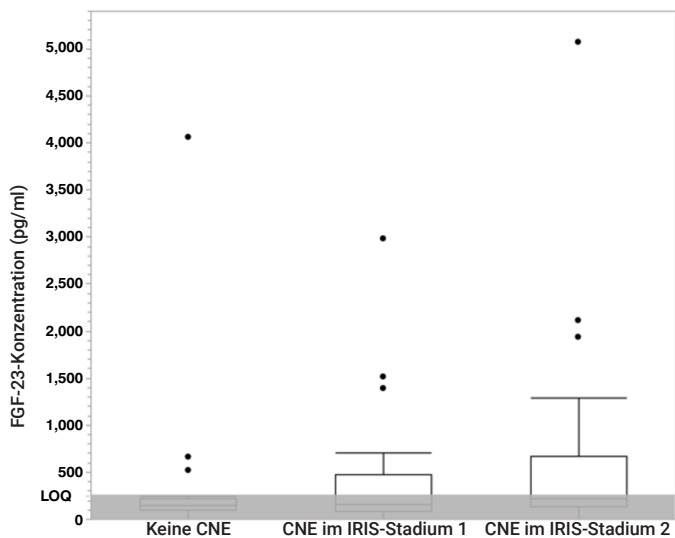


Abbildung 3: Das Diagramm zeigt die Verteilung der FGF-23-Werte bei Katzen ohne CNE, mit CNE im IRIS-Stadium 1 und mit CNE im IRIS-Stadium 2. Die Mittellinie stellt den Mittelwert dar, die Ränder der Box die 25. und 75. Perzentile, die Balken die 95%-Konfidenzintervalle und die Punkte die Ausreißer. Die FGF-23-Konzentrationen stiegen mit höherem CNE-IRIS-Stadium, es gab jedoch eine Überschneidung zwischen den Gruppen.

FGF-23 bei Katzen mit normaler Nierenfunktion und Katzen mit CNE der IRIS-Stadien 1 und 2

Die Serumproben gesunder Katzen wurden prospektiv in den teilnehmenden Praxen gesammelt. Die Serumproben von Katzen mit CNE wurden im Rahmen von routinemäßigen Einsendungen von Praxen an das Labor von IDEXX entnommen; klinische Informationen waren nicht verfügbar. Die Ergebnisse der klinischen Chemie und Hämatologie wurden von zwei Tierärzten unabhängig voneinander überprüft, um die Ergebnisse zu klassifizieren (Tabelle 4). Katzen, deren Laborbefunde auf eine CNE hinwiesen, wurden dann anhand der IRIS-Leitlinien zur CNE-Einstufung eingestuft. Die Stadieneinteilung wurde festgelegt, indem entweder zwei aufeinanderfolgende SDMA- und Kreatininwerte im Abstand von mindestens 14 Tagen und/oder ein tendenzieller Anstieg von > 0,3 mg/dl (> 45 µmol/l)[†] des Kreatinins und/oder > 5 µg/dl der SDMA-Konzentration im Abstand von mindestens 14 Tagen in die Beurteilung eingeschlossen wurden. Katzen mit Befunden, die auf eine Hyperthyreose, Anämie und/oder ein entzündliches Leukogramm hinwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen; frühere Studien deuten darauf hin, dass diese Komorbiditäten die FGF-23-Konzentration beeinflussen können.^{12,13}

Tendenziell war die Konzentration von FGF-23 bei Katzen mit CNE höher als bei klinisch gesunden Katzen sowie bei Katzen mit CNE im IRIS-Stadium 2 im Vergleich zu CNE im IRIS-Stadium 1 (Abbildung 3).¹⁴ Bei den meisten gesunden Katzen lag der FGF-23 unterhalb der Bestimmungsgrenze. Ein zunehmender Anteil der Katzen mit Laborbefunden entsprechend CNE der IRIS-Stadien 1 und 2 wies FGF-23-Konzentrationen von > 300 pg/ml auf. Es gab deutliche Überschneidungen zwischen den erwarteten FGF-23-Werten bei gesunden Katzen und solchen mit CNE, was mit dem derzeitigen Verständnis von metabolischen Knochenkrankungen übereinstimmt, die nicht mit dem Grad des Anstiegs der Biomarker für die Nierenfunktion bei Katzen mit CNE korreliert sind und einen variablen Krankheitsbeginn aufweisen.

