

PANDAS: behov for nasjonale retningslinjer

Matilla Færevåg Berger , Ånen Aarli og Silja Torvik Griffiths

PANDAS: behov for nasjonale retningslinjer

Pediatrik autoimmun nevropsykiatrisk forstyrrelse forbundet med streptokokkinfeksjon (PANDAS) beskrives som akutt (1–2 dager) debuterende symptomer på tvangslidelse og/eller tics etter en forutgående infeksjon med gruppe A streptokokker (GAS) (Swedo et al., 1998). Mens tvangslidelse er definert som tilbakevendende, uønskede tvangstanker og/eller tvangshandlinger, er tics ufrivillige, plutselige muskelbevegelser eller lyder vanligvis forutgått av en uimotståelig trang til å utføre bevegelsen eller lage lyden (Hirschtritt et al., 2017; Knight et al., 2012). PANDAS er en kontroversiell diagnose og er ikke en diagnose i DSM-5, ICD 10 eller primærhelsetjenestens diagnosesystem, ICPC 2. Det diskuteres blant annet hvorvidt PANDAS er en isolert tilstand av autoimmun årsak som er relevant å skille fra pediatrik tvangslidelse og tics, samt hvilken behandling som skal tilbys (Pichichero, 2019). Det mangler i dag adekvat dokumentasjon for å trekke konklusjoner, som fører til utfordringer for både pasienter, pårørende og helsepersonell.

Historie

PANDAS ble først beskrevet i 1998 der man blant pasienter med tvangslidelse observerte en undergruppe som skilte seg ut med akutt debut, alvorlige symptomer, hyppig psykiatrisk komorbiditet og en tilsynelatende tidsmessig sammenheng med GAS-infeksjoner.

I lys av dette foreslo Swedo et al. (1998) følgende arbeidskriterier for den kliniske diagnosen PANDAS (Swedo et al., 1998):

- Tilstedeværelse av tics og/eller tvangslidelse med kriteriene fra DSM-III eller DSM-IV oppfylte
- Prepubertal debut
- Akutt debut og/eller forverring med et episodisk sykdomsforløp
- Tidsmessig relasjon mellom GAS-infeksjon og debut og/eller forverring
- Nevrologiske avvik som tics-forstyrrelse, koreiforme bevegelsesforstyrrelser eller motorisk hyperaktivitet under forverring

Angitte psykiatriske tilleggdiagnoser hos pasienter som oppfyller de foreslåtte PANDAS-kriteriene inkluderer angst, ADHD og depresjon. Spisevegring, søvnforstyrrelser, irritabilitet,

aggresjon, opposisjonell atferd, vannlatingsproblemer og reduserte skoleprestasjoner rapporteres som hyppige tilleggsvansker (Sorensen et al., 2018; Swedo et al., 1998; Williams & Swedo, 2015).

Oppmerksomheten rundt PANDAS har økt de siste årene. I 2019 viste NRK Brennpunkt-dokumentaren «Mitt monster» (Ansari, 2019), som forteller om tre barn som ble angitt å oppfylle PANDAS-kriteriene (Swedo et al., 1998). Foreldrene forteller om frustrasjon over manglende hjelpetilbud og frykt for å ikke bli forstått i møte med helsevesenet. Dokumentaren belyser usikkerheten i Norge forbundet med tilstanden og påpeker viktigheten av et tverrfaglig samarbeid for å kunne utvikle retningslinjer for utredning og behandling.

Swedo et al. (2012) merket seg noen begrensninger ved de foreslåtte kriteriene for PANDAS-diagnosen, blant annet at forutgående GAS-infeksjon ikke alltid kunne fastslås. Det ble tidlig foreslått at andre bakterier og virus kunne gi tilsvarende symptomer. Forskningen fokuserte imidlertid på GAS grunnet sammenhengen med Sydenhams korea, en kjent potensiell sekvele av GAS-infeksjon, som hypotesen om PANDAS er utsprunget fra. Legene videreutviklet senere akronymet til PANS (pediatric acute neuropsychiatric syndrome) med nye foreslåtte arbeidskriterier som inkluderte akutt debuterende nevropsykiatriske tilstander uavhengig av etiologi og alder ved debut (Swedo, 2012). Forskning har tidligere hatt størst fokus på PANDAS, men siden 2012 har fokuset på PANS og andre foreslåtte årsaker vært økende. GAS-infeksjon er vanlig i barneårene, og vi har valgt å fokusere på PANDAS og GAS som årsak siden deres relevans for utvikling av tics og tvangslidelse vil være av størst verdi i den kliniske hverdagen.

Autoimmunitet

Sydenhams korea, den neurologiske manifestasjonen av revmatisk feber, er en kjent potensiell følgetilstand etter GAS-infeksjon, og omfatter ufrivillige bevegelser, emosjonell labilitet, hypotoni og nevropsykiatriske symptomer (Kirvan et al., 2003; Kumar & Tandon, 2013; Marques-Dias et al., 1997). Patogenesen til Sydenhams korea er fortsatt ukjent, men en teori er post-infeksiøs autoimmunitet i form av molekylær likhet, i dette tilfellet at en GAS-infeksjon utløser produksjon av antistoffer som kryssreagerer med vertens antigener (Kirvan et al., 2006; Kumar & Tandon, 2013). Sydenhams korea og PANDAS er to ulike diagnoser men med flere likhetstrekk, inkludert nevropsykiatriske symptomer og samme foreslåtte etiologi. I tillegg har flere studier vist økte verdier av enkelte anti-neuronale antistoff hos pasienter med Sydenhams korea og PANDAS (Chiarello

