



Rekommendation för behandling av Myelin Oligodendrocyt Glykoprotein Antikropps-Associerad Sjukdom (MOGAD)

Ansvarig: Anders Svenningsson (2023-09-15)

Bakgrund

Myelin Oligodendrocyt Antibody-Associated Disorder (MOGAD) är en av de senaste väl karakteriserade autoimmuna tillstånden som drabbar CNS. Personer med MOGAD har tidigare diagnostiserats som Multipel Skleros (MS), Neuromyelitis Optika Spektrum sjukdomar (NMOSD) eller Akut Disseminerad Encefalomyelit (ADEM). Hos barn där ADEM tidigare har varit det vanligaste autoimmuna tillståndet i CNS har det visat sig att i stort sett samtliga patienter med den kliniska bilden av ADEM i själva verket har MOGAD. Den viktigaste differentialdiagnosen för vuxna till MOGAD är utan tvekan NMOSD eftersom några av karaktärssymptomen för både MOGAD och NMOSD är svår mono-eller bilateral optikusneurit samt långsträckt myelit. Vid den kliniska presentationen är det därför oftast inte möjligt att säkert skilja mellan dessa båda tillstånd men dessbättre är den akuta behandlingen identisk medan långsiktig behandlingsstrategi kräver differentiering mellan de två vilket vanligtvis kan ske säkert via analys av specifika antikroppar mot MOG respektive Aquaporin-4 (AQP4).

Epidemiologin av MOGAD skiljer sig även gentemot NMOSD i det att det inte föreligger säker skillnad mellan olika etniska grupper samt att tillståndet är lika vanligt hos män som kvinnor. NMOSD förekommer mycket sällan hos barn medan MOGAD är det vanligaste CNS demyeliniserande tillståndet hos barn. MOGAD förekommer i alla åldrar men debutåldern är vanligen före 50 års ålder. Incidens och prevalens av MOGAD är ännu osäkra beroende på att tillståndet är relativt nyligen karakteriserat, men troligen är MOGAD minst lika vanligt som NMOSD vilket innebär en prevalens på ca 2 per 100 000 invånare vilket är ungefär 1% av prevalensen av MS. Eftersom MOGAD, till skillnad från NMOSD, ibland debuterar med lindrigare och ibland MS-lik symptomatologi är tillståndet sannolikt underdiagnostiserat. Det diskuteras även om det finns överlappande tillstånd mellan MS och MOGAD medan samtidig förekomst av antikroppar mot MOG och AQP4 är extremt sällsynt. En annan skillnad mot NMOSD och MS är att MOGAD, framför allt hos barn, inte sällan föregås av infektion där bland annat infektion med SARS-CoV-2 visat sig kunna utlösa MOGAD.

Klinik

Det vanligaste debutsymtomet vid MOGAD är optikusneurit, vilken vanligen är långsträckt, ger en svullnad av synnerven, ofta papillödem och inte sällan en perineurit samt kan omfatta chiasma och vara bilateral. Synnedgången är ofta omfattande och utvecklas under loppet

av några dagar. Vid denna kliniska bild är sannolikheten att det rör sig om MOGAD mycket hög. Ryggmärgsinflammationen vid MOGAD liknar den man ser vid NMOSD genom att vara långsträckt, ofta mer än 3 kotkroppar lång, och kan leda till svullnad av ryggmärgen. Myeliten vid MOGAD har dock större tendens att sitta i konus samt specifikt omfatta grå substans jämfört med NMOSD. I övrigt är kliniken vid MOGAD mer heterogen än vid NMOSD och det finns ett stort antal MRI presentationer beskrivet vid MOGAD (se referenser). Till skillnad från MS lesioner har dessa vid MOGAD ofta en "fluffig" och mer oskarp kontur och sträcker sig över både grå och vit substans, en bild som man klassiskt har associerat med det man ser vid ADEM. Ett tillstånd som karaktäriserades av återkommande optikusneuriter som svarade bra på steroider (CRION; Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuropathy) utgjordes sannolikt i de flesta fall av MOGAD.

