

RAPPORT

2021

FORENKLET METODEVURDERING

Behandling med
intravenøs
immunoglobulin ved
PANS/PANDAS-
tilstandene hos barn

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Behandling med intravenøs immunoglobulin ved PANS/PANDAS-tilstandene hos barn

English title Intravenous immunoglobulin treatment in children with PANS/PANDAS conditions

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Katrine B. Frønsdal, seniorforsker, *Folkehelseinstituttet*
Anette Grøvan, seniorrådgiver, *Statens legemiddelverk*

ISBN 978-82-8406-174-0

Prosjektnummer ID 2020_020

Publikasjonstype Forenklet metodevurdering

Antall sider 22 (38 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum RHF/Nye metoder (ID2020_020)

Emneord(MeSH) Adolescent; Child; Autoimmune Diseases; Immunologic Deficiency Syndromes; Obsessive-Compulsive Disorder; Streptococcal Infections; Immunoglobulins, Intravenous; Treatment Outcome; Costs and Cost Analysis; Review

Sitering Frønsdal KB, Grøvan A. Behandling med intravenøs immunoglobulin ved PANS/PANDAS-tilstandene hos barn. Rapport – 2021. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2021.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	5
KEY MESSAGES	6
FORORD	7
INNLEDNING	8
Bakgrunn	8
Mål	9
METODE	10
Litteratursøk	10
Inklusjonskriterier	10
Artikkelutvelging og kvalitetsvurdering	11
Dataauthenting og sammenstilling av resultatene	11
Vurdering av tillit til resultatene	11
RESULTATER	12
Litteratursøk	12
Inkludert metodevurdering	12
Effekt av immunoglobuliner (IVIg) ved PANS/PANDAS	13
DISKUSJON	16
Effekt og sikkerhet	16
Kostnader	17
Organisatoriske aspekter	18
Etiske implikasjoner	18
Kunnskapshull og videre forskning	19
KONKLUSJON	20
REFERANSER	21
VEDLEGG	23
Logg	23
Søkestrategi	23
Screening og seleksjon av referanser	25
Ekskluderte studier	26
AMSTAR-2 kvalitetsvurdering av den inkluderte metodevurderingen	28

Kjennetegn ved inkluderte studier	34
Resultater med kvalitetsvurdering	34
Pågående studier	37

Hovedbudskap

PANS (Pediatric Acute onset Neuropsychiatric Syndrome)/PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infections) er tilstander beskrevet hos barn som plutselig får alvorlige tvangssymptomer og/eller reduserer sitt matinntak i kombinasjon med flere andre nevropsykiatriske symptomer uten at det foreligger noe medisinsk eller nevrologisk forklaring. Pasientene får psykologisk og farmakologisk behandling. Her inngår betennelsesdempende, antibakteriell og immunmodulerende behandlinger, blant annet intravenøs immunoglobulin.

Kunnskapsgrunnlaget er en svensk metodevurdering som har undersøkt effekten av ulike behandlingsalternativer hos barn med symptomer på PANS/PANDAS. To små randomiserte kontrollerte studier har sett på effekten av intravenøs immunoglobulin hos disse pasientene.

Våre funn er følgende:

- Vi kan ikke si noe om effekten av behandling med intravenøs immunoglobulin knyttet til helse relatert livskvalitet, da ingen studier har vurdert dette utfallet.
- Det er usikkert om behandling med intravenøs immunoglobulin forbedrer funksjonsnivå eller symptomer (veldig liten tillit til resultatene, GRADE ⊕○○○).
- Det kan oppstå bivirkninger og uønskede hendelser som angitt av produsentene av immunoglobulin-produktene (liten tillit til resultatene, GRADE ⊕⊕○○).

Kostnadene knyttet til immunoglobulinbehandling vil variere betydelig avhengig av dose og vekt. Ettersom ingen av de humane immunoglobulinpreparatene på markedet har godkjent indikasjon med tilhørende dosering for behandling av PANS/PANDAS, er det vanskelig å vurdere hvor store kostnader som vil tilkomme ved en eventuell innføring av immunoglobulinbehandling i norsk klinisk praksis.

Tittel:

Behandling med intravenøs immunoglobulin ved PANS/PANDAS-tilstandene hos barn

Publikasjonstype:

Forenklet metodevurdering

Svarer ikke på alt:

Vi gir ingen anbefalinger

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført metodevurderingen på oppdrag fra Bestillerforum RHF (ID2020_0120).

Når ble litteratursøket utført?

Juni 2020

Eksterne fagfeller:

Oppdrag løst av FHI i samarbeid SLV som en forenklet metodevurdering (ingen eksterne fagfellevurdering)

Key messages

PANS (Pediatric Acute onset Neuropsychiatric Syndrome)/PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infections) is described as an abrupt, dramatic onset of obsessive-compulsive disorder (OCD) or severely restricted food intake, combined with other neuropsychiatric symptoms and in the absence of a verified neurological or medical disease. Patients receive psychological and pharmacological treatments. The latter includes anti-inflammatory, anti-bacterial or immunomodulating treatments, such as intravenous immunoglobulin.

The evidence base for this rapid review is a Swedish health technology assessment of various treatment alternatives in children with PANS/PANDAS symptoms. Two small randomized controlled trials have studied the effect of intravenous immunoglobulin in these patients.

Our findings are the following:

- No conclusion can be drawn on whether intravenous immunoglobulin has any effect on health-related quality of life as no study has reported data on this outcome.
- It is uncertain whether intravenous immunoglobulin improves level of functioning or symptoms (very low certainty of evidence, GRADE ⊕○○○).
- Side-effects and adverse events can occur in line with the summary of product characteristics (low certainty of evidence GRADE ⊕⊕○○).

Costs related to immunoglobulin treatment will vary considerably depending on dose and weight. As none of the human immunoglobulin preparations on the market have approved indication with specified dosage for the treatment of PANS/PANDAS, it is difficult to estimate what the costs will be if immunoglobulin treatment is introduced into the Norwegian clinical practice.

Title:
Intravenous immunoglobulin treatment in children with PANS/PANDAS conditions

Type of publication:
Rapid health technology assessment

Doesn't answer everything:
We do not provide recommendations

Publisher:
Norwegian Institute of Public Health

Updated:
June 2020

Peer review:
The review has been conducted by the Norwegian Institute of Public Health in collaboration with the Norwegian Medicines Agency

(no external peer review)

Forord

Folkehelseinstituttet har på oppdrag fra Bestillerforum RHF undersøkt effekt og sikkerhet av behandling med immunoglobuliner ved tilstandene Pediatric Acute onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS) og Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infection (PANDAS). Bakgrunn for bestillingen er forslag til metodevurdering fra Oslo Universitetssykehus (Rikshospitalet) mottatt 13. mars 2019 med innspill i etterkant fra SANE Norge - Forening for infeksjonsutløste og auto-immune encefalitter (1).

Bestillerforum RHF bestemte den 25. mai 2020 at Folkehelseinstituttet i samarbeid med Statens legemiddelverk skulle lage et notat (1), som er blitt utarbeidet i form av en forenklet metodevurdering.

Seniorforsker Katrine B. Frønsdal fra Folkehelseinstituttet har utarbeidet rapportutkastene og seniorrådgiver Anette Grøvan fra Statens legemiddelverk har fagfellevurdert disse og bidratt med presiseringer og supplerende informasjon vedrørende dosering av intravenøs immunoglobulin og kostnader. Begge forfatterne av denne rapporten erklærer at de ikke har interessekonflikter.

Vi vil takke forskningsbibliotekar Elisabet Hafstad (FHI) som laget søkestrategi og utførte litteratursøkene.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Kåre Birger Hagen
Fagdirektør

Martin Lerner
Avdelingsdirektør

Katrine B. Frønsdal
Prosjektleder

Innledning

Bakgrunn

I 2012 foreslo en forskningsgruppe i USA PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome) som ny diagnose (2). Tilstanden ble beskrevet hos barn som plutselig får alvorlige tvangssymptomer og/eller reduserer sitt matinntak i kombinasjon med flere andre nevropsykiatriske symptomer uten at det foreligger noe medisinsk eller nevrologisk forklaring. Det er blitt foreslått at PANS innbefatter alle tilstander som har denne kombinasjonen av symptomer uavhengig av bakomliggende årsak. PANS innbefatter også sub-gruppen PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infections), en diagnose som ble foreslått i 1998 av samme forskningsgruppe, men hvor man mistenkte infeksjon til å være årsaken og hvor tics (plutselige og hurtige, ufrivillige bevegelser eller lyder) hadde en mer fremtredende rolle (3). Foreløpig er ikke PANS/PANDAS med i de etablerte diagnose-systemene. Begge syndromene mangler gode biomarkører og avgrensning fra andre velkjente tilstander og er fortsatt kontroversielle (1).