et al., 2017), som kan tyde på lik patogenese (Kirvan et al., 2006). En teori er at antistoffer fra pasienter som oppfyller PANDAS-kriteriene, kan gi endret dopamintransmisjon og dermed endret bevegelsesmønster og oppførsel (Chiarello et al., 2017). Samtidig har økte verdier av antistoff mot basalganglier også blitt observert hos pasienter med tvangslidelse der PANDAS-kriteriene ikke er oppfylt, uten at en kausal sammenheng mellom antistoffverdier og tvangslidelse er blitt bekreftet. Det er publisert flere case-rapporter (Elia et al., 2005; Giedd et al., 1996; Latimer et al., 2015) vedrørende immunmodulerende behandling av PANDAS-pasienter som støtter hypotesen om postinfeksiøs autoimmunitet, men forskningen er mangelfull (Perlmutter et al., 1999; Sigra et al., 2018; Williams et al., 2016). Å administrere immunmodulerende behandling til pasienter uten en påvist autoimmun komponent reiser viktige etiske og medisinske spørsmål.

Situasjonen i Norge

Det foreligger ikke statistikk over hvor mange personer i Norge som oppfyller de foreslåtte PANDAS-kriteriene. På bakgrunn av uenighet rundt patogenese og effekt av ulike behandlinger er det utfordrende å utarbeide veiledere, og det finnes ikke nasjonale retningslinjer for behandling av PANDAS i Norge i dag. Mangel på retningslinjer innebærer usikkerhet for pasienter og helsepersonell (Ansari, 2019). Ikke alle henvises til barneleger eller barne- og ungdomspsykiatrien. Samarbeid rundt tilnærmingen til disse pasientene er derfor svært tiltrengt. Rikshospitalet samarbeider nå med andre nordiske land og Storbritannia for å etablere felles retningslinjer. En oversikt over tilgjengelig litteratur om behandling av PANDAS, som er formålet med denne artikkelen, er viktig for utarbeiding og, ikke minst, implementering av slike retningslinjer.

Metode

Artikkelen bygger på litteratursøk i PubMed og Cochrane Library utført 01.06.2019, 31.01.2020 og 17.07.21. Følgende søkestrenger ble brukt i alle søkene:

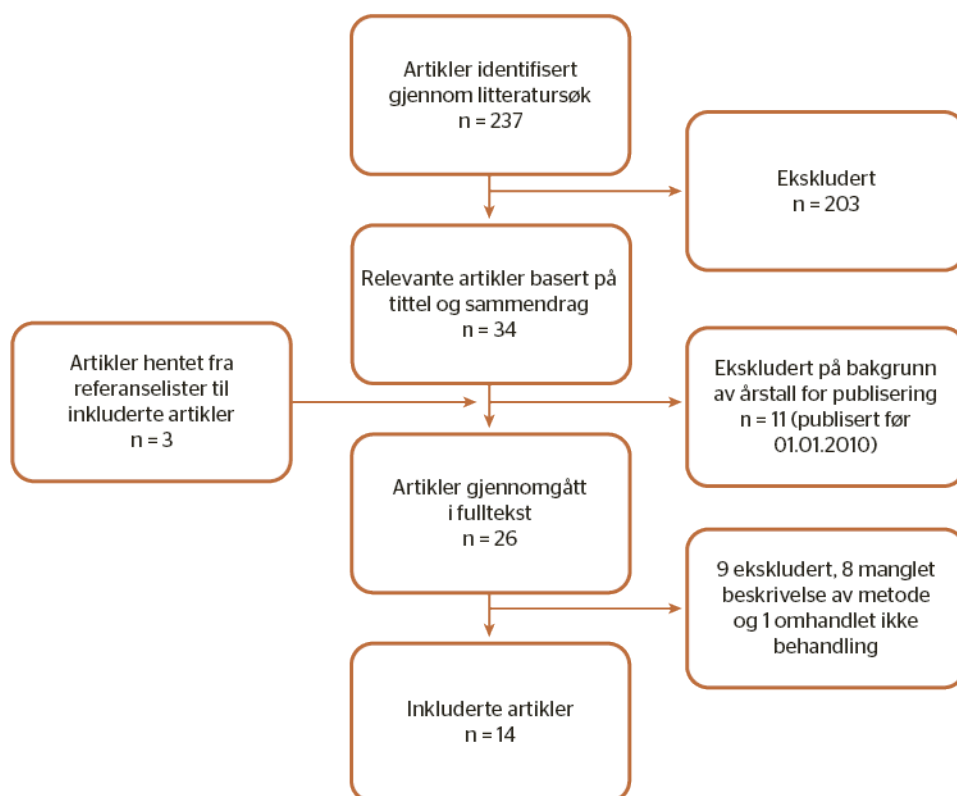
- PANDAS AND PANS AND treatment AND review (17 treff i PubMed)
- PANDAS AND treatment AND review (150 treff i PubMed)
- PANDAS AND systematic review (40 treff i PubMed)

- paediatric autoimmune neuropsychiatric AND treatment (26 treff i Cochrane Library)
- PANDAS AND immune modulating therapy (4 treff i PubMed)

Titler og sammendrag ble gjennomgått av to av forfatterne (Berger M., Griffiths S.).

Oversiktsartikler som omhandlet PANDAS-behandling skrevet på norsk, dansk, svensk eller engelsk og publisert etter 31.12.2009 ble inkludert. Tre artikler (Cooperstock et al., 2017; Frankovich et al., 2017; Thienemann et al., 2017) ble identifisert ut fra referanselisten til en av artiklene funnet i søket (Swedo et al., 2017), og erstattet en oppsummeringsartikkel av disse tre. 26 artikler ble gjennomgått i fulltekst. Videre ble ni artikler ekskludert; én omtalte ikke anbefalt PANDAS-behandling mens åtte manglet beskrivelse av metode.

