

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Cunninghami paneel (spetsiifiliste antikehade määramiseks)
<b>Taotluse number</b>	Taotlus nt 1436
<b>Kuupäev</b>	07.08.2020

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse meditsiinilise näidustusena on kirjeldatud obsessiiv-kompulsiivse sündroomi alla kuuluvaid lapseea neuropsühhiaatrilisi sündroomide PANS ja PANDAS. Antud sündroomide käsitlemise kohta rahvusvahelistes obsessiiv-kompulsiivse sündroomide juhistes soovitusi ei leidu, kuid avaldatud 2013. aastal on avaldatud konsensusdokument (1). Antud dokumendile on viidatud ka taotluses ning on välja toodud, et dokument käsitleb põhjalikult ka diagnostika osa. Konsensusdokumendi alusel annab nn Cunninghami paneel (dokumendis kirjas kui Moleculera paneel, tootja Moleculera Labs) kasulikku lisainformatsiooni PANDAS kahtlusega laste diagnostikas (streptokokk-infektsioosse etioloogiaga lastel).

Samas tuleb arvestada asjaoluga, et PANDAS on harvaesinev sündroom ning selle teadusliku uurimisega tegeleb kitsas ring teadlasi. Seejuures on eelpool mainitud konsensusdokumendi autorite hulgas mitmeid Moleculera Labs'iga vähem või rohkem seotud isikuid (eeskätt ka dr MW Cunningham, Moleculera Labs asutaja ja juhtiv teadlane).

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Näidustuse aluseks oleva terviseseisund (PANS/PANDAS) on adekvaatselt kirjeldatud. Antud sündroomi diagnoosimine põhineb viiel kliinilisel kriteeriumil, mis on taotluses korrektselt välja toodud. Haiguse sümptomatoloogia põhjuseks arvatakse olevat vigane autoimmuunne vastus, mis vallandub molekulaarse mimikri tõttu a-grupi streptokokkide ja neuropaalsete antigeenide sarnasuse tõttu. Siiski veenvad tõendid autoimmuunse geneesi ja neuropaalsete autoantikehade põhjusliku rolli kohta puuduvad.

### 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Cunninghami paneel mõõdab CaMKII aktiivust ning lisaks autoantikehasid dopamiini retseptorite D1 ja D2,  $\beta$ -tubuliini ja lysogangliosiid-GM1 vastu. Autoantikehade esinemine või nende kõrge tase iseenesest ei tähenda põhjuslikku haiguslikku seost. Antineuropaalsete antikehade roll PANS/PANDAS avaldumisel ei ole seni veenvalt tõestatud. Kuigi mõned uuringud on kinnitanud nende autoantikehade rolli, siis teised uuringud ei ole neid tulemusi kinnitanud (2-5).

Taotluses on välja toodud tootja poolt teostatud uuringu alusel Cunningham paneeli diagnostiline täpsus 86%, tundlikkus 88% ja spetsiifilisus 83% ning AUC 93.4% (6). Uuringust järeldati, et esineb tugev seos neuropsühhiaatriliste sümptomite muutuste ja antineuropaalsete antikehade ning antikehade-vahendatud CaMKII neuropaalse aktivatsiooni vahel. Siiski, antud retrospektiivses uuringus kasutati kliinilise seisundi ja efektiivsuse hindamiseks raviarsti ja lapsevanemate hinnanguid, seejuures ei olnud hinnangu andja pimendatud Cunninghami paneeltesti tulemuste suhtes.

Tootja on testi positiivsuse lävendi määranud väikese grupi patsientide tulemustele tuginedes, s.o. 17 PANDAS diagnoosiga juhtumi ja 31 kontrollgrupi last (neist 5 terved, ülejäänutel oli PANDAS eitatud), seejuures kattusid kontrollgrupi laste seerumite CaMKII tasemed PANDAS juhtude omadega (7).

Hesselmark et al uurisid korduvalt Cunninghami paneeli kasutades korduvalt varasemalt Cunningham paneeli abil testitud patsiente (2). Kõigil PANDAS diagnoosiga patsientidel ning 18-l PANS patsiendil 20st leiti vähemalt üks positiivne tulemus antikehade tasemetes (tundlikkus vastavalt 100% ja 90%), kuid samuti leiti vähemalt üks positiivne tulemus antikehade tasemetes 34-l juhul 38st mitte-PANDAS patsiendil ja 29-l juhul 31st mitte-PANS patsiendil (spetsiifilisus vastavalt 11% ja 6%). Antud kahes uuritavate grupis oli Cunninghami paneeli positiivne ennustusväärtus vastavalt 17-28% ja 30-44% ja negatiivne ennustusväärtus vastavalt 61-100% ja 44-64%. Seetõttu ei olnud nende uuringutulemuste alusel võimalik Cunningham paneeli abil diagnoosida ei PANDAS ega PANS juhte.