Vid liquoranalys förekommer vid MOGAD ibland kraftig pleocytos, men sällan oligoklonala band (30%) och ofta föreligger normalt index för fria kappa kedjor (mått på intrathekal antikroppsproduktion). Vid skov föreligger ofta förhöjda nivåer av Neurofilament-Light protein (NFL) i cerebrospinalvätska (CSV) och serum/plasma som tecken på axonal skada vilket även utgör prognostisk markör för bestående neurologisk skada. Vid MOGAD är vanligen nivåer av glialt surt protein (GFAP) endast lätt till måttligt förhöjt eftersom den autoimmuna attacken inte är riktad specifikt mot astrocyter. Det är oklart om läkemedel mot MS försämrar MOGAD på samma vis som det gör vid NMOSD men man bör avvakta insättning av MS-specifika läkemedel tills både NMOSD och MOGAD är uteslutna om kliniken inte är entydig för MS. Vid MOGAD föreligger inte en ökad risk för annan samtidig autoimmunitet på samma vis som det gör vid NMOSD.

Den diagnostiska processen

Ingången till att misstänka MOGAD är liksom vid NMOSD i de flesta fall en akut påkommen optikusneurit eller myelit som är mer långsträckt och med kraftigare neurologiska bortfall än vad som är vanligt vid MS. Dessa kan i bägge fall identifieras med MR och bör omedelbart leda till att man initierar akutbehandling enligt nedan. Det finns emellertid beskrivet (ca 10%) att MR-förändringar uppkommer med några dagars delay varför en initial normal MR-utredning gjord kort tid efter symptomdebut kan vara utan säker patologi. Om de neurologiska symptomen är påtagliga och/eller progredierande bör man inleda akut behandling som vid misstänkt NMOSD skov efter att akut infektion med rimlig säkerhet uteslutits, eller om infektionsmisstanken kvarstår behandla empiriskt mot denna samtidigt. Vid avsaknad av övertygande initiala MR fynd skall vid förnyad MR inom närmaste dagarna kunna påvisa demyeliniserande lesioner.

Till skillnad mot NMOSD finns inte fastställda konsensusbaserade diagnoskriterier för MOGAD. Däremot finns väl etablerade empiriska sätt att fastställa diagnosen och nyligen lades fram "proposed criteria" som är väl i linje med vad som allmänt praktiseras (se referens). Även här definieras *core characteristics* i kombination med positivt antikroppstest för MOG. Nedan 6 kliniska syndrom utgör där *core characteristics* för MOGAD (se referens för detaljer kring de olika syndromen):

Diagnos av MOGAD: Kräver uppfyllande av A + B + C		
A: Demyeliniserande tillstånd racenligt <i>core characteristic</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Optikusneurit 2. Akut myelit 3. ADEM 4. Cerebralt monofokalt eller multifokalt bortfall 5. Hjärnstams- eller cerebellärt bortfall 6. Cerebral kortikal encefalit, ofta med kramper 	
B: Pos MOG-IgG test -med levande cellbaserat test av MOG-antikroppar med immunofluorescens:	Starkt pos (titer \geq 1:100)	Inget ytterligare kriterium krävs
	Svagt pos titer \geq 1:10 men mindre än 1:100)	<ul style="list-style-type: none"> • AQP4 negativitet OCH • \geq 1 understödjande klinisk eller MRI karaktäristikum*
	Pos utan angiven titer	
	Neg i serum men pos i CSV**	
C: Uteslutande av annan demyeliniserande sjukdom, inklusive MS		

* Omfattar för MOGAD karaktäristiska kliniska och radiologiska fynd vid optikusneurit, myelit samt cerebrala- och hjärnstams syndrom, se referens för detaljer.

** Det finns för närvarande ingen ackrediterad analys av MOG-ak i CSV i Sverige

Förlopp

Till skillnad från NMOSD är MOGAD till närmare 50% monofasiskt varför det inte är uppenbart att påbörja långsiktig Immunosuppressiv behandling efter ett första skov. Dessutom är prognosen för god återhämtning efter ett skov där steroidbehandling satts in snabbt betydligt bättre än vid NMOSD skov. Ett återfall i ytterligare skov innebär inte samma höga risk för bestående funktionsnedsättning som vid NMOSD. Dessa faktorer får beaktas när man diskuterar för- och nackdelar med långsiktig immunosuppression med patienten. Dessutom reverserar positiv MOG-titer hos ca 30% av patienterna vilket är associerat med högre sannolikhet för monofasiskt förlopp. En kvarstående hög MOG ak titer är däremot associerad med högre risk för skov recidiv. MOG-titrar bör därför följas under de första åren då sannolikheten för reversering till seronegativitet är störst.

Utredning vid misstänkt MOGAD

Symptom talande för MOGAD är neurologiska akutfall som kräver skyndsamt utredning och handläggning. Patienterna söker antingen akut ögonläkare eller neurologisk/medicinsk akutmottagning.