FIGUR 1 Oversikt over litteratursøk og seleksjonsprosess



Resultater

Fjorten oversiktsartikler ble inkludert. De inkluderte artiklene omhandlet flere behandlingsmuligheter: psykiatrisk behandling med psykoterapi, psykoedukasjon og psykofarmaka, antibiotika,

tonsillektomi (kirurgisk fjerning av mandlene), ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs), kortikosteroider, intravenøs immunoglobulin (IVIG), terapeutisk plasmaferese (TPE) og andre immunmodulerende midler. Appendiks A viser en oversikt over artikler, metode og konklusjon.

Psykiatrisk behandling

Syv av de inkluderte oversiktsartiklene undersøkte kognitiv terapi som behandling til PANDAS-pasienter (Chiarello et al., 2017; Dop et al., 2021; Esposito et al., 2014; Farhood et al., 2016; Murphy et al., 2010; Sigra et al., 2018; Thienemann et al., 2017). Fem av dem undersøkte også psykofarmaka (Chiarello et al., 2017; Dop et al., 2021; Esposito et al., 2014; Murphy et al., 2010; Sigra et al., 2018; Thienemann et al., 2017). Flere av artiklene konkluderte ikke vedrørende disse behandlingene (Chiarello et al., 2017; Dop et al., 2021; Sigra et al., 2018), men henvisning til barnepsykiater ble likevel anbefalt som første steg i én av dem (Chiarello et al., 2017). I en artikkel ble kognitiv terapi i tillegg til psykoedukasjon og familieopplæring anbefalt som førstevalg i behandlingen, mens SSRI ble anbefalt til pasienter med alvorlige, varige symptomer (Esposito et al., 2014). Den ene oversikten konkluderte med at standard, evidensbasert behandling for tvangslidelse, tics og Tourettes syndrom, inkludert psykoterapi, SSRI og psykoedukasjon, også anbefales som PANDAS-behandling (Murphy et al., 2010). Det trekkes også frem at psykoterapi muligens har effekt og har lav risikoprofil (Farhood et al., 2016). Avslutningsvis tok også en av artiklene til orde for at psykiatrisk behandling, inkludert psykoterapi og psykofarmaka, bør iverksettes så snart diagnosen er stilt (Thienemann et al., 2017). De syv artiklene identifiserte totalt to pilotstudier av kognitiv terapi samt flere case-rapporter av behandling med kognitiv terapi og/eller psykofarmaka. Øvrig kunnskapsgrunnlag bestod av en spørreundersøkelse av 698 PANS-pasienter og referanser om behandling av pasienter med tics og tvangslidelse som ikke oppfylte eller ikke ble utredet med tanke på PANDAS.

Antibiotika

Ni av fjorten inkluderte artikler undersøkte antibiotikabehandling (Burchi & Pallanti, 2018; Chiarello et al., 2017; Cooperstock et al., 2017; Dop et al., 2021; Esposito et al., 2014; Farhood et al., 2016; Johnson et al., 2021; Murphy et al., 2010; Sigra et al., 2018). Seks av artiklene konkluderte ikke vedrørende behandlingen (Burchi & Pallanti, 2018; Chiarello et al., 2017; Dop et al., 2021; Farhood et al., 2016; Murphy et al., 2010; Sigra et al., 2018) og fire av dem understreket samtidig behovet for mer forskning før behandlingen eventuelt kan anbefales (Burchi & Pallanti, 2018; Dop et al., 2021; Farhood et al., 2016; Murphy et al., 2010). En oversikt anbefalte antibiotikakur til alle nydiagnostiserte pasienter som oppfyller PANDAS-kriteriene og langvarig forebyggende antibiotika,

til tross for at det mangler støtte til slik behandling, til pasienter med alvorlige og tilbakevendende symptomer (Cooperstock et al., 2017). Antibiotika ble anbefalt dersom det foreligger bevis på GAS-infeksjon og samtidig akutt forverring av tics og/eller tvangslidelse av en artikkel (Esposito et al., 2014), mens en annen konkluderte med at mens kjente bivirkninger er sannsynlige er effekten usikker (Johnson et al., 2021).

De ni oversiktsartiklene identifiserte totalt syv studier av antibiotikabehandling av PANDAS-pasienter, hvorav kun to var randomiserte, kontrollerte studier. I tillegg ble én case-serie og én case-rapport identifisert. Øvrig kunnskapsgrunnlag var ikke referanser som undersøkte den aktuelle behandlingen for PANDAS-pasienter.

Tonsillektomi

Tonsillektomi ved PANDAS ble beskrevet i totalt seks av de inkluderte artiklene (Chiarello et al., 2017; Cooperstock et al., 2017; Farhood et al., 2016; Rajgor et al., 2018; Sigra et al., 2018; Windfuhr, 2016). To oversiktsartikler basert på samme litteratur (3 case-serier og 6 kasuistikker) hadde tilnærmet lik konklusjon om at tonsillektomi ikke kunne anbefales som standardbehandling for PANDAS grunnet motstridende resultater (Rajgor et al., 2018; Windfuhr, 2016). Øvrige oversikter anbefalte heller ikke tonsillektomi som behandling mot PANDAS (Chiarello et al., 2017; Cooperstock et al., 2017; Farhood et al., 2016; Sigra et al., 2018). Referansene identifiserte til sammen åtte case-rapporter og fire case-serier. En av oversiktsartiklene (Farhood et al., 2016) trakk frem en retrospektiv observasjonsstudie av kliniske karakteristikk blant barn med tics og/eller tvangslidelse som registrerte høyere forekomst av tonsillektomi blant dem som oppfylte PANDAS-kriteriene sammenlignet med dem som ikke oppfylte kriteriene.