Interpretationsbereiche

Es gibt drei klinische Assaybereiche für den IDEXX FGF-23-Test:

≤ 299 pg/ml	Normal	FGF-23 liegt im erwarteten Bereich für gesunde Katzen. Bei Katzen mit CNE im IRIS-Stadium 1 oder 2 wird empfohlen, den IDEXX FGF-23-Test nach 6–12 Monaten zusammen mit den Biomarkern für die Nierenfunktion zu wiederholen, um ein Fortschreiten der Erkrankung oder eine beginnende Erhöhung des Phosphatstoffwechsels zu erkennen.
300–399 pg/ml	Im Grenzbereich	Dieses Ergebnis ist höher als bei gesunden Katzen und bei den meisten Katzen mit CNE im IRIS-Stadium 1 oder 2 zu erwarten. Bei Katzen mit diagnostizierter CNE wird empfohlen, den IDEXX FGF-23-Test nach 3 bis 6 Monaten zusammen mit den Biomarkern für die Nierenfunktion zu wiederholen, um eine beginnende Erhöhung des Phosphatstoffwechsels zu erkennen. Wenn es der klinische Kontext und/oder andere Befunde an den Nieren nahelegen, sollten gezielte Therapien (z. B. eine Ernährungsumstellung) eingeleitet werden.
≥ 400 pg/ml	Erhöht	Erhöhte Werte deuten auf eine Erhöhung des Phosphatstoffwechsels hin. Eine gezielte Therapie zur Senkung der Phosphatkonzentration sollte zusätzlich zu den bestehenden Therapien der CNE eingeleitet werden.

Ergebnisse, die weniger als 299 pg/ml betragen, werden nicht als einzelne numerische Werte, sondern als < 299 pg/ml angegeben. Werte von 300 pg/ml bis 4000 pg/ml werden als numerische Werte angegeben.

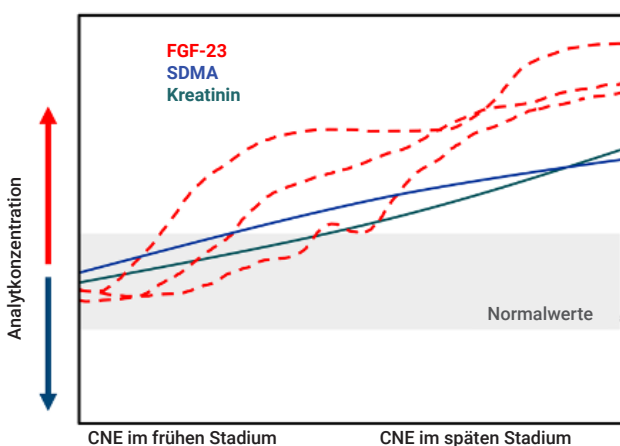


Abbildung 4: Potenzielles Verhalten des FGF-23 im Verhältnis zu herkömmlichen Nierenbiomarkern. Der FGF-23 steht bei CNE im frühen Stadium nicht in einem linearen Verhältnis zu den Nierenbiomarkern, da der Beginn der metabolischen Knochenkrankung variiert.