Akut utredning

- *MR ryggmärg och hjärna:* bör göras skyndsamt (inom 24 timmar). Akut datortomografi av hjärna eller rygg är sällan indicerat då det sällan föreligger differentialdiagnoser som kräver akut utredning. Notera att MR i sällsynta fall kan vara normal inom de första dygnet trots påtagliga neurologiska symptom.
- *Lumbalpunktion:* bör göras akut för att belysa infektiösa differentialdiagnoser. Akut analys av celler, laktat, glukoskvot, albuminkvot, Borreliaserologi, vanligen PCR för neurotrofa vira och Listeriadiagnostik, ev allmän odling. För utredning och prognosbedömning tas prov för proteinelfores med isoelektrisk fokusering

(oligoklonala IgG band?), KFLC-index, NFL, GFAP och CXCL13 (kraftigt förhöjd vid Borreliainfektioner och SLE myeliter).

- *Blodprover*: Blodstatus med diff, CRP, SR, elstatus, kreatinin, leverstatus, B-glukos.

Differentialdiagnostisk utredning samt för uppföljning

- Antikroppar mot Aquaporin-4 och MOG i serum (om möjligt innan kortison sätts in)
- Autoantikroppar för systemiska inflammatoriska sjukdomar: ANA, SSA/SSB, ANCA, ACE
- DT thorax (Sarcoidos?)
- IgG, IgM (för uppföljning av Immunosuppressiv behandling)
- Immunofenotypning T-B-NK celler, om möjligt med mätning av CD27+ minnes-B-celler (fortfarande explorativ indikation)

Behandling av MOGAD

Akuta skov skall behandlas skyndsamt och aggressivt med i första hand metylprednisolon intravenöst. Skov av MOGAD svarar ofta bra på steroider och indikationen för direkt insättande av plasmaferes (PLEX) samtidigt med metylprednisolon är inte lika stark som vid NMOSD men om denna differentialdiagnostik inte är konklusiv vid debutskovet rekommenderas samtidig behandling med båda dessa immuninterventioner vid första skovet av MOGAD också. Efter den akuta behandlingen ställs patienten på Prednisolon som långsamt trappas ut under 3-6 månader för att minska risken för tidiga skovrecidiv (se nedan)

Då MOGAD i relativt hög utsträckning är monofasisk, särskilt vid konvertering till seronegativitet, är det inte en absolut indikation med insättning av långtids immunosuppression vid MOGAD utan något som kan bedömas från fall till fall. Som framgår nedan finns inte heller vetenskapligt starkt stöd för att någon specifik immunosuppression (förutom steroider) ger säkert skydd för nya skov vid MOGAD varför valet av sådan långtidsbehandling inte är lika entydigt.

För patienter som erhåller förebyggande immunosuppression och har flera års remission kan man överväga att trappa ut denna då eventuella återfall med nya skov vanligen kan behandlas effektivt med metylprednisolon med relativt låg risk för svåra restsymptom om denna insätts snabbt. Patienten bör då vara väl informerad att söka snabbt vid begynnande neurologiska symptom och med fördel ha skriftlig information tillgänglig om vikten av snabbt insatt metylprednisolon behandling, till exempel via anteckning lätt tillgänglig för patienten på 1177. Inför resor där snabb tillgång till adekvat sjukvård är begränsad kan man överväga att förse patienten med recept på kortison att ta med för att kunna påbörja behandling själv, om möjligt efter telefonkontakt med behandlande neurologienhet. Vid konvertering till seronegativitet bör alltid utsättningsförsök göras av eventuell långtids immunosuppression.

Skovbehandling

1. *Metylprednisolon*: förstahandsval för akut behandling för misstänkt MOGAD skov är metylprednisolon 1000 mg intravenöst en gång dagligen under 3–5 dagar. Pulsbehandlingen efterföljs med per oral nedtrappning av prednisolon från 40–60 mg

dagligen med långsamt minskande dos. Se vidare nedan angående långtidsbehandling.

2. *Plasmaferes*: vid debutskovet när differentialdiagnos mellan NMOSD och MOGAD inte är klar bör plasmaferes (PLEX) initieras omedelbart och ges parallellt med metylprednisolon. Totalt ges vanligtvis 5 utbyten där man strävar efter att ge första 3 utbytena inom loppet av 5 dagar, dagliga utbyten kan ske initialt för att uppnå detta. Om det inte finns resurser att genomföra PLEX på det aktuella sjukhuset bör patienten snarast transporteras till centra där detta kan erbjudas. PLEX skall alltid ges direkt vid optikusneurit som är bilateral eller med djup synnedläggelse samt vid klinisk eller radiologisk utbredd myelit. I händelse av skov vid känd MOGAD kan man starta behandling med metylprednisolon och addera PLEX endast om inte tydlig förbättring inträtt inom 3–5 dagar.