Immunmodulerende behandling

Til sammen hadde ni av de inkluderte artiklene undersøkt behandling med intravenøs immunoglobulin (IVIG) og terapeutisk plasmaferese (TPE) (Chiarello et al., 2017; Dop et al., 2021; Esposito et al., 2014; Farhood et al., 2016; Frankovich et al., 2017; Johnson et al., 2021; Murphy et al., 2010; Sigra et al., 2018; Vitaliti et al., 2015). Kunnskapsgrunnlaget bestod av to randomiserte, kontrollerte studier – den éne av IVIG- og TPE-behandling og den andre av bare IVIG – i tillegg til en rekke case-studier, case-rapporter, en spørreundersøkelse av 698 pasienter samt studier gjort på andre nevropsykiatriske og autoimmune tilstander. De to randomiserte studiene ga motstridende resultater, men til tross for dette anbefalte noen å vurdere immunmodulerende behandling til mer alvorlige tilfeller av PANDAS (Farhood et al., 2016; Frankovich et al., 2017). Andre oversikter konkluderte

med at det ikke er vitenskapelig støtte til denne typen behandling basert på nåværende litteratur (Johnson et al., 2021; Murphy et al., 2010; Sigra et al., 2018; Vitaliti et al., 2015). En artikkel tok til orde for bruk av immunmodulerende behandling bare i forbindelse med forskning (Esposito et al., 2014), mens en annen ikke trakk noe konklusjon (Dop et al., 2021). En oversiktsartikkel konkluderte med at IVIG ville vært nyttig mot PANDAS dersom det gis innen få uker etter symptomdebut, men anbefalte likevel at SSRI og antibiotika forsøkes først (Chiarello et al., 2017).

Fire og seks artikler undersøkte henholdsvis behandling med NSAIDs (Chiarello et al., 2017; Frankovich et al., 2017; Johnson et al., 2021; Sigra et al., 2018) og kortikosteroider (Chiarello et al., 2017; Dop et al., 2021; Frankovich et al., 2017; Johnson et al., 2021; Murphy et al., 2010; Sigra et al., 2018). To av artiklene tok til orde for at NSAIDs muligens kan forkorte sykdomsepisoder (Frankovich et al., 2017; Sigra et al., 2018), to konkluderte med at man ikke kan anbefale slik behandling basert på tilgjengelig litteratur (Johnson et al., 2021; Sigra et al., 2018) og en trakk ingen konklusjon (Chiarello et al., 2017). En av artiklene anbefalte kortikosteroider (Frankovich et al., 2017).

En retrospektiv studie av NSAIDs til PANDAS-pasienter og to tverrsnittstudier – den ene om kortikosteroider og den andre om NSAIDs til PANS- og PANDAS-pasienter – ble identifisert. I tillegg ble det vist til overnevnte spørreundersøkelse, en rekke case-serier og case-rapporter om PANDAS-pasienter, samt studier på andre nevropsykiatriske og autoimmune tilstander som Sydenhams korea og autoimmun encefalitt.

Tabell 2

Oversikt over inkluderte studiers design, tema, metode og konklusjon

Førsteforfatter	Studiedesign	Tema	Metode	Konklusjon
Burchi E. (2018) (Burchi & Pallanti, 2018)	Oversiktsartikkel	Antibiotika mot PANDAS/PANS.	Systematisk litteratursøk i PubMed for engelske artikler fra januar 1994 til juli 2017. RCT-er, case-rapporter og observasjonsstudier ble inkludert.	Antibiotikas effekt mot PANDAS/PANS er muligens knyttet til immunmodulerende og nevroprotektiv effekt i tillegg til antibiotisk virkning. Stor heterogenitet mellom studiene gjør det vanskelig å trekke konklusjoner. Man fant en tendens til at en undergruppe av tvangslidelse hadde effekt av antibiotika, men det trengs mer forskning før en kan anbefale

Førsteforfatter	Studiedesign	Tema	Metode	Konklusjon
Chiarello F. (2017) (- Chiarello et al., 2017)	Oversiktsartikkel	Patofysiologi, diagnostikk og behandling av PANDAS/PANS.	Litteratursøk i PubMed etter artikler om PANDAS/PANS fra 1994 til 2015.	antibiotikabehandling for PANDAS. Ved mistanke om PANDAS/PANS bør det utføres tverrfaglig utredning med tanke på infeksiøs, metabolsk, autoimmun og/ eller inflammatorisk patofysiologi. Barnet bør først henvises til en barnepsykiater.
Cooperstock M. (2017) (Cooperstock et al., 2017)	Retningslinjer/oversikt	Behandling og forebygging av infeksjoner ved PANS.	Basert på klinisk erfaring fra medlemmer av PANS Research Consortium og tilgjengelig empirisk litteratur.	Antibiotikakur anbefales til alle pasienter med oppfylte PANS- kriterier, uavhengig om det påvises en infeksjon i assosiasjon til symptomene. Langtidsbehandling med profylaktisk antibiotika anbefales til pasienter med alvorlig PANDAS og gjentakende eksaserbasjoner med forverring av nevropsykiatriske symptomer. I tillegg anbefales det at barnet følger barnevaksinasjonsprogrammet, får årlig influensavaksine og at D-vitaminverdier monitoreres. (Adeno) tonsillektomi er ikke anbefalt.
Dop D. (2021) (Dop et al., 2021)	Oversiktsartikkel	Patogenesen bak, diagnostikk og behandling av samt prognose ved PANDAS.	Litteratursøk i PubMed og Scopus- databasen etter litteratur fra 1996 til 2020. Ikke engelsk- språklige artikler og litteratur som omfattet redaktørbrev, kommentarer, presentasjoner og som var bak betalingsmur ble ekskludert.	Det er nødvendig med et større og mer definert kunnskapsgrunnlag før behandlingsprotokoller kan utarbeides for PANDAS.
Esposito S. (2014) (Esposito et al., 2014)	Oversiktsartikkel	Patogenese, behandlingsmuligheter og fremtidige forsk-	9 studier om behandling om	Førstevalg ved behandling av PANDAS bør være