Anwendung in der klinischen Praxis

Der IDEXX FGF-23-Test dient als ein neuartiger Parameter für das Management von chronischen Nierenerkrankungen. Er wird für die Anwendung bei Katzen empfohlen, bei denen eine CNE im IRIS-Stadium 1 oder 2 diagnostiziert wurde. Obwohl er für die Identifizierung metabolischer Knochenkrankungen im Frühstadium einer Nierenerkrankung sehr wertvoll ist, sollte er nicht zur Diagnose von CNE verwendet werden. Die nichtlineare Beziehung zu den Biomarkern für eine CNE, einschließlich SDMA und Kreatinin (Abbildung 4), ist bei Katzen angesichts der unterschiedlichen Ätiologien der CNE und extrarenaler Einflüsse (Ernährung oder andere Komorbiditäten) zu erwarten. Bei manchen Katzen macht sich die MBD-CKD schon früh im Verlauf der CNE bemerkbar, bei anderen setzt sie erst später ein. Unter 4,6 mg/dl (1,5 mmol/l)[†] spiegelt die Konzentration des Gesamtphosphats den Phosphathaushalt aufgrund zahlreicher kompensatorischer Mechanismen nicht genau wider. Im Gegensatz dazu kann FGF-23 im Frühstadium einer Nierenerkrankung eingesetzt werden, wenn der Gesamtphosphatwert unter 4,6 mg/dl (1,5 mmol/l)[†] liegt, um Katzen zu identifizieren, die vermutlich von einer Phosphatreduktion durch Ernährungsumstellung oder Medikamente profitieren würden.

Daher kann IDEXX FGF-23 für das Management nach einer Diagnose der CNE verwendet werden, um das Ansprechen auf Therapien zur Phosphatreduktion zu überwachen. Ausgehend von bereits veröffentlichter Literatur ist davon auszugehen, dass die FGF-23-Konzentrationen bei einer Phosphatreduktion stabil bleiben oder sinken.^{15–17} Ein Monitoring von FGF-23 wird bei Katzen mit CNE im IRIS-Stadium 1 und 2 empfohlen. Bei Katzen mit anfänglichen FGF-23-Konzentrationen innerhalb des Normal- oder Grenzbereichs sollte der Test alle 6 Monate wiederholt werden. Bei Katzen, die mit einer Phosphatrestriktion behandelt werden, sollten der Test 3 Monate nach Beginn der Behandlung und anschließend alle 6 Monate zusammen mit anderen Biomarkern für die Nierenfunktion für ein langfristiges Monitoring durchgeführt werden.

Zusammenfassung

Der IDEXX FGF-23-Test bietet evidenzbasierte Ergebnisse, die ein Monitoring einer gezielten Therapie für Katzen mit CNE im Frühstadium ermöglichen. Derzeit wird in den IRIS-Leitlinien eine therapeutische Nierendät für Katzen mit CNE im IRIS-Stadium 2 empfohlen, allerdings ist CNE im IRIS-Stadium 2 eine weit gefasste Kategorie (Kreatinin von 1,6–2,8 mg/dl (140–250 µmol/l)[†] und SDMA von 18–25 µg/dl), wobei Katzen mit CNE im IRIS-Stadium 1, die von einer frühzeitigen Ernährungsumstellung profitieren könnten, nicht berücksichtigt werden. CKD-MDB wirkt sich sowohl auf die systemische Gesundheit als auch die Nierengesundheit einer Katze aus, bevor klinische Symptome erkennbar sind. Mit dem IDEXX FGF-23-Test kann der Tierarzt/die Tierärztin sein/ihr klinisches Gespür beweisen, indem er/sie den IDEXX FGF-23-Test mit der klinischen Untersuchung, der Anamnese, den herkömmlichen Biomarkern für die Nierenfunktion (SDMA und Kreatinin) und der Urinanalyse kombiniert. So kann der/die Tierhalter/in zusätzlich bestärkt und motiviert werden, mit Maßnahmen zur Phosphatreduktion zu beginnen, beispielsweise einer Ernährungsumstellung und/oder phosphatbindenden Medikamenten. Durch eine frühzeitige Ernährungsumstellung bei chronischer Nierenerkrankung lässt sich der Gesamtphosphatwert nachweislich senken und die Überlebenszeit von Katzen verbessern.¹⁸