Tilstandene PANS og PANDAS varierer betydelig i alvorlighetsgrad, både mellom pasientene og over tid hos den enkelte pasient, da tilstanden definisjonsmessig har et svingende forløp (1, 4). Symptomene er ofte tvangssymptomer (tvangstanker og -handlinger), angst, emosjonell ustabilitet/depresjon, irritabilitet/aggresjon. Tilstandene er ofte også forbundet med at barna presterer dårligere på skolen, har sensoriske/motoriske problemer og søvnforstyrrelser (4). Alvorligere symptomer forekommer også, som for eksempel voldelige utbrudd, mord- og selvmordstanker og gestikulering (5), noe som kan være svært belastende for omgivelsene og omsorgspersoner (5). Hva utviklingen er på lang sikt vet man ikke, men spontan helbredelse har forekommet (6).

Det er usikkert hva prevalensen og insidensen er for PANS/PANDAS, og vi vet lite om fordelingen mellom alvorlighetsgrader, men Barnenevrologisk seksjon ved Rikshospitalet opplyser å ha opplevd en økning i antall pasienter som henvises for vurdering av tilstandene PANS og PANDAS over de seneste 3-4 år (1). Ifølge den svenske metodevurderingen som formidles i dette notatet har 60 barn fra hele Sverige blitt henvist til Barnneuropsykiatri – BNK ved Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg i løpet av de siste tre årene for utredning for mulig PANS (6). Av disse har omtrent åtte barn per år blitt vurdert til å fylle de foreslåtte kriteriene for tilstanden (2).

Pasienter med PANS/PANDAS får psykologisk og farmakologisk behandling. Her inngår betennelsesdempende, antibakteriell og immunmodulerende behandlinger, blant annet

intravenøs immunoglobulin, forkortet IVIg (6). Barnenevrologisk seksjon ved Rikshospitalet anslår at det kan dreie seg om ca. 10 pasienter i året som denne behandlingen kan være relevant for, men det er noe uklarhet om dose og varighet av IVIg-behandlingen ved disse tilstandene. Ofte foreslås 1-2 g/kg langsom infusjon delt på 2 dager og gjentatt månedlig i 1-6 måneder. Det åpnes i noen veiledninger opp for bruk over lengre tid og at behandlingen kan gjentas ved tilbakefall (1). Humant immunoglobulin til infusjon for kommersielt bruk produseres av flere legemiddelprodusenter, blant annet Octapharma (Octagam og Panzyga), Takeda (Kiovig) og Behring (Privigen). Behandling med IVIg kan gi bivirkninger og krever innleggelse (1). Ofte oppstår det forbigående bivirkninger i forbindelse med infusjonen, som oftest hodepine, kvalme og svimmelhet. Disse kan lindres (men ikke forhindres) ved å gi intravenøs væske, kvalmestillende og svake smertestillende.

Mål

Denne forenklete metodevurderingen har som mål å informere Bestillerforum RHF om hva som foreligger av oppdatert dokumentasjon om effekt og sikkerhet av behandling med intravenøs immunoglobulin ved tilstandene PANS/PANDAS, vurdere kostnader knyttet til behandlingen, samt kort drøfte etiske aspekter.

Metode

Litteratursøk

I sin bestilling foreslo Bestillerforum RHF at oppdraget skulle løses ved vurdering og oppsummering av en nylig identifisert svensk metodevurdering (Health Technology Assessment, HTA) publisert i april 2020 (1, 6).

For å forsikre oss om at den svenske metodevurderingen inneholdt den nyeste systematiske oversikten om effekt og sikkerhet av tilfredsstillende metodisk kvalitet relevant for problemstillingen, gjennomførte vi et enkelt systematisk litteratursøk etter eksisterende systematiske oversikter og HTAer. Vi søkte også etter randomiserte kontrollerte studier (RCT), som eventuelt skulle ha vært publisert etter søket utført i den svenske metodevurderingen. I tillegg gjorde vi et søk etter pågående studier.

Litteratursøket ble utført i juni 2020 i databasene Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley), MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid) og Epistemonikos (Epistemonikos Foundation). Søkestrategiene vist i vedlegget ble utarbeidet av bibliotekar Elisabet Hafstad i samarbeid med prosjektleder.

Inklusjonskriterier

Vi planla å inkludere systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier som undersøkte effekten av intravenøs immunoglobulin sammenliknet med ingen immunomodulerende behandling, inkludert placebo hos barn med PANS/PANDAS tilstander (Tabell 1).

Tabell 1. Inklusjonskriterier

Barn < 18 år med symptomer på PANS/PANDAS		
Intervensjon	Sammenlikning	Utfall
Intravenøs immunoglobulin	Ingen immunomodulerende behandling (inkludert placebo)	Helserelatert livskvalitet Funksjonsnivå Endringer i symptomer Komplikasjoner Uønskede hendelser

Artikkelutvelging og kvalitetsvurdering

Én medarbeider identifiserte studier opp mot inklusjonskriteriene. Ved funn av systematisk(e) oversikt(er) skulle den (eller de) kvalitetsvurderes ved bruk av AMSTAR-2 sjekklisten for systematiske oversikter (7), og dersom det skulle foreligge nyere RCTer, skulle Cochranes Risk of bias tool benyttes til å vurdere risiko for skjevheter (8).

Dataauthenting og sammenstilling av resultatene

Ved inklusjon av systematisk(e) oversikt(er) skulle resultatene formidles. Ved inklusjon av primærstudier skulle utvalg, behandlingsdetaljer og utfall beskrives i tekst og tabeller for hver av de inkluderte studiene. Om mulig skulle resultatene beregnes som relativ risiko (RR) og gjennomsnittsforskjell (MD) for henholdsvis dikotome og kontinuerlige data, med 95 % konfidensintervall (KI) for begge typer data. Dersom det var mulig, skulle resultater sammenstilles i metaanalyser ved bruk av Review Manager (9).

Vurdering av tillit til resultatene

Tillit til resultatene for hvert av utfallene vurderes ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), som deles inn fire kategoriene og fortolkningen av tilliten til resultatene er vist i tabell 2.

Tabell 2. Kategorier av tillit til dokumentasjonen etter GRADE

Høy ⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.
Middels ⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimater: det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.
Liten ⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.
Veldig liten ⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

Ved inklusjon av systematisk(e) oversikt(er) skulle GRADE-vurdering gjort i disse vide-reformidles direkte, og ved inklusjon av primærstudier skulle vi gjøre vår egen GRADE-vurdering.

Resultater

Litteratursøk

Søkene utført i juni 2020 ga ingen nyere systematiske oversikter eller metodevurderinger enn den tidligere identifiserte, nemlig den svenske metodevurderingen (6), og heller ingen RCTer utover de som var inkludert i metodevurderingen fra Sverige. Søkestrategiene, en skjematisk framstilling av seleksjonsprosessen fra søk til inklusjon, samt oversikt over artikler ekskludert etter fulltekstgjennomgang er vist i vedlegget.

Søk etter pågående/ikke avsluttede studier i databasene WHO International Clinical Trial Registry Platform, ICTRP og U.S. National Institutes of Health ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)) resulterte i funn av to RCTer og to observasjonsstudier med henholdsvis 21, 10, 92 og 30 deltakere (se vedlegget).

Inkludert metodevurdering

Kunnskapsgrunnlaget i vår forenklete metodevurdering baserer seg altså på den svenske metodevurderingen fra Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset (6). Vi har vurdert den svenske rapporten til å være av moderat til høy metodisk kvalitet ved bruk av AMSTAR-2 sjekklister for systematiske oversikter (7) som vist i vedlegget.

Forskningsspørsmålene

Forskningsspørsmålene i metodevurderingen fra Sahlgrenska (6) var: *«Forbedrer betennelsesdempende, antibakteriell eller immunmodulerende behandling (herunder immunoglobuliner) helse relatert livskvalitet, funksjonsnivå eller symptomer hos barn med akutt debuterende tvangssymptomer/reduksjon i matinntak i kombinasjon med minst to nevropsykiatriske symptomer uten at det er påvist nevrologisk eller medisinsk sykdom («PANS/PANDAS»)? Er behandling forbundet med komplikasjoner?»*

Metodevurderingen har altså også tatt for seg andre behandlinger enn behandling med immunoglobuliner, og vi har derfor ekstrahert de resultatene og konklusjonene som er relevante for problemstillingen i denne forenklete metodevurderingen.