Førsteforfatter	Studiedesign	Tema	Metode	Konklusjon
				kognitiv terapi, psykoedukasjon og familieopplæring. Psykofarmaka kan forsøkes til pasienter med alvorlige, varige symptomer. Antibiotika anbefales bare dersom det foreligger bevis på GAS-infeksjon samtidig som pasienter har symptomer på infeksjon eller en akutt eksaserbasjon av tics og/eller tvangslidelse. Immunmodulerende behandling med terapeutisk plasmaferese (TPE) og intravenøs immunoglobulin (IVIG) anbefales bare i forbindelse med studier. Det trengs mer forskning før en kan utarbeide bestemte retningslinjer for behandling av PANDAS.
		ningsmuligheter ved PANDAS.	PANDAS ble inkludert.	Valg av behandling av PANDAS/PANS er utfordrende da det finnes få publikasjoner og forskningen som er publisert er begrenset av faktorer som små populasjoner, samtidig behandling med flere modaliteter og retrospektivt studiedesign. Det er ikke bevis for effekt av adenotonsillektomi mot PANDAS.
Farhood, Z. (2016) (- Farhood et al., 2016)	Systematisk oversikt	Behandlingsalternativer ved PANDAS.	Systematisk litteratursøk i PubMed, EMBASE og Scopus etter artikler om behandling av PANDAS-pasienter med antibiotika, tonsillektomi, IVIG, psykofarmaka og psykoterapi.	Antibiotika kan muligens forbedre nevropsykiatriske symptomer ved å forebygge eller behandle infeksjoner, men det finnes lite evidens for denne typen behandling. IVIG er vist å være

Førsteforfatter	Studiedesign	Tema	Metode	Konklusjon
				effektivt hos noen pasienter, men har høy risikoprofil og burde forbeholdes de mest alvorlige tilfellene. Psykoterapi er muligens effektivt mot PANDAS-symptomer og har lav risikoprofil.
				Tidlig intervensjon er viktig for et bedre utfall og kortere behandlingsvarighet.
				Mild PANS/ PANDAS: Kognitiv atferdsterapi og ekspektans mht. farmakologisk behandling. NSAIDs-behandling per oralt eller en kort per oral prednisolonkur dersom > 2 ukers symptomvarighet.
				Moderat til alvorlig PANS/ PANDAS: Psykiatrisk støttebehandling. Per oral eller i.v. kortikosteroider. Eventuelt IVIG, dette er førstevalget til de fleste av forfatterne.
				Ekstrem/ livstruende PANS/ PANDAS: Psykiatrisk støttebehandling og langvarig behandling med kortikosteroider. TPE er førstevalg dersom pasienten har livstruende klinikk, eventuelt kombinert med IVIG, høydose kortikosteroider i.v. og/eller rituximab.
Frankovich F. (2017) (Frankovich et al., 2017)	Retningslinjer/oversikt	Immunmodulerende behandling av PANS.	Basert på klinisk erfaring fra medlemmer av PANS Research Consortium og tilgjengelig empirisk litteratur på immunmodulerende behandling.	
Johnson M. (Johnson et al., 2021)	Systematisk oversikt	Anti-inflammatorisk, antibakteriell og immunmodulerende behandling hos barn med PANS-symptomer	Systematiske litteratursøk ble utført i PubMed, Embase, the Cochrane Library, CINAHL, PsycInfo og HTA. Inklusjonskriterier var pasienter < 18 år, intervensjon- og ingen-intervensjonsgruppe,	Anti-inflammatorisk, antibakteriell og immunmodulerende behandling gir usikker gevinst og, med større sannsynlighet, utilsiktede bivirkninger hos PANS-pasienter.

Førsteforfatter	Studiedesign	Tema	Metode	Konklusjon
			samt helserelatert livskvalitet, funksjonsnivå, symptomendring og bivirkninger som utfall.	
Murphy TK. (2010) (Murphy et al., 2010)	Oversiktsartikkel	Immunobiologi, klinikk og behandlingsmuligheter ved PANDAS, Tourettes og tvangslidelse.	Litteratursøk i PsycINFO og MedLine. Artikler ble også inkludert fra referanselister i artikler og annet materiale om PANDAS, tvangslidelse og Tourettes syndrom.	Standard, evidensbasert behandling for tvangslidelse, tics og Tourettes syndrom, slik som kognitiv terapi, SSRI og psykoedukasjon, er anbefalt behandling for PANDAS. Det trengs mer forskning før en kan anbefale antibiotika og immunmodulerende behandling mot PANDAS.
				1 av 3 case-serier viste betydelig reduksjon av symptomer etter tonsillektomi. 2 av 3 viste ingen bedring. På grunn av varierende resultater i ulike studier er tonsillektomi ikke anbefalt som standard behandling, men kan vurderes hos PANDAS-pasienter som ikke responderer på antibiotika.
Rajgor, A. (2018) (Rajgor et al., 2018)	Oversiktsartikkel	Tonsillektomi mot PANDAS.	Litteratursøk i MEDLINE.	
			Litteratursøk i PubMed, Scopus og Cochrane Library for artikler om behandling av pasienter med PANDAS, PITAND og PANS. Både analytiske studier og case-studier ble inkludert, totalt 77 artikler. 11 analytiske studier (529 pasienter), 1 studie basert på en spørreundersøkelse (698 pasienter) og 65 case-studier (240 pasienter).	Ingen klar evidens for behandling med antibiotika, immunmodulerende midler, tonsillektomi, kognitiv atferdsterapi, SSRI eller nevroleptika. NSAIDs har muligens en forkortende effekt på eksaserbasjoner. Manglende evidens er muligens ikke fordi behandlingene ikke virker, men på grunn av manglende systematisk forskning.
Sigra S. (2018) (Sigra et al., 2018)	Systematisk oversikt	Behandling av PANDAS/PANS/PITAND.		