Immunosuppressiv långtidsbehandling vid MOGAD:

- *Per orala steroider*: Den enda behandling som konsekvent rapporterats effektiv i att förhindra återfall av relapserande former av MOGAD är per orala steroider. Dessvärre krävs inte sällan doser motsvarande 20 mg Prednisolon dagligen för att få säker skovförebyggande effekt, vilket alltid är förenat med steroidrelaterade biverkningar. Ett exempel på nedtrappningsschema och utsättningsförsök efter första skovet är att från 60 mg dagligen minska med 10 mg var annan vecka ned till 30 mg, därefter 5 mg var annan vecka ned till 10 mg och därefter 2,5 mg per månad ned till utsättning vilket motsvarar cirka 6 månaders behandling. Kombineras med sedvanlig osteoporosprofylax utifrån riskbild. Nya analyser av MOG ak görs efter 3 och 6 månader och därefter var 6:e månad upp till 2 år varefter konvertering till seronegativitet är mindre sannolik. I händelse av nytt skov under eller efter denna nedtrappning övervägs tillägg av immunosuppression enligt nedan. Vid hög tendens till recidiv kan en kombination av låg dos Prednisolon och annan immunosuppression provas.
- *Anti-CD20 terapier*: Observationella studier talar för en skovförebyggande effekt av rituximab vid MOGAD men den är inte lika förutsägbar som vid NMOSD och effekten korrelerar inte lika tydligt med grad av B-cells depletering. Samma protokoll som vid MS kan därför användas, det vill säga 1000 mg följt av 500 mg var 6:e månad.
- *Anti-IL6 terapier*: Även tocilizumab har rapporterats kunna minska skovfrekvensen vid MOGAD med hög skovfrekvens men på grund av att data är okontrollerade är den verkliga effekten svårvärderad. Dosering som vid reumatoid artrit brukar användas.
- *Intravenös immunglobulinbehandling (IVIG)*: Det finns lovande resultat av IVIG som skovförebyggande behandling vid relapserande MOGAD både hos barn och vuxna. Doser som använts är desamma som vid CIDP, det vill säga uppladdningsdos med 2 g/kg över 3–5 dagar och därefter underhållsbehandling med 1–2 g/kg med 4–6 veckors intervall. Gradvis utglesning och minskning av individuella doser kan praktiseras vid lång tids skovfrihet. Behandlingen har nackdelen att patienten blir bunden till återkommande relativt täta infusionsbehandlingar, vilket dock kan minskas genom att övergå till subkutan regim om det visar sig omöjligt att trappa ut behandlingen.
- *Per orala immunosuppressiva*: Flera olika varianter av steroidsparande immunosuppressiva har använts i kombination med Prednisolon för att minska skovfrekvens vid relapserande former av MOGAD. Som med ovan beskrivna alternativ föreligger stöd för positiv effekt endast från observationella okontrollerade patientmaterial, ofta med blandade patientgrupper av NMOSD och MOGAD. De

läkemedel som framförallt har provats med visst stöd för positiv effekt är mykofenylatmofetil (dosering 0,5–1 g x 2) samt azathioprin (dosering 1-2 mg/kg). I bägge fallen viktigt att upptrappning och kontroller sker enligt FASS för att undvika toxiska effekter.

- Det finns ingen erfarenhet av autolog blodstamscellstransplantation (AHSCT) vid MOGAD.

Organisatorisk vårdnivå för patienter med NMOSD

MOGAD är en ovanlig autoimmun sjukdom i CNS som innebär komplexa överväganden rörande immunosuppressiv behandling, ibland över lång tid. Dessa patienter kan därför med fördel remitteras till större centra med specialiserad neuroimmunologisk kompetens alternativt skötas i samråd med sådant centra.

Registrering i Svenska NEUROregister

Man kan numera registrera patienter med NMOSD/MOGAD i Svenska NEUROregister som ett delregister till Svenska MS-registret (SMSreg). När patienten läggs till i registret väljer man då "Multipel Skleros" under "Register" och sedan "G36.0 NMOSD/G37.3 MOGAD" under "Diagnos". Det rekommenderas att samtliga patienter med NMOSD/MOGAD följs inom SMSreg för att vi skall få möjlighet att systematiskt sammanställa och utvärdera patientdata och svar på olika behandlingar. Vid MOGAD är detta särskilt viktigt eftersom det idag inte finns någon evidensbaserad etablerad behandlingstrappa varför observationella data är viktiga för att få underlag till kontrollerade behandlingsstudier.

