



Ein Speichel-Test lässt aktuell noch keine Aussage über den Phänotyp und die Ausdehnung der Endometriose zu.

Ein Speicheltest zur Diagnose von Endometriose?

Endotest Eine schnelle und einfache Diagnose von Endometriose: Darauf haben Betroffene schon lange gewartet. Ein französisches Start-up hat nun einen Speicheltest entwickelt. Die ersten Ergebnisse sind vielversprechend, aber es bleiben noch viele Fragen offen.

Markus Eberhard^a, Peter Martin Fehr^b, Sara Imboden^c, Michael David Mueller^d, Nicolas Samartzis^e

^a Dr. med., Kantonsspital Schaffhausen; ^b Dr. med., Kantonsspital Graubünden; ^c PD Dr. med., Inselspital Bern; ^d Prof. Dr. med., Inselspital Bern; ^e Dr., Kantonsspital Schaffhausen

Der Endotest wurde von dem Start-up -Ziwig™ in Frankreich konzipiert und wird in der Schweiz von Labor Team W™ und in Deutschland von Eluthia™ vertrieben. In der Schweiz wird der Test unter der Form einer flüssigen Biopsie abgegolten und so von der Grundversicherung übernommen. Er kostet zum aktuellen Zeitpunkt 781.20 Franken und kann von Ärzten mit einem speziellen Speichelset entnommen werden. Eine genetische Beratung ist nicht vorausgesetzt. Die Ausführung im Labor dauert ungefähr 20 Tage.

miRNA und künstliche Intelligenz

Der Endotest ist ein Speicheltest, der auf einer Analyse von microRNA basiert. MicroRNA – oder miRNA – sind meist 22-24 Nukleotide kurze, nicht kodierende Ribonukleinsäuren (RNA). Sie sind in der Lage, die Proteinsynthese zu regulieren, indem sie Messenger-RNA (mRNA) über eine kovalente Bindung blockieren oder deren Abbau beschleunigen können. Dadurch gelten sie als hochspezifische Genregulatoren und sind in ihrer Struktur stark konserviert [1, 2]. Sie sind nicht nur im Cyto-

plasma sondern auch in Körperflüssigkeiten zu finden und können so auch eine Funktion als parakrine und endokrine Mediatoren übernehmen [3].

In der Studie von Bendifallah et al. wurde mithilfe künstlicher Intelligenz ein Muster von 109 miRNAs erfasst, welches zur Diagnostik von Endometriosefällen verwendet wurde [4]. Das Herbeiziehen von künstlicher Intelligenz und die Berücksichtigung von den über 2600 bisher rapportierten miRNAs ermöglichte es gemäss den Autoren, die bisherigen Versuchen

eines miRNA-basierten nichtinvasiven Endometriostests zu übertreffen [5, 6].

Dieser neue Test übertrifft die bisherigen Versuchen eines miRNA-basierten nichtinvasiven Endometriostests.

Studiendesign

Eingeschlossen wurden in der Studie 200 Probandinnen zwischen 18 und 43 Jahren mit chronischen Unterbauchschmerzen beziehungsweise Dysmenorrhoe [4]. Davon hatten 153 Endometriose. Die Diagnose wurde in 45,8% der Fälle durch ein MRI und in 54,2% durch eine Laparoskopie gestellt. Bei den restlichen 47 Frauen wurde eine Endometriose mittels Laparoskopie ausgeschlossen. Diese Gruppe wurde als Kontrollgruppe eingesetzt. 51% der Frauen in der Kontrollgruppe hatten einen unauffälligen intraoperativen Situs, 23% ein Teratom, 11% ein Zystadenom, 2% ein Leiomyom und 13% eine andere gynäkologische Krankheit.

Im Endometriosekollektiv hatten 52% ein ASRM I-II und 48% ein ASRM III-IV. Dies widerspiegelt sich auch in dem relativ grossen Anteil mit weitläufigen Endometriose-assoziierten Beschwerden (56% mit ischialgiformen Schmerzen, 21% mit Zyklus-assoziierten rechtsseitigen Schulterschmerzen, 24% mit Zyklus-assoziiierter Hämatochezie, 17% mit Zyklus-assoziiierter Hämaturie). Eine gewisse Unklarheit besteht darin, wie die ASRM-Einteilung bei den 45,8% Fällen erfolgte, die lediglich mittels MRI diagnostiziert wurden.

Eine miRNA-Signatur konnte mit 96,7% Sensitivität und 100% Spezifität die Probanden in die korrekte Gruppe einteilen.