Førsteforfatter	Studiedesign	Tema	Metode	Konklusjon
Thienemann M. (2017) (Thienemann et al., 2017)	Retningslinjer/oversikt	Psykiatrisk behandling mot PANS.	Basert på klinisk erfaring fra medlemmer av PANS Research Consortium og gjennomgang av litteratur på atferds-, psykoterapeutisk og psykofarmakologisk terapi mot PANDAS/PANS.	Psykiatrisk behandling bør iverksettes så snart diagnosen PANDAS/PANS er stilt, er viktig for å dempe symptomer og kan gjøre pasientene mer mottakelige for øvrig behandling rettet mot underliggende årsak til PANDAS/PANS. Behandlingen innebærer psykoedukasjon, psykofarmaka og psykoterapi sentrert rundt atferd og familie- og skolesituasjon. Nøyaktig utredning og diagnostikk er viktig for å individualisere behandlingen.
Vitaliti G. (2015) (Vitaliti et al., 2015)	Systematisk oversiktsartikkel	Bruk av immunterapi i pediatriiske nevrodegenerative tilstander.	Litteratursøk i MEDLINE, Scopus, Cochrane Library og Google Scholar. Totalt 32 studier ble inkludert, 1 av disse omhandlet behandling av PANDAS med IVIG og plasmaferese.	Det ble bare funnet bare én studie som undersøkte effekt av TPE mot PANDAS sammenlignet med IVIG og placebo. Studien viste at TPE var mer effektivt mot PANDAS enn IVIG og placebo. Det trengs mer forskning før det kan gis anbefalinger vedrørende slik behandling. En studie som undersøkte effekten av TPE hos pasienter med tvangslidelse som ikke var assosiert med PANDAS, viste ikke effekt av behandlingen.
Windfuhr, J. (2016) (- Windfuhr, 2016)	Oversiktsartikkel	Tonsillektomi mot PANDAS.	Litteratursøk i PubMed avgrenset til publikasjoner fra 01.01.1995 til 31.06.2015. Artikler uten pasienter ble ikke inkludert.	4 av 8 kasuistikker viste fullstendig bedring av klinikken. 1 av 3 case-serier viste det samme, mens de to andre case-seriene viste ingen klinisk bedring blant noen av pasientene. På grunn av betydelig postoperativ sykkelighet og

Førsteforfatter	Studiedesign	Tema	Metode	Konklusjon
				lite støtte i tilgjengelig litteratur, anbefales tonsillektomi bare i forbindelse med kontrollerte studier.

Merknad. PANDAS: pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infections; PANS: pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome; RCT: randomized controlled study; GAS: gruppe A- streptokokker; NSAID: ikke-steroid antiinflammatoriske midler; PITAND: pediatric infection-triggered autoimmune neuropsychiatric disorders.

Diskusjon

Foreslåtte behandlingsmuligheter for PANDAS omfatter psykiatrisk behandling, antibiotika, antiinflammatoriske midler (NSAIDs, prednisolon), tonsillektomi, intravenøs immunoglobulin og terapeutisk plasmaferese. Våre resultater viser at ingen behandling er evidensbasert med hensyn til PANDAS, men at ulike anbefalinger er basert hovedsakelig på case-rapporter og klinisk erfaring. KAT, psykoedukasjon og psykofarmaka er evidensbasert behandling for tvangslidelse og kan være den mest aktuelle for PANDAS-pasienter da kliniske kjennetegn ligner pediatrik tvangslidelse (Boileau, 2011; Swedo et al., 1998).

De mest omfattende artiklene vedrørende PANDAS-behandling var retningslinjene fra 2017 (Cooperstock et al., 2017; Frankovich et al., 2017; Thienemann et al., 2017). Forfatterne fremstod mer positive til intervensjon med antibiotika og immunmodulerende behandling sammenlignet med forfatterne av de andre inkluderte artiklene. De foreslåtte retningslinjene beskriver en praktisk tilnærming til pasienter med mistenkt PANS/PANDAS, og forfatternes konklusjoner og anbefalinger bygger hovedsakelig på egne kliniske erfaringer. De to eneste studiene gjennomført på IVIG-behandling ga motstridende resultater. Likevel anbefalte klinikerne denne behandlingen til PANDAS-pasienter (Frankovich et al., 2017). Vi merket oss at medlemmene av PANS Research Consortium (PRC), en gruppe pediatere ved Stanford Medicine og forfatterne bak retningslinjene, var hoved- eller medforfattere på mye av forskningen det ble referert til i retningslinjene (Cooperstock et al., 2017; Frankovich et al., 2017; Thienemann et al., 2017). Øvrige inkluderte artikler viser også til mye av den samme forskningen (Burchi & Pallanti, 2018; Chiarello et al., 2017; Esposito et al., 2014; Farhood et al., 2016; Rajgor et al., 2018; Sigra et al., 2018; Swedo et al., 2017; Vitaliti et al., 2015; Windfuhr, 2016). Førsteforfatterne på fem av de inkluderte artiklene er medlemmer av PRC. Dette er problematisk med tanke på bias og kan potensielt føre til begrenset progresjon innenfor feltet.

