

Update Expertenmeinung Endotest®

Markus Eberhard, Peter Martin Fehr, Sara Imboden, Michel David Mueller, Nicolas Samartzis

Endotest®

Der Endotest® wurde von dem Start-up Unternehmen Ziwig™ in Frankreich konzipiert und wird in der Schweiz von Labor Team W™ vertrieben. Er kann von Ärzten mit einem speziellen Speichelset entnommen werden und wird in der Schweiz unter der Form einer *flüssigen Biopsie* über die Grundversicherung mit einem aktuellen Kostenpunkt von 781.20 CHF (Stand November 2023) abgegolten.

Beim Endotest® wird die Signatur von 109 verschiedenen Micro RNA (miRNA) analysiert, welche in einer Pilotstudie unter Zuhilfenahme von künstlicher Intelligenz eine sehr hohe Testwertigkeit mit einer Sensitivität von 96.7% und Spezifität von 100% vorwies (1). Für die Entwicklung wurden 200 Probandinnen zwischen 18 bis 43 Jahren mit chronischen Unterbauchschmerzen, bzw. Dysmenorrhoe eingeschlossen. 153 Frauen hatten davon Endometriose. Bei den restlichen 47 Frauen wurde eine Endometriose mittels Laparoskopie ausgeschlossen und als Kontrollgruppe eingesetzt. 51% der Frauen in der Kontrollgruppe hatten einen unauffälligen intraoperativen Situs. Die übrigen Patientinnen hatten in 23% der Fälle Teratome, 11% Zystadenome, 2% Leiomyome und in 13% andere gynäkologische Veränderungen. Bei den Frauen mit Endometriose wurde die Diagnose in 45.8% durch ein MRI und in 54.2% durch eine Laparoskopie gestellt.

Zwischenstand Validierungsstudie

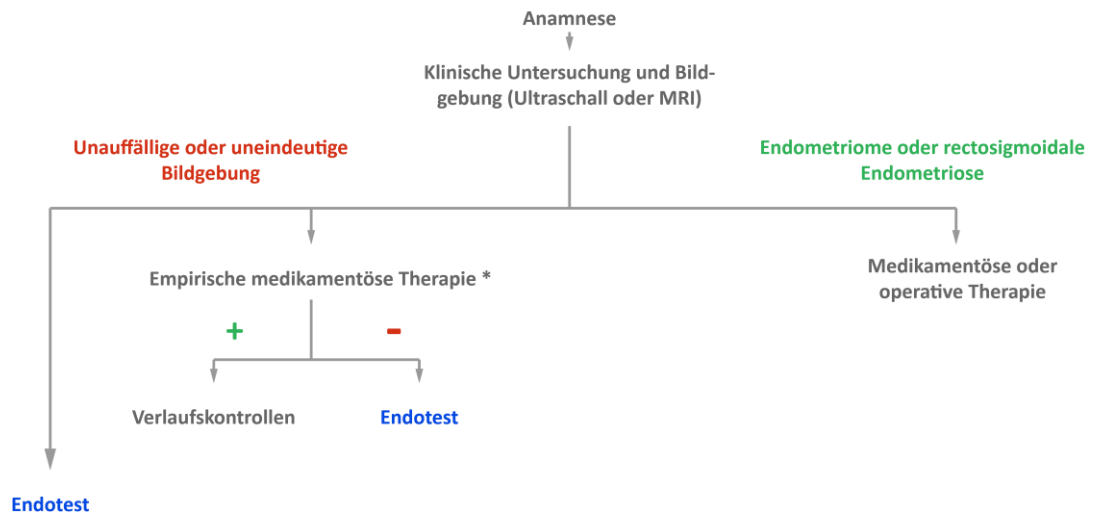
An einer prospektiven Kohorten-Studie haben 10 verschiedene Zentrumsspitäler in Frankreich teilgenommen um an einem grossen externen Patientenkollektiv von 1000 Frauen die Resultate des Endotest® zu untersuchen. Gemäss Autoren ist die Rekrutierung bereits abgeschlossen. Das Ergebnis der ersten 200 neuen Patientinnen wurde im Juni 2023 publiziert und konnte eine ähnlich hohe Sensitivität von 96.2% (95% confidence interval (CI), 93.7 - 97.3%), Spezifität von 95.1% (95% CI, 85.2 - 99.1%), positiven Voraussagewert von 95.1% (95% CI, 85.2 - 99.1%), sowie negativen Voraussagewert von 86.7% (95% CI, 77.6 - 90.3%) vorweisen (2).