Test-Wertigkeit

In der aktuellen Publikation konnte eine miRNA-Signatur evaluiert werden, welche mit 96,7% Sensitivität und 100% Spezifität die Probanden in die korrekte Gruppe einteilen konnte [4]. Es wurde eine interne Validierung an 10 unterschiedlichen Datasets rapportiert, eine externe Validierung aktuell hingegen noch nicht. Eine externe Validierung an einem unabhängigen Patientenkollektiv kann nachweisen, dass das Testresultat unabhängig von den eingeschlossenen 200 Frauen ist, aus welcher die miRNA-Signatur hervorgegangen ist. Ein oft genannter Kritik-

punkt ist die aktuell kleine Anzahl von 47 Frauen in der Kontrollgruppe, was einen direkten Einfluss auf die Sensitivität und Spezifität ausüben könnte.

Noch viele offene Fragen

Aktuell bestehen noch viele ungeklärte Fragen: Was bedeutet der Test für die Adenomyose? Was bedeutet ein negatives Resultat, wenn sich im Untersuch klare Hinweise auf eine Endometriose zeigen? Was bedeutet ein positives Resultat, wenn sich asymptomatische Patientinnen testen lassen? Ist die Sensitivität gleich für milde wie für fortgeschrittene Endometrioseformen? Im aktuellen Testkollektiv wurden relativ viele schwere Endometriosefälle eingeschlossen (48% rASRM III-IV). Bei den frühen Formen, wäre aber ein solcher Test besonders interessant, da diese mittels Bildgebung schwieriger zu diagnostizieren sind.

Dieser Test ersetzt auf keinen Fall eine genaue Anamnese und sorgfältige Untersuchung auf Endometriosezeichen.

Wie ist der Test zu werten, wenn eine Patientin mit bekannter Endometriose nach einer operativen Therapie ein Rezidiv der Beschwerden hat? Wertet der Test die Prädisposition oder das Vorhandensein der Endometriose? Was bedeutet ein positiver Test bei Frauen unter 18 Jahren, sowie über 43 Jahren? Hat eine Hormontherapie einen Effekt auf das Resultat? Kann der Therapieerfolg im Test widerspiegelt werden? Wird das Resultat die Entscheidung zur Operation-Indikation und -Technik beeinflussen?

Dieser Test ersetzt auf keinen Fall eine genaue Anamnese und sorgfältige Untersuchung auf Endometriosezeichen, insbesondere weil er aktuell noch keine Aussage über den Phänotyp und die Ausdehnung der Endometriose zulässt.

Neue Resultate erwartet

Gemäss den Autoren der Studie ist eine gross angelegte multizentrische prospektive Validierungsstudie mit 1000 Probandinnen in 10 französischen Kliniken gerade kürzlich abgeschlossen worden und die Resultate sind demnächst zu erwarten. Da der Test nun im klinischen Umlauf ist, werden bald auch erste externe Resultate von verschiedenen Seiten vorliegen. Allenfalls wäre es möglich, dass eine Erweiterung der Kollektivgrösse der künstlichen Intelligenz helfen könnte, den Algorithmus weiter zu verfeinern.

Expertenmeinung

Experten der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endoskopie der SGGG Gynécologie Suisse raten zurzeit von der Durchführung des Endotests ausserhalb von klinischen Studien ab

Externe Validierung abwarten

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mit grosser Spannung die Entwicklung eines nichtinvasiven Endometriostests erwartet wird. Ein Speicheltest wie der Endotest wäre eine ideale Testform. Aktuell ist es ratsam, erst die externe Validierung mit einem grösseren Patientenkollektiv abzuwarten, um den Test als Diagnosemittel einsetzen zu können. Bis dahin sollte den Patientinnen erklärt werden, dass das Testergebnis noch keine Aussage zulässt und noch nicht die bisherigen klinischen und bildgeberischen Diagnosemittel sowie die Laparoskopie ersetzen kann.

Patientinnen, die einen Test durchführen möchten, sollte zum jetzigen Zeitpunkt davon abgeraten werden, denn die Testergebnisse können zurzeit noch nicht interpretiert werden und die Kosten sind beträchtlich. Wenn wir von einer Endometriose-Inzidenz von 10% ausgehen und bei allen betroffenen Frauen den Test durchführen würden, würden Kosten von über 300 Millionen Franken entstehen. Bei einem Verdacht auf Endometriose ohne Korrelat in der Bildgebung kann – nach entsprechender vorgängiger Information über die Limitationen – allenfalls ein Test in Erwägung gezogen werden.

Korrespondenz

thomas.eggimann[at]hin.ch



Literatur

Vollständige Literaturliste unter www.saez.ch oder via QR-Code