Inklusjonskriterier og litteratursøk

I den svenske metodevurderingen var det gjennomført systematiske litteratursøk i august 2019 i databasene PubMed, Embase, PsycInfo og Cochrane Library, SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) og Folkehelseinstituttets hjemmesider basert på følgende inklusjonskriterier: populasjon (P) = barn < 18 år med symptomer på PANS/PANDAS; intervensjon (I) = immunoglobuliner (blant andre intervensjoner); komparator (C) = ingen immunomodulerende behandling (blant andre komparatorer); utfall/outcomes (O) = helse relatert livskvalitet målt med validerte utfallsmål/skalaer, funksjonsnivå (skolegang, daglige aktiviteter), endringer i symptomer (rapportert av pasienten og behandlere), komplikasjoner. Pasientorganisasjonen SANE ble konsultert og kunne bekrefte at utfallene dekket de viktigste aspektene (6).

Studier inkludert

Inkluderte studier i metodevurderingen fra Sahlgrenska ble kritisk vurdert med hensyn til risiko for systematiske skjevheter (10). Effektestimatene var presentert i «Summary-of-findings»-tabeller og tillit til estimatene ble vurdert ved bruk av GRADE (11). Disse vurderingene er formidlet direkte fra Johnson *et al.* i vår forenklede metodevurdering.

Den svenske metodevurderingen inkluderte til sammen syv studier hvorav to RCTer tok for seg effekt av immunoglobuliner (12, 13). Den éne studien, Perlmutter *et al.*, var en amerikansk RCT fra 1999 som inkluderte 30 barn på ca. 9 år i gjennomsnitt med PANDAS, hvorav 10 hadde fått immunoglobuliner, 10 plasmautskiftning og 10 placebo (13). Den andre studien, Williams *et al.*, var også en amerikansk RCT. Studien var fra 2016 og inkluderte 35 barn med PANS eller PANDAS i alderen ca. 9 år i gjennomsnitt, hvorav 17 hadde fått immunoglobuliner og 18 placebo (12). Studien av Perlmutter *et al.* var den eneste av de to inkluderte RCTene som hadde rapportert nivå av funksjon hos barna i tillegg til endring i symptomer og komplikasjoner (13). Detaljert oversikt over studiekaraktistikkene og resultater for hvert utfall er vist i vedlegget.

For begge studiene var det uklart hva de hadde gjort for å redusere risiko for systematiske skjevheter knyttet til seleksjon, behandling, deteksjon og rapportering (6). Ingen av studiene ga klar beskrivelse om hvordan bivirkninger og uønskede hendelser ble vurdert (6). I tillegg er det generelt sett en utfordring at PANS og PANDAS er foreløpig bare foreslåtte og ikke etablerte diagnoser (3). Videre har kriteriene (eller sett av kriterier) knyttet til tilstandene endret seg gjennom årene (blitt enten mer begrenset eller utvidet), og tilstandene viser stort spenn i alvorlighetsgrad (6).

Effekt av immunoglobuliner (IVIg) ved PANS/PANDAS

En oversikt over effektestimatene og tillit til disse er presentert i tabellen under (tabell 3).

Tabell 3. Oversikt over resultatene om effekt immunoglobuliner (IVIg) hos barn PANS/PANDAS – Summary of Findings (SoF) med GRADE vurdering

Utfall	RCT (antall)	Populasjon (n)	RR (95 % KI)	Absolutt effekt	GRADE
Helserelatert livskvalitet	0	-	-	-	-
Funksjonsnivå	1	PANDAS IVlg=9 Placebo=10	-	CGAS, <i>gj.snitt (SD)</i> * IVlg: 67,4 (12.1) vs 56.0 (9.7) (baseline) NS Placebo: 58.3 (10.5) vs 59,9 (11.4) (baseline) NS	Veldig liten ⊕○○○ ¹
Endring i symptomer	2	RCT1: PANDAS IVlg=9 Placebo=10 RCT 2: PANS/ PANDAS IVlg =17 Placebo=18	-	CY-BOCS, <i>gj.snitt (SD)</i> RCT 1*: IVlg:14,7 (10.8) vs 26.7 (5.9) (baseline) P<0.05 Placebo: 22.1 (13.1) vs 23.0 (13.6) (baseline) NS RCT 2: IVlg: 20,59 (10.12) vs 26.47 (5.14) (baseline) Placebo: 25.67 (8.65) vs 28.78 (3.98) (baseline) Forskjell mellom IVlg og placebo ikke stat. sign. P=0,44 etter 6 uker	Veldig liten ⊕○○○ ¹
Komplikasjoner	2	RCT 1: PANDAS IVlg=9 Placebo=10 RCT 2: PANS/ PANDAS IVlg =17 Placebo=18	-	Kvalme/oppkast RCT 1: n=5 vs n=0 RCT 2: n=4 vs n=1 Hodepine: RCT 1: n=3 (mild/moderat) vs n=1 (mild) RCT 2: n=8 vs n=3 Feber (RCT 1): n=4 vs n=0 Allergisk reaksjon (RCT 2): ett tilfelle i intervensjonsgruppen	Liten ⊕⊕○○ ^{2,3}

CGAS = Children's Global Assessment Scale (skala 1-100, hvor høy skår indikerer bedre funksjon), CY-BOCS = Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (skala 0-40, hvor høyere skår indikerer flere symptomer), NS=not significant (P-verdi ikke angitt i publikasjonen), RCT = randomised controlled trial, SD = standard avvik, Stat. sign = statistisk signifikant
* Ingen sammenligning gjort mellom gruppene.

¹ Nedgradert tre trinn på grunn av risiko for systematiske skjevheter i studien(e) (usikkert om gruppene kan sammenlignes, deltakere ikke blindet grunnet uønskede reaksjoner), usikker overførbarhet (indirectness) fordi bare PANDAS pasienter rekruttert før tilstanden var publisert/kjent and unøyaktighet (imprecision).

² Nedgradert to trinn på grunn av risiko for systematiske skjevheter i studien(e) og unøyaktighet (imprecision).

³ For komplikasjoner vurderte forfatterne av den svenske metodevurderingen å ha middels tillit til estimatene (6), men etter gjennomgang av resultatene fra primærstudiene mener vi at disse har såpass store begrensninger knyttet til risiko for systematiske skjevheter og andre svakheter, at det må tas i betraktning i graderingen. Vi har derfor nedgradert til liten tillit.

Helserelatert livskvalitet

Ingen av studiene rapporterte om utfall knyttet til helserelatert livskvalitet.

Funksjonsnivå

Én RCT hadde undersøkt funksjonsnivå hos barn som hadde fått IVlg (13). Studien påviste ingen signifikant forskjell i funksjonsnivå målt ved bruk "Children's Global Assessment Scale" (CGAS). Det var ingen intra-individuelle forskjeller før og etter behandling

verken i intervensjonsgruppen eller i kontrollgruppen, og det var ikke gjort (eller oppgitt resultat fra) noe sammenligning mellom gruppene. Johnson og medarbeidere påpeker at rekrutteringen av pasienter til studien skjedde før PANDAS ble foreslått som diagnose (3, 6). Studien hadde dessuten betydelige begrensninger, som for eksempel at primærutfallet ikke var klart beskrevet og at de randomiserte gruppene hadde forskjellige baseline-karakteristikker/verdier. Johnson *et al.* konkluderer med at det er usikkert om behandling med intravenøs immunoglobulin forbedrer funksjonsnivå i og med at de har svært liten tillit til resultatet (GRADE ⊕○○○).

Endringer i symptomer

To RCTer gjennomført av den samme forskningsgruppen hadde undersøkt effekt av IVIg med hensyn til endring i symptomer (12, 13). I studien av Perlmutter og medarbeidere var det benyttet ulike utfallsmål, hvorav flere var uklart definert (13). Studien var dessuten beheftet med de samme begrensningene som for utfall knyttet til funksjon. De intra-individuelle målene (etter IVIg-behandling sammenlignet med baseline) var derimot signifikant forbedret etter IVIg-behandling ved bruk av "Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale" (CY-BOCS), mens forskjellen ikke var signifikant i placebo-gruppen. Den svenske metodevurderingen rapporterer at resultatene ved bruk av to andre udefinerte utfallsmål ("Global impairment score" og "Global severity score") i denne studien var signifikant bedre i IVIg-gruppen, men som for CY-BOCS, var det ikke gjort noe sammenligning mellom gruppen som hadde fått IVIg og placebo-gruppen (6). I tillegg til at baselineverdiene var forskjellige mellom de to gruppene, var det også begrensninger knyttet til blindingen, fordi forekomst av bivirkninger og uønskede hendelser kunne avsløre i hvilken gruppe pasientene var randomisert til. RCTen av Williams og medarbeidere påviste ingen signifikant forskjell i CY-BOCS skår mellom gruppen som hadde fått IVIg og placebo-gruppen (12). Johnson *et al.* påpeker at designet av denne studien kan ha påvirket hvordan pasientene rapporterte symptomene sine, fordi de pasientene som hadde rapportert å ha ingen effekt av behandlingen var garantert å få tilbud om IVIg-behandling. Den svenske metodevurderingen konkluderer med at det er usikkert om IVIg forbedret symptomene fordi de har svært liten tillit til resultatene (GRADE ⊕○○○).