Referenser

Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, Ramanathan S, Waters P, Tenembaum S, Graves JS, Chitnis T, Brandt AU, Hemingway C, Neuteboom R, Pandit L, Reindl M, Saiz A, Sato DK, Rostasy K, Paul F, Pittock SJ, Fujihara K, Palace J. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol.* 2023;22(3):268-82.

Al-Ani A, Chen JJ, Costello F. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD): current understanding and challenges. *J Neurol.* 2023;270(8):4132-50.

Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol.* 2019;266(5):1280-6.

Sechi E, Cacciaguerra L, Chen JJ, Mariotto S, Fadda G, Dinoto A, Lopez-Chiriboga AS, Pittock SJ, Flanagan EP. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management. *Front Neurol.* 2022;13:885218.

Appendix: Jämförelse MOGAD – NMOSD – MS (reproducerad från Sechi et al)

	MOGAD	AQP4+ NMOSD	MS
Demografi			
<i>Vanligaste debutålder</i>	0-40	30-50	20-40
<i>Kön (F:M)</i>	1:1	9:1	2-3:1
<i>Etnicitet</i>	Ingen etnisk övervikt	Svarta och asiater övervikt	Huvudsakligen kaukaser
Kliniska särdrag			
<i>Föregående infection/vaccination</i>	Vanligt	Ovanligt	Ovanligt
<i>Sjukdomsförlopp</i>	Relapserande (50%) eller monofasiskt (50%), progressivt förlopp ovanligt	Relapserande, progressivt förlopp extremt ovanligt	Relapserande (85%) eller progressiv (15%) från start
<i>Optikusneurit</i>	+++	+++	++
<i>Myelit</i>	++	+++	+++
<i>Area postrema syndrom</i>	Ovanligt	++	Ovanligt
<i>Encefalopati</i>	++	Ovanligt	Ovanligt
<i>Kramper</i>	+	Ovanligt	Ovanligt
Liquor			
<i>Oligoklonala band</i>	<20% (övergående)	<20% (övergående)	>85% (persisterande)
MRI akut attack			
<i>Optikusnerven</i>	Uni/bilateral, lång (>50%), anteriora segm, perineural uppladdning	Uni/bilateral, mest posteriora segm inkl chiasma	Unilateral, kort, intraorbitala segm
<i>Ryggmärgen</i>	Longitudinell extensive (>60%), oftast > 1 lesion, konus, H-sign axiellt, 50% kontrastladdning	Longitudinell extensive (>85%), single lesion, central diffus på axiella bilder, elongerad ring- eller fläckvis laddning	Multipla korta lesioner, periferin av medulla, ring- eller nodular laddning
<i>Hjärnan</i>	ADEM-liknande "fluffiga" lesioner som överlappar vit och grå substans, utbrett engagemang av cerebellära pedunklar, kortikal hyperintensitet	Ofta specifika, area postrema, periventrikulärt 3:e/4:e ventrikeln, kortikospinala banor, ibland extensive vitsubstans lesioner	Ovoida, periventrikulära, infratentoriella, juxtakortikala, central vein sign, ringladdning
<i>Initial normal MR</i>	10%	Ovanligt	Ovanligt
Post akut MRI			
<i>T2 lesion utläkning</i>	50-80%	Ovanligt	Ovanligt
<i>Nya asymptomatiska T2 lesioner</i>	Ovanligt	Ovanligt	Vanligt
<i>Kvarstående T1 hypointensitet</i>	Ovanligt	Vanligt	Vanligt
<i>Kvarst Gd-laddning > 6mån</i>	Ovanligt	Ovanligt	Ovanligt
Behandling			
<i>Akut</i>	IVMP, PLEX om allvarligt skov, IVIG alternativ för barn	IVMP, låg tröskel för PLEX	IVMP, PLEX endast svåra skov
<i>Återhämtning efter skov</i>	Vanligtvis god	Ofta inkomplett	Vanligtvis god
<i>Underhållsbehandling</i>	Ingen med klass 1 evidens, empiriskt mykofenolat, rituximab, IVIG, tocilizumab, steroider	Klass 1: ekulizumab, inebilizumab, rituximab och sartralizumab; Övrigt: azathioprine, mykofenolat, steroider, tozilizumab	Stort antal MS DMT med hög vetenskaplig evidens