Literatur

1. Conroy M, Brodbelt DC, O'Neill D, Chang YM, Elliott J. Chronic kidney disease in cats attending primary care practice in the UK: a VetCompass study. *Vet Rec.* 2019;184(17):526. doi:10.1136/vr.105100
2. Marino CL, Lascelles BD, Vaden SL, Gruen ME, Marks SL. Prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies. *J Feline Med Surg.* 2014;16(6):465–472. doi:10.1177/1098612X13511446
3. Sparkes AH, Caney S, Chalhoub S, et al. ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. *J Feline Med Surg.* 2016;18(3):219–239. doi:10.1177/1098612X16631234
4. White JD, Malik R, Norris JM. Feline chronic kidney disease: can we move from treatment to prevention? *Vet J.* 2011;190(3):317–322. doi:10.1016/j.tvjl.2010.12.011
5. Slatopolsky E. The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. *Kidney Int Suppl.* 2011;79(121):S3–S8. doi:10.1038/ki.2011.23
6. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69(11):1945–1953. doi:10.1038/sj.ki.5000414
7. Finch NC, Geddes RF, Syme HM, Elliott J. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) concentrations in cats with early nonazotemic chronic kidney disease (CKD) and in healthy geriatric cats. *J Vet Intern Med.* 2013;27(2):227–233. doi:10.1111/jvim.12036
8. Geddes RF, Elliott J, Syme HM. Relationship between plasma fibroblast growth factor-23 concentration and survival time in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2015;29(6):1494–1501. doi:10.1111/jvim.13625
9. Geddes RF, Finch NC, Elliott J, Syme HM. Fibroblast growth factor 23 in feline chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2013;27(2):234–241. doi:10.1111/jvim.12044
10. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2009;76(114):S34–S42. doi:10.1038/ki.2009.405
11. Heijboer AC, Levitus M, Vervloet MG, et al. Determination of fibroblast growth factor 23. *Ann Clin Biochem.* 2009;46(Pt 4):338–340. doi:10.1258/acb.2009.009066
12. Williams TL, Elliott J, Berry J, Syme HM. Investigation of the pathophysiological mechanism for altered calcium homeostasis in hyperthyroid cats. *J Small Anim Pract.* 2013;54(7):367–373. doi:10.1111/jsap.12102
13. Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(1):7–19. doi:10.1038/s41581-019-0189-5
14. Daten hinterlegt bei IDEXX Laboratories, Inc. Westbrook, Maine USA.
15. Lin J, Lin L, Chen S, Yu L, Chen S, Xia Z. Serum fibroblast growth factor 23 (FGF-23): associations with hyperphosphatemia and clinical staging of feline chronic kidney disease. *J Vet Diagn Invest.* 2021;33(2):288–293. doi:10.1177/1040638720985563
16. Geddes RF, Elliott J, Syme HM. The effect of feeding a renal diet on plasma fibroblast growth factor 23 concentrations in cats with stable azotemic chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2013;27(6):1354–1361. doi:10.1111/jvim.12187
17. Schauf S, Coltherd JC, Atwal J, et al. Clinical progression of cats with early-stage chronic kidney disease fed diets with varying protein and phosphorus contents and calcium to phosphorus ratios. *J Vet Intern Med.* 2021;35(6):2797–2811. doi:10.1111/jvim.16263
18. Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, Barber PJ. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract.* 2000;41(6):235–242. doi:10.1111/j.1748-5827.2000.tb03932.x

IDEXX GmbH

Humboldtstraße 2
D–70806 Kornwestheim

*IRIS ist die International Renal Interest Society.

† Gemäß IRIS-Leitlinien

© 2022 IDEXX Laboratories, Inc. Alle Rechte vorbehalten. • 09-2690236-00_DE

Sämtliche ®/TM-Kennzeichnungen sind Eigentum von IDEXX Laboratories, Inc. oder ihrer Tochtergesellschaften in den Vereinigten Staaten und/oder anderen Ländern.

Die Datenschutzrichtlinie von IDEXX finden Sie unter [idexx.com](https://www.idexx.com).