Klinischer Einsatz

Der Endotest® wird nicht als konkurrenzierendes Diagnostikwerkzeug gegenüber der klinischen Untersuchung und Bildgebung gesehen. Ergibt sich in der Sprechstunde bereits die klare Diagnose einer Endometriose, so würde der Endotest® keine Mehrinformation erbringen. Dadurch wird von den Studienautoren der Test nicht als Screening- sondern als Diagnostikmethode empfohlen. Der Test sollte nur an symptomatischen Frauen angeboten werden, bei denen im Ultraschall (oder je nachdem MRI) keine eindeutigen Hinweise auf eine Endometriose (oder Adenomyose) vorliegen.

Der beiliegende Algorithmus wurde, anlässlich einer gemeinsamen Sitzung zwischen einigen Studienautoren (Prof. Deschamps, Prof. Hernandez) und Vertreterinnen und Vertreter der zertifizierten Schweizer EEL Zentren verabschiedet.

Endometriose-Abklärung



* Der Endotest könnte den Patientinnen angeboten werden, welche keine empirische medikamentöse Therapie einnehmen möchten

+ Gutes Ansprechen der Beschwerden

- Ungenügendes Ansprechen der Beschwerden

Der Algorithmus ist ein Vorschlag zum Einsatz des Tests. Es muss jedoch darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Studien nicht auf solch ein Kollektiv mit Symptomen aber ohne Befunde in der klinischen und/oder bildgebende Untersuchung ausgerichtet wurden.

Limitationen

Der Speicheltest scheint sehr erfolgsversprechend zu sein, jedoch ist die miRNA Technologie noch sehr jung und es fehlt an Erfahrung in deren Einsatz. Wir wissen noch nicht, welche Gegebenheiten (wie z.B. der Zykluszeitpunkt) oder andere systemische entzündliche Erkrankungen (wie z.B. die rheumatoide Arthritis, Fibromyalgie, Zöliakie oder Nahrungsmittelunverträglichkeiten) auf das Untersuchungsergebnis haben könnten. Auch verfolgen wir mit Interesse, ob die offenen Fragen bezüglich Aussagekraft bei adolescenten Frauen (an der ADIOMiRNA Studie nehmen auch Schweizer Zentren teil), bei der Adenomyose oder bei Frauen mit einer hormonellen Therapie in Zukunft geklärt werden können.

Fazit

Aktuell kann gesagt werden, dass der Speicheltest und die miRNA Technologie ein sehr spannendes Gebiet repräsentiert und theoretisch einen grossen Mehrwert für die Diagnostik und Behandlung der Endometriose erbringen könnte. Aktuell sind aber die Endergebnisse der multizentrischen Validierungs-Studie noch ausstehend. Idealerweise würde eine weitere unabhängige Untersuchung die hohe Testwertigkeit bestätigen.

Auch werden in Zukunft durch das noch sehr neue Forschungsgebiet der nicht-kodierenden (mikro) RNA noch viele Fragen offen sein, über die die Patientinnen vor Durchführung eines Tests informiert werden sollten.

Weitere Einsatzgebiete in der Gynäkologie, wie z.B. zur Artdiagnostik von Ovarialbefunden scheinen sehr erfolgsversprechend zu sein (3). Zudem könnte ein therapeutischer Nutzen mit Hilfe von nicht-kodierender RNA in ferner Zukunft bei der Endometriose denkbar sein (4).

Referenzen

1. Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, Delbos L, Poilblanc M, Descamps P, et al. Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. *J Clin Med*. 2022;11(3).
2. Bendifallah S, Dabi Y, Suisse S, Delbos L, Spiers A, Poilblanc M, et al. Validation of a Salivary miRNA Signature of Endometriosis — Interim Data. *NEJM Evidence*. 2023;2(7):EVIDoa2200282.
3. Dabi Y, Favier A, Razakamanantsoa L, Delbos L, Poilblanc M, Descamps P, et al. Insight on Non-Coding RNAs from Biofluids in Ovarian Tumors. *Cancers (Basel)*. 2023;15(5).
4. Hon JX, Wahab NA, Karim AKA, Mokhtar NM, Mokhtar MH. MicroRNAs in Endometriosis: Insights into Inflammation and Progesterone Resistance. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19).