Resultatene viste at det finnes få kontrollerte studier som er gjort på behandling av PANDAS. Publiserte data er stort sett case-rapporter og studier av lav kvalitet, til tross for at PANDAS-akronymet ble presentert for over 20 år siden. Det er i dag anerkjent at det innen pasientgruppen med tics og tvangslidelse finnes en undergruppe med rask debut og episodisk forløp, men en sammenheng med GAS-infeksjon er fremdeles kontroversiell (Pichichero, 2019; Sorensen et al., 2018; Williams & Swedo, 2015), og det er ikke vist klar evidens for spesifikk behandling.

Pediatrik autoimmun nevropsykiatrisk tilstand forbundet med streptokokkinfeksjon er en foreslått, omdiskutert diagnose som er beskrevet som akutt innsettende tvangslidelse og/eller tics assosiert med infeksjoner av streptokokkbakterier, ofte med betydelig psykiatrisk og somatisk komorbiditet.

Det finnes i dag ingen evidensbasert behandling for pediatrik autoimmun nevropsykiatrisk tilstand forbundet med streptokokkinfeksjon.

Standard, evidensbasert behandling for pediatrik tvangslidelse (kognitiv terapi, psykoedukasjon og eventuelt psykofarmaka) kan være riktig behandling til pasienter med mistenkt pediatrik autoimmun nevropsykiatrisk tilstand forbundet med streptokokkinfeksjon.

Grunnet motstridende funn i studier og variasjon mellom konklusjonene i de vurderte artiklene, er det vanskelig å trekke sikre konklusjoner. Ut fra klinisk praksis vet vi at det i Norge er flere pasienter som ender opp uten diagnose eller med andre diagnoser og dermed ikke får den riktige behandlingen og forståelsen for sine vansker. Det skyldes nok både manglende kjennskap til tilstanden blant kollegaer, men også usikkerhet rundt hvordan man skal behandle og følge opp disse pasientene. Dette viser viktigheten av nasjonale retningslinjer. Foreslått behandling spenner over flere fagfelt, og viser et klart behov for samarbeid på tvers av profesjoner for å hjelpe en pasientgruppe med til dels store vansker og dramatisk inngripen i hverdagslivet.

Referanser

Ansari, A. (regissør) (2019). Mitt monster [TV-dokumentar]. I E. H. Røeggen (produksjonsleder), *Brennpunkt*. NRK. <https://tv.nrk.no/serie/brennpunkt/2019/MDDP11000219/avspiller>

- Boileau, B. (2011). A review of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Dialogues Clin Neurosci*, 13(4), 401–411. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3263388/pdf/DialoguesClinNeurosci-13-401.pdf>
- Burchi, E., & Pallanti, S. (2018, May 3). Antibiotics for PANDAS? Limited Evidence: Review and Putative Mechanisms of Action. *Prim Care Companion CNS Disord*, 20(3). <https://doi.org/10.4088/PCC.17r02232>
- Chiarello, F., Spitoni, S., Hollander, E., Matucci Cerinic, M., & Pallanti, S. (2017, Jun). An expert opinion on PANDAS/PANS: highlights and controversies. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 21(2), 91–98. <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1285941>
- Cooperstock, M. S., Swedo, S. E., Pasternack, M. S., Murphy, T. K., & for the, P. P. C. (2017, 2017/09/01). Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part III—Treatment and Prevention of Infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 27(7), 594–606. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0151>
- Dop, D., Marcu, I. R., Padureanu, R., Niculescu, C. E., & Padureanu, V. (2021, Jan). Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (Review). *Exp Ther Med*, 21(1), 94. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9526>
- Elia, J., Dell, M. L., Friedman, D. F., Zimmerman, R. A., Balamuth, N., Ahmed, A. A., & Pati, S. (2005, 2005/11/01/). PANDAS With Catatonia: A Case Report. Therapeutic Response to Lorazepam and Plasmapheresis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 44(11), 1145–1150. <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/01.chi.0000179056.54419.5e>
- Esposito, S., Bianchini, S., Baggi, E., Fattizzo, M., & Rigante, D. (2014, Dec). Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 33(12), 2105–2109. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2185-9>
- Farhood, Z., Ong, A. A., & Discolo, C. M. (2016, Oct). PANDAS: A systematic review of treatment options. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 89, 149–153. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.08.008>
- Frankovich, J., Swedo, S., Murphy, T., Dale, R. C., Agalliu, D., Williams, K., Daines, M., Hornig, M., Chugani, H., Sanger, T., Muscal, E., Pasternack, M., Cooperstock, M., Gans, H., Zhang, Y., Cunningham, M., Bernstein, G., Bromberg, R., Willett, T., Brown, K., Farhadian, B., Chang, K., Geller, D., Hernandez, J., Sherr, J., Shaw, R., Latimer, E., Leckman, J.,