Komplikasjoner

Begge RCTene hadde rapportert om komplikasjoner (12, 13). I den éne RCTen oppsto kvalme og oppkast hos fem av ni pasienter som hadde fått IVIg, mens fire fikk feber. Derimot opplevde ingen i placebo-gruppen noen av disse to komplikasjonene. Hodepine oppsto hos tre pasienter på IVIg- og hos én pasient i placebogruppen. I den andre RCTen kastet fire av 17 pasienter opp i IVIg-gruppen mot én i placebogruppen. Åtte pasienter fikk hodepine i IVIg-gruppen, mens det var tre tilfeller i placebogruppen ($p=0,053$) og en pasient fikk allergisk reaksjon mot IVIg, men problemet ble løst uten videre komplikasjoner. Forfatterne av den svenske metodevurderingen bemerker at de observerte komplikasjonene og forskjellene mellom gruppene er som forventes ut fra (og ikke går utover) det produsentene opplyser i produktspesifikasjonene med hensyn til mulige bivirkninger. Johnson og medarbeidere konkluderer med at bivirkninger og uønskede hendelser kan oppstå og at tilliten til resultatene er liten (GRADE ⊕⊕○○).

Diskusjon

Effekt og sikkerhet

Resultatene

Metodevurderingen formidlet i denne forenklaede metodevurderingen inkluderte to RCTer fra 1998 og 2016 (12, 13) med henholdsvis 20 og 35 barn som enten hadde fått behandling med IVIg eller placebo. Dokumentasjonsgrunnlaget er vurdert til å være av såpass lav kvalitet (liten til veldig liten tillit til resultatene ifølge GRADE-vurderingene) at det ikke kan trekkes noen endelige konklusjoner om mulig effekt av IVIg hos barn med PANS/PANDAS (6).

I de to RCTene er det gitt en engangsbehandling med IVIg, tilsvarende 1g/kg/dag i to dager, altså til sammen 2g/kg. Dosen brukt i de aktuelle studiene er vesentlig høyere enn anbefalt dosering i preparatomtalen for godkjente bruksområder for IVIg. I preparatomtalen anbefales dosering etter plasmanivå av IgG (14). Det gis ikke noen forklaring på valg av dose i studiene. Det er heller ikke gjort noen sammenligninger mellom IVIg og andre behandlingsalternativer ved PANS /PANDAS, det er ingen studier som har sammenlignet ulike doseringer eller ulike behandlingstider med IVIg og man kan ikke si noe om eventuelle langsiktige effekter basert på det som foreligger av dokumentasjon (6).

Sammenlagt indikerer resultatene fra de to RCTene at forekomsten av bivirkninger er som forventet hos pasientgruppen. Liten tillit til estimatene generelt sett skyldes at studiene er få og små og med usikkerheter knyttet til risiko for systematiske skjevheter, unøyaktighet og mangel på overførbarhet av resultatene. Johnson *et al.* påpeker også at det er en svakhet at studiene ikke har rapportert om helse relatert livskvalitet. Dette kunne nemlig ha sagt noe om nettoeffekt av IVIg-behandling, det vil si balansen mellom nytte og risiko ved behandlingen (6).

Andre oppsummeringer og primærstudier

Funnene i denne forenklaede metodevurderingen samsvarer med tidligere funn og konklusjoner så langt. En tidligere systematisk oversikt fra 2017 konkluderte også med at studiene hadde risiko for skjevheter og begrensninger, som gjorde at man ikke kunne trekke noen endelige konklusjoner (15). Det kan dog vært verdt å nevne at Sigrå og medarbeidere valgte å også inkludere observasjonsstudier i sin oppsummering, hvorav

en studie hadde benyttet en internetbasert spørreundersøkelse (besvart enten av pasienten selv eller av omsorgspersonene) for å følge pasienter med PANS behandlet blant annet med IVIg (16). I denne studien hadde 206 pasienter fått IVIg-behandling, hvorav 49 % rapporterte at behandlingen var "veldig effektiv", 25 % "noe effektiv" og 11 % "ikke særlig effektiv" (16). En nyere svensk observasjonsstudie med 53 pasienter med bekreftet eller antatt PANS/PANDAS har vist til bedre utfall og høyere pasienttilfredshet ved behandling med antibiotika og IVIg sammenlignet med andre behandlinger, som for eksempel kognitiv adferdsterapi og selektive serotoninreopptakshemmere, men det usikkerhet knyttet til resultatene (17).

Samsvar med eksisterende retningslinjer

Forfatterne av den svenske metodevurderingen understreker at resultatene fra oppsummeringen er i tråd med retningslinjene fra Socialstyrelsen i Sverige, som anbefaler at behandling av PANS/PANDAS utelukkende burde gjennomføres i forskningssammenheng, fordi det foreløpig foreligger så begrenset med vitenskapelig dokumentasjon (18). I USA derimot, har "PANS Research Consortium" publisert retningslinjer som anbefaler behandling med betennelsesdempende medikamenter, antibiotika, IVIg og plasmaferese (5, 19-21). Barnenevrologisk seksjon ved Rikshospitalet opplyser at de er i ferd med å utarbeide kliniske retningslinjer (1). I disse kommer de til å være restriktive i anbefalingen av bruk av IVIg for PANS/PANDAS tilstandene grunnet den begrensede dokumentasjonen, og fordi problemstillingene som oftest er sammensatte med komplekse forløp, og at tilstandene kan være vanskelige å avgrense, samtidig som IVIg ikke sjeldent er forbundet med bivirkninger og krever innleggelse (1). I utgangspunktet tenker man at behandlingen skal være forbeholdt de aller sykeste barna som ikke har respondert på annen behandling (1).

Kostnader

Johnson og medarbeidere opplyser at kostnadene knyttet til IVIg-behandling er relativt høye, men at disse vil variere betydelig avhengig av dose og vekt. Ettersom ingen av de humane immunglobulinpreparatene på markedet har godkjent indikasjon med tilhørende dosering for behandling av PANS/PANDAS, og den dosen som benyttes i studiene er utenfor anbefalt dose i preparatomtalen for godkjente indikasjoner, er det vanskelig å vurdere hvor store kostnader som vil tilkomme ved en eventuell innføring av IVIg-behandling i norsk klinisk praksis.

I svensk setting, med en dose tilsvarende 2 g/kg, vil kostnadene ligge på 27.500 SEK for en pasient som veier 30 kg og 46.000 SEK for pasient som veier 50 kg, basert på pris på Privigen à 457 SEK/gram, hvor man ikke har tatt med kostnader knyttet til administrering (6). Det vil være relativt dyrt å gi IVIg, særlig hvis behandlingene skal gis over lengre tid eller ved gjentatte forverringer.

Infusjoner krever innleggelse i 1-2 dager avhengig av om det oppstår bivirkninger, og dette vil kreve ressurser fra helsetjenesten. Imidlertid understreker Barnenevrologisk

seksjon ved Rikshospitalet at det vil være stort gagn for både helsetjenesten, og samfunnet som helhet, hvis behandlingen kan helbrede eller betydelig bedre tilstanden til barna (1).

Organisatoriske aspekter

Grunnet at PANS/PANDAS foreløpig ikke er en etablert diagnose, kombinert med at dokumentasjonsgrunnlaget rundt effekt er såpass begrenset, er det for tidlig å si noe om når et eventuelt behandlingstilbud kan innføres rutinemessig, hvordan dette i så fall skal organiseres og hvilke konsekvenser det vil få for helsetjenesten (6).