Johns Hopkinsi ülikooli haiglas läbiviidud uuringus (44 PANDAS, 40 Tourette sündroom ja 24 tervet kontrolli) ei korreleerunud antineuronaalsete antikehade tasemed kaebuste ägenemisega, mistõttu nende uurijate hinnangul ei ole vajalik antineuronaalsete antikehade rutiinne määramine ega ka immunomodulatoorne ravi (5).

Senised uuringud ei toeta Cunnigham Paneeli kasutamist PANS ega PANDAS diagnoosimiseks ega haiguse kliinilise raskuse hindamiseks.

#### **4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**

Antud diagnostilisel uuringul puuduvad otsesed kõrvaltoimed. Siiski on kirjanduses rõhutatud et valepositiivne analüüsitulemus (antikehade leid ilma kliinilise olulisuseta) võib olla patsiendile ja tema lähedastele väga keeruline ja emotsionaalselt raske mõista, eriti raskes seisus lapse vanematele (1). Meeleheitlikus olukorras vanemad on nõus kõigega (sealhulgas kulukate diagnostiliste uuringutega), et leida oma raskelt haige lapse haigusele ravi.

#### **5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas on korrektsed ja asjakohased.

#### **6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Alternatiiviks on antud diagnostilist testi mitte teostada ning lähtuda patsiendi ravis kliinilistest sümptomitest. Ravi tuginemine kliinilisele leiule on ravi põhistandardiks nii olemasolevas konsensusdokumendis kui ka obsessiiv-kompulsiivsete sündroomide ravijuhistes (8).

#### **7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

Konsensusdokumendi alusel võib nn Cunninghami paneel anda kasulikku lisainformatsiooni PANDAS kahtlusega laste diagnostikas (streptokokk-infektsioosse etioloogiaga lastel) (1).

#### **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

#### **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

#### **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

#### **11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

#### **12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele**

Taotluses esitatud andmed on üldjoontes asjakohased. Tervishoiuteenusega kaasnevate teenuste all on taotluses välja toodud immuunglobuliinravi. Seniste uuringutulemuste alusel puuduvad tõenduspõhised andmed immuunglobuliinravi efektiivsuse kohta PANS/PANDAS diagnoosiga isikutel (9,10).

#### **13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Ei ole asjakohane.

#### **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Ei ole asjakohane.

#### **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Ei ole asjakohane.

#### **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Ei ole asjakohane.

#### **17. Kokkuvõte**

Senised uuringud ei toeta Cunnigham Paneeli kasutamist PANS ega PANDAS diagnoosimiseks ega haiguse kliinilise raskuse hindamiseks. Kuni ei ole avaldatud uusi tõendeid Cunnighami paneeli kliinilise olulisuse ja diagnostilise täpsuse kohta, ei ole soovitatav antud testi kasutada kliinilises praktikas.

#### **18. Kasutatud kirjandus**

1. Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham M, et al. Clinical Evaluation of Youth with Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS): Recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, Vol. 25, No. 1, February 2015: 3-13.

2. Hesselmark E, Bejerot S. Biomarkers for diagnosis of pediatric acute neuropsychiatric syndrome (PANS) -sensitivity and specificity of Cunningham panel. *J Neuroimmunol* 2017;312:31-37
3. Singer HS, Hong JJ, Yoon DY, Williams PN. Serum autoantibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *Neurology* 2005;65(11):1701–7.
4. Brilot F, Merheb V, Ding A, Murphy T, Dale RC. Antibody binding to neuronal surface in Sydenham chorea, but not in PANDAS or Tourette syndrome. *Neurology* 2011;76(17):1508–13.
5. Morris-Berry CM, Pollard M, Gao S, Thompson C, Singer HS; Tourette Syndrome Study Group. Anti-streptococcal, tubulin, and dopamine receptor 2 antibodies in children with PANDAS and Tourette syndrome: Single-point and longitudinal assessments. *J Neuroimmunol* 2013;264(1–2):106–13.
6. Shimasaki C, Frye RE, Trifiletti R, Cooperstock M et al. Evaluation of the Cunningham Panel™ in pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANDAS) and pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome (PANS): Changes in antineuronal antibody titers parallel changes in patient symptoms. *J Neuroimmunol* 2020;339:577138.
7. Kirvan CA, Swedo SE, Snider LA, Cunningham MW. Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. *J Neuroimmunol* 2006;179:173-179.
8. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014;14(Suppl 1):S1
9. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999;354(9185):1153–8.
10. Williams KA, Swedo SE, Farmer CA, Grantz H, Grant PJ, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin for pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55(10):860–867.e2.