- Thienemann, M., & Consortium, P. P. (2017, 2017/09/01). Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part II—Use of Immunomodulatory Therapies. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, *27*(7), 574–593. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0148>
- Giedd, J. N., Rapoport, J. L., Leonard, H. L., Richter, D., & Swedo, S. E. (1996, 1996/07/01/). Case Study: Acute Basal Ganglia Enlargement and Obsessive-Compulsive Symptoms in an Adolescent Boy. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *35*(7), 913–915. <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/00004583-199607000-00017>
- Hirschtritt, M. E., Bloch, M. H., & Mathews, C. A. (2017). Obsessive-Compulsive Disorder: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*, *317*(13), 1358–1367. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.2200>
- Johnson, M., Ehlers, S., Fernell, E., Hajjari, P., Wartenberg, C., & Wallerstedt, S. M. (2021). Anti-inflammatory, antibacterial and immunomodulatory treatment in children with symptoms corresponding to the research condition PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome): A systematic review. *PLoS One*, *16*(7), e0253844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253844>
- Kirvan, C. A., Swedo, S. E., Heuser, J. S., & Cunningham, M. W. (2003, Jul). Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nat Med*, *9*(7), 914–920. <https://doi.org/10.1038/nm892>
- Kirvan, C. A., Swedo, S. E., Kurahara, D., & Cunningham, M. W. (2006, 2006/01/01). Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signaling in the pathogenesis of Sydenham's chorea. *Autoimmunity*, *39*(1), 21–29. <https://doi.org/10.1080/08916930500484757>
- Knight, T., Steeves, T., Day, L., Lowerison, M., Jette, N., & Pringsheim, T. (2012, 2012/08/01/). Prevalence of Tic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatric Neurology*, *47*(2), 77–90. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.002>
- Kumar, R. K., & Tandon, R. (2013). Rheumatic fever & rheumatic heart disease: the last 50 years. *The Indian journal of medical research*, *137*(4), 643–658. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23703332> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3724245/>
- Latimer, M. E., L'Etoile, N., Seidlitz, J., & Swedo, S. E. (2015, Feb). Therapeutic plasma apheresis as a treatment for 35 severely ill children and adolescents with pediatric autoimmune

- neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 25(1), 70–75. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0080>
- Marques-Dias, M. J., Mercadante, M. T., Tucker, D., & Lombroso, P. (1997, Dec). Sydenham's chorea. *Psychiatr Clin North Am*, 20(4), 809–820. [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(05\)70346-4](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70346-4)
- Murphy, T. K., Kurlan, R., & Leckman, J. (2010, Aug). The immunobiology of Tourette's disorder, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcus, and related disorders: a way forward. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 20(4), 317–331. <https://doi.org/10.1089/cap.2010.0043>
- Perlmutter, S. J., Leitman, S. F., Garvey, M. A., Hamburger, S., Feldman, E., Leonard, H. L., & Swedo, S. E. (1999, Oct 2). Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet*, 354(9185), 1153–1158. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)12297-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)12297-3)
- Pichichero, M. (2019). PANDAS: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococci. In S. Kaplan, Nordli, D. (Ed.), *UpToDate*. https://www.uptodate.com/contents/pandas-pediatric-autoimmune-neuropsychiatric-disorder-associated-with-group-a-streptococci?search=PANDAS&source=search_result&selectedTitle=1~10&usage_type=default&display_rank=1
- Rajgor, A. D., Hakim, N. A., Ali, S., & Darr, A. (2018). Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Group A Beta-Haemolytic Streptococcal Infection: An Indication for Tonsillectomy? A Review of the Literature. *Int J Otolaryngol*, 2018, 2681304. <https://doi.org/10.1155/2018/2681304>
- Sigra, S., Hesselmark, E., & Bejerot, S. (2018, Mar). Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 86, 51–65. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.001>
- Sorensen, C. B., Skov, L., Lundby, L., Grejsen, J., Aaslet, L., & Debes, N. M. (2018, Nov 26). [PANDAS and PANS in children and adolescents are still controversial diagnoses]. *Ugeskr Laeger*, 180(48).
- Swedo, S. (2012, 01/01). From Research Subgroup to Clinical Syndrome: Modifying the PANDAS Criteria to Describe PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome). *Pediatrics & Therapeutics*, 02. <https://doi.org/10.4172/2161-0665.1000113>

- Swedo, S. E., Frankovich, J., & Murphy, T. K. (2017, Sep). Overview of Treatment of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 27(7), 562–565. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0042>
- Swedo, S. E., Leonard, H. L., Garvey, M., Mittleman, B., Allen, A. J., Perlmutter, S., Lougee, L., Dow, S., Zamkoff, J., & Dubbert, B. K. (1998, Feb). Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*, 155(2), 264–271. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.2.264>
- Thienemann, M., Murphy, T., Leckman, J., Shaw, R., Williams, K., Kapphahn, C., Frankovich, J., Geller, D., Bernstein, G., Chang, K., Elia, J., & Swedo, S. (2017, Sep). Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part I-Psychiatric and Behavioral Interventions. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 27(7), 566–573. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0145>
- Vitaliti, G., Tabatabaie, O., Matin, N., Ledda, C., Pavone, P., Lubrano, R., Serra, A., Di Mauro, P., Cocuzza, S., & Falsaperla, R. (2015). The usefulness of immunotherapy in pediatric neurodegenerative disorders: A systematic review of literature data. *Hum Vaccin Immunother*, 11(12), 2749–2763. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1061161>
- Williams, K. A., & Swedo, S. E. (2015, Aug 18). Post-infectious autoimmune disorders: Sydenham's chorea, PANDAS and beyond. *Brain Res*, 1617, 144–154. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.071>
- Williams, K. A., Swedo, S. E., Farmer, C. A., Grantz, H., Grant, P. J., D'Souza, P., Hommer, R., Katsovich, L., King, R. A., & Leckman, J. F. (2016, Oct). Randomized, Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin for Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 55(10), 860–867.e862. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.06.017>
- Windfuhr, J. P. (2016). Tonsillectomy remains a questionable option for pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 15, Doc07. <https://doi.org/10.3205/cto000134>