Derimot, for å kunne oppnå mer og bedre dokumentasjon rundt effekt av IVIg-behandling, understreker Johnson *et al.* at det vil være behov for nasjonalt samarbeid på tvers av de ulike miljøene og fagfeltene som diagnostiserer og behandler PANS/PANDAS. I Sverige har et multidisiplinært team bestående av spesialister innen barnenevrologi, reumatologi og psykiatri ved Karolinska universitetssjukhuset og Mottagningen för OCD (obsessive compulsive disorder) och relaterade tillstånd (Barn- och ungdomspsykiatri, Region Stockholm) utarbeidet instruksjoner på hvordan behandle barn med mistenkt PANS, inkludert PANDAS (22).

Etiske implikasjoner

Johnson og medforfattere antyder at "nytte-riisiko"-balansen muligens kan betraktes som negativ, fordi dokumentasjonsgrunnlaget for nytte av behandlingen er vurdert til å være svakere enn dokumentasjonsgrunnlaget knyttet til uønskede hendelser og komplikasjoner. Dette kan utfordre det etiske prinsippet om at ikke å påføre skade skal veie tyngre enn den mulige nytten for pasienten. Imidlertid er det viktig å ta i betraktning at PANS/PANDAS tilstandene kan være svært alvorlige og at mange av symptomene kan være svært skadelige og krevende, ikke bare for barna, men også for foreldrene og omgivelsene (6).

Videre påpeker den svenske metodevurderingen at det kan være en utfordring å tilfredsstillende prinsippet om likebehandling (likt behandlingstilbud for alle), fordi man ikke kan utelukke at det kan være forskjeller i behandling eller tilgang til behandling i ulike deler av Sverige (6). I tillegg støtter en pasientforening bruk av blant annet IVIg, noe som kan medføre at behandlingen gjennomføres mer på grunn av etterspørsel enn behov (6).

Et annet aspekt er hensyn til pasientens autonomi, da foreldre (verger) tar beslutningene på vegne av barna. Når informasjon om behandlingsalternativer gis til foreldre og verger er det spesielt viktig å formidle om mulige uønskede hendelser og komplikasjoner og om hvor usikker den dokumenterte effekten av IVIg er per i dag, samtidig som man må sikre at barna ikke blir fratatt tilbud om de veletablerte behandlingene mot de spesifikke symptomene de har (6).

Gitt usikkerheten rundt effekten av IVIg kan det stilles spørsmål rundt hvorvidt behandling med IVIg for pasienter med PANS/PANDAS-tilstander er kostnadseffektivt. IVIg-behandling er knyttet til ikke helt ubetydelige kostnader, da IVIg i seg selv er et relativt dyrt produkt, i tillegg til at behandlingen krever innleggelse med pleie/overvåking, som potensielt kunne vært tilgjengelig for andre pleietrengende (6). Johnson *et al.* understreker dog at per i dag gis behandlingen bare ved de mest alvorlige tilfellene (6).

Forfatterne konkluderer med at det etisk mest akseptable er foreløpig å tilby behandling innen rammen av forskning. Det trengs nemlig flere og bedre studier med adekvat design for å få avklart hva effekten av IVIg hos PANS/PANDAS-pasientene er. Imidlertid trengs det også å få avklart mer rundt selve tilstandene og få definert populasjonen bedre for å kunne etablere gode mål og metoder i vurderingen av mulige behandlingseffekter.

Kunnskapshull og videre forskning

Metodevurderingen av Johnson og medarbeidere har identifisert behovet for studier med adekvat design og statistisk styrke for å kunne vurdere effekt av behandling av pasienter med PANS/PANDAS-tilstander. Det er dessuten behov for validering av de diagnostiske kriteriene for tilstandene og at man identifiserer biomarkører. Den svenske metodevurderingen påpeker at det er problematisk at de inkluderte studiene har vurdert endringer i symptomer som utfallsmål på så mange forskjellige måter. De har benyttet forskjellige skalaer og verktøy som måler ulike aspekter ved tilstandene PANS/PANDAS. Hvis/når diagnosen PANS/PANDAS blir etablert, burde diagnosen knyttes til definerte utfallsmål, som er relatert til hovedsymptomene ved tilstandene.

Videre, siden forekomst av bivirkninger og komplikasjoner kan avsløre om studiedeltakeren tilhører intervensjons- eller kontrollgruppen, vil det være viktig i fremtidige studier å prøve å redusere risiko for systematiske skjevheter knyttet til behandling og mål/vurdering av deltakerne (performance/detection biases).

Fremtidig forskning på effekt av behandling for PANS/PANDAS burde dessuten inkludere pasientenes, foreldrenes (vergenes) og behandlernes/pleiernes perspektiver. Utfall knyttet til skolegang og helserelatert livskvalitet burde inngå, og det vil være viktig at studiene følger pasientene over lengre tid.

Konklusjon

Vi kan ikke si noe om effekten av behandling med intravenøs immunoglobulin knyttet til helserelatert livskvalitet hos barn med PANS/PANDAS-tilstander, da ingen studier har vurdert dette utfallet.

Det er usikkert om behandling med intravenøs immunoglobulin forbedrer funksjonsnivå eller symptomer hos barn med PANS/PANDAS-tilstander (veldig liten tillit til resultatene, GRADE ⊕○○○).

Hos barn med PANS/PANDAS-tilstander kan det oppstå bivirkninger og uønskede hendelser som angitt av produsentene av immunoglobulinproduktene (liten tillit til resultatene, GRADE ⊕⊕○○).

Kunnskapsgrunnlaget for effekt av intravenøs immunoglobulin ved tilstandene PANS/PANDAS hos barn består bare av to små RCTer. Ny forskning vil derfor kunne endre våre konklusjoner og tilliten vi har til resultatene.

Kostnadene knyttet til IVIg-behandling vil variere betydelig avhengig av dose og vekt. Etttersom ingen av de humane immunoglobulinpreparatene på markedet har godkjent indikasjon med tilhørende dosering for behandling av PANS/PANDAS, er det vanskelig å vurdere hvor store kostnader som vil tilkomme ved en eventuell innføring av IVIg-behandling til dette bruksområdet i norsk klinisk praksis.

For å kunne gjennomføre en helseøkonomisk analyse som kan svare på prioriteringskriteriene for alvorlighet og for ressursbruk trenges bedre informasjon om sykdomsforløp, nåværende standard behandling og effekt av denne, samt livskvalitetsvekter.

Referanser

1. Intravenøs immunoglobulin (IVIg): Behandling ved PANS og PANDAS hos barn. [nettside]. Oslo: Nye metoder [oppdatert 25. mai 2020]. 2020 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/intravenos-immunoglobulin-ivig>].
2. Swedo SE LJ, Rose NR. From research subgroup to clinical syndrome: Modifying the PANDAS criteria to de-cribe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome). *Pediatr Therapeut* 2012;2:113.
3. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998;155(2):264-71.
4. Johnson M, Fernell E, Preda I, Wallin L, Fasth A, Gillberg C, et al. Paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome in children and adolescents: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(3):175-80.
5. Frankovich J, Thienemann M, Pearlstein J, Crable A, Brown K, Chang K. Multidisciplinary clinic dedicated to treating youth with pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: presenting characteristics of the first 47 consecutive patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2015;25(1):38-47.
6. Johnson M, Ehlers S, Fernell E, Hajjari P, Svanberg T, Svensson M, et al. Anti-inflammatory, antibiotic and immunomodulatory treatment in children with symptoms corresponding to the research condition PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome). Göteborg: Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum; 2020. Regional activity based HTA 2020:115. 2020.
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
8. Higgins JPT SJ, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. . Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. I: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., red. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [6.0. utg.: Cochrane]. Oppdatert august 2019.
9. Review Manager (RevMan). 5.3 utg. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre C. Cochrane. 2014.
10. SBU:s handbok. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten [Available from: <https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/sbushandbok.pdf>].

11. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2004;328(7454):1490.
12. Williams KA, Swedo SE, Farmer CA, Grantz H, Grant PJ, D'Souza P, 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):860-7.e2.
13. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*. 1999;354(9185):1153-8.
14. Octagam "Octapharma" - Felleskatalogen. [nettside]. Oslo: Felleskatalogen. Oppdatert 29. september 2020 [Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/octagam-octapharma-562284>].
15. Sigra S, Hesselmark E, Bejerot S. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;86:51-65.
16. Calaprice D, Tona J, Murphy TK. Treatment of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Disorder in a Large Survey Population. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(2):92-103.
17. Hesselmark E, Bejerot S. Patient Satisfaction and Treatments Offered to Swedish Patients with Suspected Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(8):634-41.
18. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom: stöd för styrning och ledning. [Stockholm]: Socialstyrelsen; 2020 2020 [Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/depression-och-angest/>].
19. Thienemann M, Murphy T, Leckman J, Shaw R, Williams K, Kapphahn C, et al. Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part I- Psychiatric and Behavioral Interventions. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):566-73.
20. Swedo SE, Frankovich J, Murphy TK. Overview of Treatment of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):562-5.
21. Cooperstock MS SS, Pasternack MS, Murphy TK. Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: Part III-Treatment and prevention of infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(7):594-606.
22. Karolinska Universitetssjukhuset. Rutiner för handläggning av barn med misstänkt PANS (inklusive PANDAS). Stödande dokument. Dokumentnr: Kar1-2637. Version: 2. 2018. [Internet]. 2018 [Available from: <http://www.sfbup.se/wp-content/uploads/2018/05/Pans-Stockholm-riktlinjer-2018.pdf>].

Vedlegg

Logg

Aktivitet	Dato
Oppdrag om notat i samarbeid med Statens legemiddelverk (SLV) gitt av Bestillerforum RHF	25. mai 2020
Første utkast (notat) sendt til SLV for fagfelle vurdering og spesi- fikke innspill vedrørende dosering av IVIg og kostnader	2. februar 2021
Andre utkast (forenklet metodevurdering) sendt til SLV for siste gjennomgang og godkjenning	18. februar 2021
Rapport godkjent av fagdirektør i FHI	2. mars 2021
Utkast oversendt sekretariatet for Nye metoder	2. mars 2021
Endelig rapport oversendt sekretariatet for Nye metoder	9.mars 2021

Søkestrategi

Søkestrategi

Database: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 6 of 12, June 2020 Søkegrensesnitt: Advanced search – Search manager		
#1	([mh "Autoimmune Diseases"] AND ([mh ^"Obsessive-Com- pulsive Disorder"] OR [mh "Tic Disorders"])) AND [mh "Streptococcal Infections"])	0
#2	(PANS OR PANDAS OR ((pediatric OR paediatric) NEAR/3 (autoimmune OR auto-immune) NEAR/3 (neuropsychiatric OR neuro-psychiatric)) OR ((pediatric OR paediatric OR child*) NEAR/4 (acute OR recent) NEAR/4 ("obsessive com- pulsive" OR OCD OR tic OR tics)))	123
#3	([mh Immunomodulation] OR [mh ^"Immunoglobulins, In- travenous"] OR ([mh Immunoglobulins] AND [mh "Admin- istration, Intravenous"])]	9724

#4	(IVIg OR ((immunoglobulin* OR immune NEXT globulin*) NEAR/2 intravenous*) OR immunomodulat* OR immunotherap*)	17832
#5	((#1 OR #2) AND (#3 OR #4))	13

Databaser: Embase 1974 to 2020 June 16; Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to June 16, 2020 Søkegrensesnitt: Advanced search		
1	("Autoimmune Diseases"/ AND ("Obsessive-Compulsive Disorder"/ OR "Tic Disorders"/) AND "Streptococcal Infections"/) use ppezv	135
2	(Autoimmune Disease/ AND (Obsessive-Compulsive Disorder/ OR exp Tic/) AND Streptococcus Infection/) use oomezd	162
3	(PANS OR PANDAS OR ((pediatric OR paediatric) ADJ3 (autoimmune OR auto-immune) ADJ3 (neuropsychiatric OR neuro-psychiatric)) OR ((pediatric OR paediatric OR child*) ADJ4 (acute OR recent) ADJ4 (obsessive compulsive OR OCD OR tic OR tics))).tw,kw,kf	3101
4	(exp Immunomodulation/ OR "Immunoglobulins, Intravenous"/ OR (exp Immunoglobulins/ AND exp "Administration, Intravenous"/)) use ppezv	335944
5	(exp Immunotherapy/ OR Immunomodulation/ OR (exp Immunoglobulin/ AND exp Intravenous Drug Administration/)) use oomezd	294657
6	(IVIg OR ((immunoglobulin* OR immune globulin*) ADJ2 intravenous*) OR immunomodulat* OR immunotherap*).tw,kw,kf	412056
7	((1 OR 2 OR 3) AND (4 OR 5 OR 6)) [MEDLINE: 87, Embase: 133]	220

Database: Epistemonikos Søkegrensesnitt: Advanced search – Title/Abstract Avgrensing: Publication type - Systematic review		
1	(PANS OR PANDAS OR ((pediatric OR paediatric) AND (autoimmune OR auto-immune) AND (neuropsychiatric OR neuro-psychiatric)) OR ((pediatric OR paediatric OR child*) AND (acute OR recent) AND ("obsessive compulsive" OR OCD OR tic OR tics)))	35

Database: US National Institutes of Health Clinical Trials (clinicaltrials.gov) Søkegrensesnitt: Standard søk – Other terms		
--	--	--

1	((PANS OR PANDAS OR ((pediatric OR paediatric) AND (autoimmune OR auto-immune) AND (neuropsychiatric OR neuro-psychiatric))) AND (IVIG OR intravenous immunoglobulins))	11
---	---	----

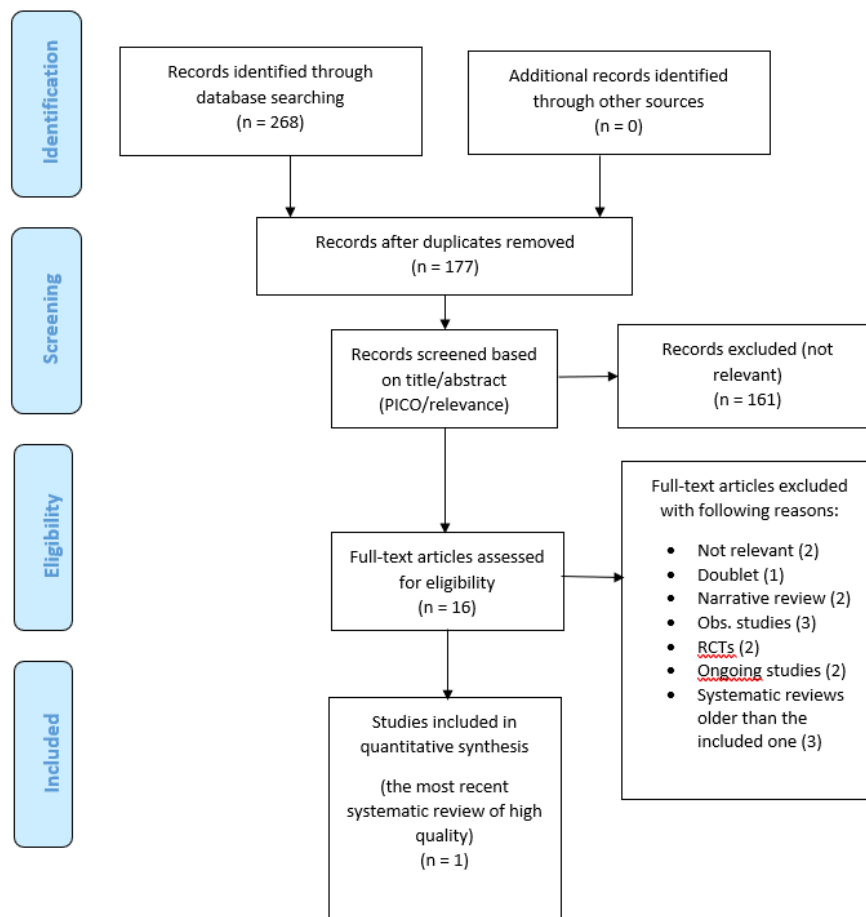
Database: WHO International Clinical Trials Registry Platform Søkegrensesnitt: Standard søk		
1	PANS AND IVIG OR PANDAS AND IVIG OR pediatric AND autoimmune AND neuropsychiatric AND IVIG OR PANS AND intravenous immunoglobulin OR PANDAS AND intravenous immunoglobulin OR pediatric AND autoimmune AND neuropsychiatric AND intravenous immunoglobulin	4

Søkelogg

Database	Antall treff
Cochrane Central Register of Controlled Trials	13
Embase	87
Epistemonikos	35
MEDLINE	133
Totalt	268
Totalt etter dublettkontroll	177

Screening og seleksjon av referanser

PRISMA Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Ekskluderte studier

#	Referanse	Begrunnelse for eksklusjon
1	Calaprice D, Tona J, Murphy TK. Treatment of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Disorder in a Large Survey Population. J Child Adolesc Psychopharmacol 2018;28(2):92-103.	Observasjonsstudie
2	Farhood Z, Ong AA, Discolo CM. PANDAS: A systematic review of treatment options. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016;89:149-53.	Systematisk oversikt fra 2016
3	Gadian J, Kirk E, Holliday K, Lim M, Absoud M. Systematic review of immunoglobulin use in paediatric neurological and neurodevelopmental disorders. Dev Med Child Neurol 2017;59(2):136-44.	Systematisk oversikt fra 2017

4	Hesselmark E, Bejerot S. Patient Satisfaction and Treatments Offered to Swedish Patients with Suspected Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 2019;29(8):634-41.	Observasjonsstudie
5	Leon J, Hommer R, Grant P, Farmer C, D'Souza P, Kessler R, et al. Longitudinal outcomes of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections (PANDAS). <i>Eur Child Adolesc Psychiatry</i> 2018;27(5):637-43.	Observasjonsstudie
6	Nct. Intravenous Immunoglobulin for PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01281969 2011.	Fullført studie med publiserte resultater (Williams et al 2016, inkludert i den svenske metodevurderingen)
7	Nct. Antibiotic Treatment and Intravenous Immunoglobulin Trial for PANDAS. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01769027 2012.	Pågående studie – ukjent status (finner ingen publiserte resultater)
8	Nielsen M, Köhler-Forsberg O, Hjorthøj C, Eriksen Benros M, Nordentoft M, Orlovská S. Streptococcal Infections and Exacerbations in PANDAS: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>The Pediatric infectious disease journal</i> 2019;38(2):189-94.	Ikke relevant ihht PICO/problemstilling
9	Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. <i>Lancet (London, England)</i> 1999;354(9185):1153-8.	RCT fra 1999 (inkludert i den svenske metodevurderingen)
10	Pichichero M. PANDAS: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococci. UpToDate [database]. Waltham, MA: UpToDate [oppdatert februar 2020; lest 17. juni 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/pandas-pediatric-autoimmune-neuropsychiatric-disorder-associated-with-group-a-streptococci/	Narrativ review

11	Sigra S, Hesselmark E, Bejerot S. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. <i>Neurosci Biobehav Rev</i> 2018;86:51-65.	Systematisk oversikt fra 2018
12	Wilbur C, Bitnun A, Kronenberg S, Laxer RM, Levy DM, Logan WJ, et al. PANDAS/PANS in childhood: Controversies and evidence. <i>Paediatr Child Health</i> 2019;24(2):85-91.	Narrativ review
13	Williams KA. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin for pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> 2016;55(10):S60-S1.	Dublett (RCT)
14	Williams KA, Swedo SE, Farmer CA, Grantz H, Grant PJ, D'Souza P, et al. Randomized, Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin for Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> 2016;55(10):860-7.e2.	RCT fra 2016 (inkludert I den svenske metodevurderingen)
15	Xu J, Liu R-J, Fahey S, Frick L, Leckman J, Vaccarino F, et al. Antibodies From Children With PANDAS Bind Specifically to Striatal Cholinergic Interneurons and Alter Their Activity. <i>The American journal of psychiatry</i> 2020:appiajp202019070698.	Ikke relevant ihht PICO/problemstillingen

AMSTAR-2 kvalitetsvurdering av den inkluderte metodevurderingen

AMSTAR-2 Checklist for systematic reviews

Anti-inflammatory, antibiotic and immunomodulatory treatment in children with symptoms corresponding to the research condition PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome)

Vurdet av moderat til høy metodisk kvalitet

Johnson M, Ehlers S, Fernell E, Hajjari P, Svanberg T, Svensson M, Vikberg Adania U, Wartenberg C, Wallerstedt SM

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

For Yes:

- Population
- Intervention
- Comparator group
- Outcome

Optional (recommended)

- Timeframe for follow up Yes

No

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

For Partial Yes:

The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:

- review question(s)
- a search strategy
- inclusion/exclusion criteria
- a risk of bias assessment

For Yes: No studies were expected to be able to be pooled (very few)

As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:

- a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and
- a plan for investigating causes of heterogeneity
- a plan for investigating causes of heterogeneity

Yes
 Partial Yes
 No

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

For Yes, the review should satisfy ONE of the following: not explicitly, but with this intervention it seems obvious that RCT is the preferable design. Have chosen not to check either yes or no

- | | |
|--|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Explanation for including only RCTs | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR Explanation for including only NRSI | <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> OR Explanation for including both RCTs and NRSI | |

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

For Partial Yes (all the following):

- searched at least 2 databases (relevant to research question)
- provided key word and/or search strategy
- justified publication restrictions (e.g. language)

For Yes, should also have (all the following):

- searched the reference lists / bibliographies of included studies
- searched trial/study registries
- included/consulted content experts in the field
 - where relevant, searched for grey literature
- conducted search within 24 months of completion of the review

- | |
|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| <input checked="" type="checkbox"/> <u>Partial Yes</u> |
| <input type="checkbox"/> No |

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- | | |
|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer. | <input type="checkbox"/> No |

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- | | |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| | <input type="checkbox"/> No |

- OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes:

- provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

- Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study

- Yes
 Partial Yes
 No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

- described populations
 described interventions

 described comparators

 described outcomes
 described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

- described population in detail
 described intervention in detail (including doses where relevant)
 described comparator in detail (including doses where relevant)
 described study's setting
 timeframe for follow-up

- Yes
 Partial Yes
 No

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs not indicated specifically what RoBs were assessed but they reported having used SBU checklists, which are comprehensive

For Partial Yes, must have assessed RoB from

- unconcealed allocation, and
 lack of blinding of patients and assessors when assessing

For Yes, must also have assessed RoB from:

- allocation sequence that was not truly random, and
 selection of the reported result from among multiple

- Yes
 Partial Yes
 No
 Includes only NRSI

outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

measurements or analyses of a specified outcome

NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- from confounding, and
- from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

- methods used to ascertain exposures and outcomes, and
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

- Yes
- Partial Yes
- No
- Includes only RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes

- Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies

- Yes
- No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs No metaanalyses performed

For Yes:

- The authors justified combining the data in a meta-analysis
- AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.
- AND investigated the causes of any heterogeneity

- Yes
- No
- No meta-analysis conducted

For NRSI

For Yes:

- The authors justified combining the data in a meta-analysis
- AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present
- AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or

- Yes
- No
- No meta-analysis conducted

justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available

- AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes: Metaanalyses were not performed

- included only low risk of bias RCTs
 - OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.
- Yes
 No
 No meta-analysis conducted

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

- included only low risk of bias RCTs
 - OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results
- Yes
 No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes: not relevant because only two studies included

- There was no significant heterogeneity in the results
 - OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review
- Yes
 No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias

Yes
 No
 No meta-analysis conducted

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

The authors reported no competing interests OR
 The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest

Yes
 No

Kjennetegn ved inkluderte studier

Studiekarakteristikkene av de inkluderte RCTene

Hentet direkte fra Johnson et al. 2020

Author Year Country	Study design	Follow up	Study groups Intervention vs control	Condition	Age Mean (SD)	Male (%)	Outcomes
Perlmutter 1999 USA	RCT	1 month	IVlg eller plasma exchange versus placebo	PANDAS N=30	Intervention: IVlg 9,1 (2,4) Plasma 10,3 (2,8) Control: 9,4 (2,3)	63%	Care staff ratings of level of functioning (CGAS, NIMH) and symptoms (CY-BOCS, CGI). Additional scales for global functioning, anxiety, depression and emotional lability
Williams 2016 USA	RCT	6 weeks	IVlg versus placebo	PANS/ PANDAS N=35	Intervention: IVlg 8,99 (2,37) Control: 9,61 (2,32)	I: 70% K: 61%	Care staff ratings of symptoms (CY-BOCS, CGI-I)

C=control/comparison, CGAS= Children's Global Assessment Scale, CGI-S/I = Clinical Global Impression Severity/Improvement Scale, CY-BOCS = Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, I = intervention, IVlg = Intravenous immunoglobulin, NIMH= National institute of mental health, PANDAS = Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infections, PANS = Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome, RCT = randomised controlled trial.

Resultater med kvalitetsvurdering

(*) + No or minor problems ? Some problems - Major problems

Ekstrahert fra Johnson et al. 2020

Author Year Country Study design	Condition (N)	Withdra- wals drop- outs	Results		Comments	Directness (*)	Study limitations (*)	Precision (*)
			Intervention	Control				
Level of functioning								
Perlmutter 1999 USA RCT	PANDAS n=30 IVIg=10 (Plasma exchange= 10) Control=10	1 dropout 2 lost to follow-up	IVIG (n=9) CGAS mean (SD) Baseline: 56.0 (9.7) 1 month: 67.4 (12.1) Change from baseline NS Between-groups compar- ison not reported	Placebo (n=10) CGAS mean (SD) Baseline: 58.3 (10.5) 1 month: 59.9 (11.4) Change from baseline NS	Dose given in the study: IVIg 2 g/kg Placebo given as sham IVIg Patients in the placebo group who did not im- prove during study treat- ment were offered active treatment About 70% of patients had concomitant psy- chotropic drugs	?	-	-

C = comparison, CGAS= Children's Global Assessment Scale (score 1-100, with high scores indicating better functioning), I = intervention, IVIG = Intravenous immunoglobulin, NIMH= National institute of mental health (Information on minimum and maximum values is not provided in the publication), NS = not significant (P-value not provided in publication); PANDAS = Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infections, PANS = Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome, RCT = randomised controlled trial, SD = standard deviation, SE = standard error of the mean

Author Year Country Study design	Condition (N)	Withdra- wals drop- outs	Results		Comments	Directness (*)	Study limitations (*)	Precision (*)
			Intervention	Control				
Symptom change (reported by patients, caregivers and care staff)								
Perlmutter 1999 USA RCT	PANDAS n=30 IVIg=10 (Plasma exchange= 10) Control=10	1 dropout 2 lost to follow-up	IVIG (n=9) CY-BOCS mean (SD) Baseline: 26.7 (5.9) 1 month: 14.7 (10.8) Change from baseline: P<0.05 TSURS mean (SD) Baseline: 6.8 (9.2) 1 month: 5.5 (7.7) Change from baseline: NS Global impairment mean (SD); scale not de- scribed Baseline: 8.7 (1.0) 1 month: 5.8 (1.9) Change from baseline: P<0.05 Global severity mean (SD); scale not described Baseline: 4.7 (0.8) 1 month: 3.4 (1.2) Change from baseline: P<0.05	Placebo (n=10) CY-BOCS mean (SD) Baseline: 23.0 (13.6) 1 month: 22.1 (13.1) Change from baseline: NS TSURS mean (SD) Baseline: 11.0 (9.5) 1 month: 9.7 (9.1) Change from baseline: NS Global impairment mean (SD); scale not de- scribed Baseline: 7.7 (1.6)	Dose given in the study: IVIg 2 g/kg Plasma exchange: 5-6 times Placebo given as sham IVIg Plasma exchange group not blinded After the placebo period, patients were offered ac- tive treatment About 70% of patients had concomitant psy- chotropic drugs	?	-	-

			Between-groups comparisons not reported	1 month: 7.7 (1.6) Change from baseline: NS Global severity mean (SD); scale not described Baseline: 4.8 (0.4) 1 month: 4.8 (0.5) Change from baseline: NS				
Williams 2016 USA RCT	PANS/ PANDAS n=35 I=17 C=18	None during the double blind phase	IVIG (n=17) CY-BOCS mean (SD) Baseline: 26.47 (5.14) Week 6: 20.59 (10.12) Between-group comparison at week 6: P=0.44 CGI-I mean (SD) Week 6: 2.88 (1.20) Between group comparison at week 6: P=0.12	Placebo (n=18) CY-BOCS mean (SD) Baseline: 28.78 (3.98) Week 6: 25.67 (8.65) CGI-I mean (SD) Week 6: 3.53 (1.62)	Dose given in the study: IVIG: 2 g/kg Non-responders at 6 weeks (n=24) were offered IVIG All patients received prophylactic antibiotics during the study	?	-	?

C = comparison, CGI-I = Clinical Global Impression Improvement Scale (Score 1-7 where 1 is very much improved and 7 is very much worse), CI = confidence interval, CY-BOCS = Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Score 0-40; higher score reflects more symptoms), I = intervention, IVIG = Intravenous immunoglobulin, NIMH= National institute of mental health, NS = not significant (P-value not provided in publication), PANDAS = Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infections, PANS = Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome, RCT = randomised controlled trial, SD = standard deviation, SE = standard error of the mean, TSURS = Tourette syndrome unified rating scale (Minimum and maximum values are missing)

Author Year Country Study design	Condition (N)	Withdrawals drop-outs	Results		Comments
			Intervention	Control	
Complications					
Perlmutter 1999 USA RCT	PANDAS n=30 IVIG=10 (Plasma exchange=10) Control=10	1 dropout 2 lost to follow-up	IVIG (n=9) AEs of mild to moderate severity (n=6): nausea and vomiting (n=5), mild to moderately severe headache (n=3), low-grade fever (n=4)	Placebo (n=10) Mild AEs (n=2): stomachache (n=2), headache (n=1)	AEs collected by parent/patient report and physical examinations Dose given in the study: IVIG 2 g/kg Plasma exchange: 5-6 times Placebo given as sham IVIG
Williams 2016 USA RCT	PANS/ PANDAS n=35 I=17 C=18	None during the double blind phase	IVIG (n=17) One patient had a possible allergic reaction which resolved without complication	Placebo (n=18) Headache (n=3), sore throat (n=2), stomach or abdominal discomfort (n=1), nausea/vomiting (n=1), muscle/bone/joint	AEs collected by parent/patient report and physical examinations Dose given in the study: IVIG: 2 g/kg

			Headache (n=8), sore throat (n=1), stomach or abdominal discomfort (n=3), nausea/vomiting (n=4), muscle/bone/joint pain (n=3), tiredness/fatigue (n=2), anxiety (n=2)	pain (n=2), tiredness/fatigue (n=1), anxiety (n=2)	
--	--	--	---	--	--

AE= adverse event, IVIG = Intravenous immunoglobulin, RCT = randomised controlled trial

Pågående studier

Oversikt over pågående studier

Study ID Other study ID/name Study type	Country (centre/site) Status/ Phase	Start/ Completion date Brief summary	N (age) Intervention (regimen)	Official Study Title
NCT03348618 IIS201701-PANS Single arm (observational)	USA (Multi-centre: IMMUNOe Research Centers) Active, not recruiting Phase IV	Start: November 2017 Estimated completed: March 2020 This study will evaluate the use of intravenous immunoglobulins (IVIG) at a dose of 1g/Kg/body weight given every three weeks for 6 infusions in pediatric subjects ages 4 - 16 years with moderate to severe PANS. The study will compare biomarkers and behavioral scales before treatment, after the last infusion, 2 months, and at a minimum 6 months post-treatment.	N=21 (4-16 years) Intravenous immunoglobulin Product: Octagam 5% (Octapharma) Regimen: 1 g/Kg/body weight given every three weeks for 6 infusions	A Multi-site, Open-Label, Pilot Study to Evaluate the Benefit of Octagam 5%® in Subjects With Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS)
NCT04609761 IVIGPANSOpen Open-label Trial of IVIG in Children With PANS Single arm (observational)	Sweden (Göteborg University) Not yet recruiting Phase II	Start: December 2020 Estimated completed: December 2021 Open-label prospective trial to study efficacy, safety and tolerability of intravenous immunoglobulin (IVIG) once monthly for 6 months in children and adolescents with PANS (including the subgroup PANDAS).	N=10 (4-17 years) Intravenous Immunoglobulin (injectable drug) Product: Privigen (CSL Behring AG) Regimen: 2 g/kg BW every 4th week for 6 months (= 6 infusions)	Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Treatment in Children With Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS): an Open-label Trial in South-western Sweden
NCT04508530 NGAM-13 RCT (cross-over)	Country/ centre not indicated Not yet recruiting Phase III	Start: January 2021 Estimated completed: March 2023 A Superiority Study To Compare The Effect of Panzyga Versus Placebo in Patients with Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome	N=92 (≥6 to ≤17 years) Intravenous Immunoglobulin Product: Panzyga 10% (Octapharma) Regimen not indicated	A Superiority Study To Compare The Effect of Panzyga Versus Placebo in Patients With Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome
NCT01769027 ATIVPANDAS RCT	Italy and France (University of Florence, University Paris-Est)	Start: June 2013 Estimated completed: June 2016 Objectives of the study are to determine the safety and efficacy of SSRI+AB compared to SSRI only and to test the	N=30 (4-40 years) Drug: SSRI + antibiotics (AB)	Antibiotic Treatment and Intravenous Immunoglobulin Trial for PANDAS

	Unknown status Phase II	safety and additional beneficial effects of high dose of IVIG on antibiotic prophylaxis for the treatment of OCD symptoms in non-responders patients with PANDAS.	Non-responder patients will be treated with intravenous immunoglobuline (2g/kg over 5 days for 5 consecutive months) Product: Gamimune N Gammagard Comparator: SSRI+AB	
--	----------------------------	---	---	--

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Mars 2021

Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider
www.fhi.no