

Zoektocht naar de neurobiologische basis voor long COVID: de VeCosCO studie

D. Visser, PhD^{1,2,3}; S.S.V.Golla, PhD^{1,2}; X. Palard-Novello, MD, PhD^{1,4}; S.C.J. Verfaillie, PhD^{5,6,7}; A. Verveen, MSc^{5,6}; E. van de Giessen, MD, PhD^{1,2}; P.T. Nieuwkerk, PhD^{5,6}; VeCosCO working group; R.C. Schuit^{1,2}; prof. M. Kassiou⁸; prof. A.D. Windhorst^{1,2}; S. Biere-Rafi, MD, PhD⁹; B. Appelman, MD^{10,11}; prof. M. van Vugt^{10,12}; prof. F. Barkhof^{1,2,13}; prof. B.N.M. van Berckel^{1,2}; prof. R. Boellaard^{1,2}; prof. H. Knoop^{5,6}; N. Tolboom, MD, PhD³

¹Department of Radiology & Nuclear Medicine, Amsterdam Neuroscience, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam UMC; ²Amsterdam Neuroscience, Brain Imaging, ³Department of Radiology & Nuclear Medicine, University Medical Centre Utrecht; ⁴Univ Rennes, CLCC Eugène Marquis, INSERM, LTSI - UMR 1099, Rennes, France; ⁵Department of Medical Psychology, University of Amsterdam, Amsterdam UMC; ⁶Amsterdam Public Health Research Institute; ⁷GGz inGeest Specialized Mental Health Care, Amsterdam; ⁸School of Chemistry, Faculty of Science, University of Sydney, Sydney, New South Wales, 2050, Australia; ⁹Family Medicine, Amsterdam; ¹⁰Amsterdam Institute for Infection and Immunity, Infectious Diseases; ¹¹Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Center for Experimental and Molecular Medicine; ¹²Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Division of Infectious Diseases, Tropical Medicine, Department of Medicine; ¹³Institute of Neurology and Healthcare Engineering, University College London, London, UK

Samenvatting

De VeCosCO studie heeft als doel om de neurobiologische basis van langdurige Vermoeidheid en Cognitieve klachten na COVID-19 te onderzoeken middels [¹⁸F]DPA-714 (total body) PET. Deze tracer wordt gebruikt om neuro-inflammatie in beeld te brengen en is enkel beschikbaar voor onderzoeksdoeleinden en niet voor klinische toepassingen. De dataverzameling van de studie is afgerond en er kunnen geen mensen meer deelnemen of aangemeld worden. De (eerste) resultaten laten zien dat er globaal verhoogde ontstekingsactiviteit in de hersenen van mensen met persisterende vermoeidheid en concentratieproblematiek na COVID-19 gemeten wordt wanneer je het vergelijkt met mensen die deze persisterende klachten na COVID-19 niet rapporteren.

Deze bevinding wordt gedreven door een subset van mensen met verhoogde ontstekingsactiviteit binnen de grotere groep van mensen met persisterende klachten. Het suggereert dat er een neuro-inflammatoir subtype van long COVID bestaat waarbij neuro-inflammatoire activiteit aanwezig is. Dit is uiteraard van groot belang in het kader van fenotypering en (gepersonaliseerde) behandeling. De impact van de verhoogde neuro-inflammatoire activiteit op de vermoeidheids- en concentratieklachten is nog onvoldoende duidelijk, gezien er geen verband is gevonden tussen de mate van ontstekingsactiviteit in de hersenen en de mate van gerapporteerde klachten. Vervolgonderzoek met onder andere [¹⁸F]FDG en uitgebreide (f)MRI zal hier hopelijk meer inzicht in geven.

Long COVID

Long COVID, ook wel post-COVID syndroom genoemd, verwijst naar langdurige gezondheidsklachten die sommige mensen ervaren na herstel van een SARS-CoV-2 infectie. Er is sprake van long COVID als de gezondheidsklachten langer dan drie maanden aanhouden. Deze gezondheidsklachten kunnen variëren van mild tot ernstig en kunnen aanhoudende symptomen omvatten zoals vermoeidheid, kortademigheid en concentratieproblemen, maar ook effecten op langere termijn zoals schade aan hart, longen en hersenen. De aanhoudende klachten hebben vaak een negatieve invloed op het functioneren en op de kwaliteit van leven. Een substantieel deel van de mensen met long COVID is niet meer (volledig) op werk inzetbaar. Long COVID is daarmee niet alleen een groot probleem voor patiënten en hun omgeving, maar heeft ook maatschappelijke impact. Er is nog veel onduidelijk over de pathofysiologie van het ziektebeeld en er is behoefte aan effectieve behandelingen die (de oorzaken van) long COVID klachten

kunnen verminderen of wegnemen. Met wetenschappelijk onderzoek wordt geprobeerd de benodigde inzichten en vooruitgang te bieden.

VeCosCO studieopzet

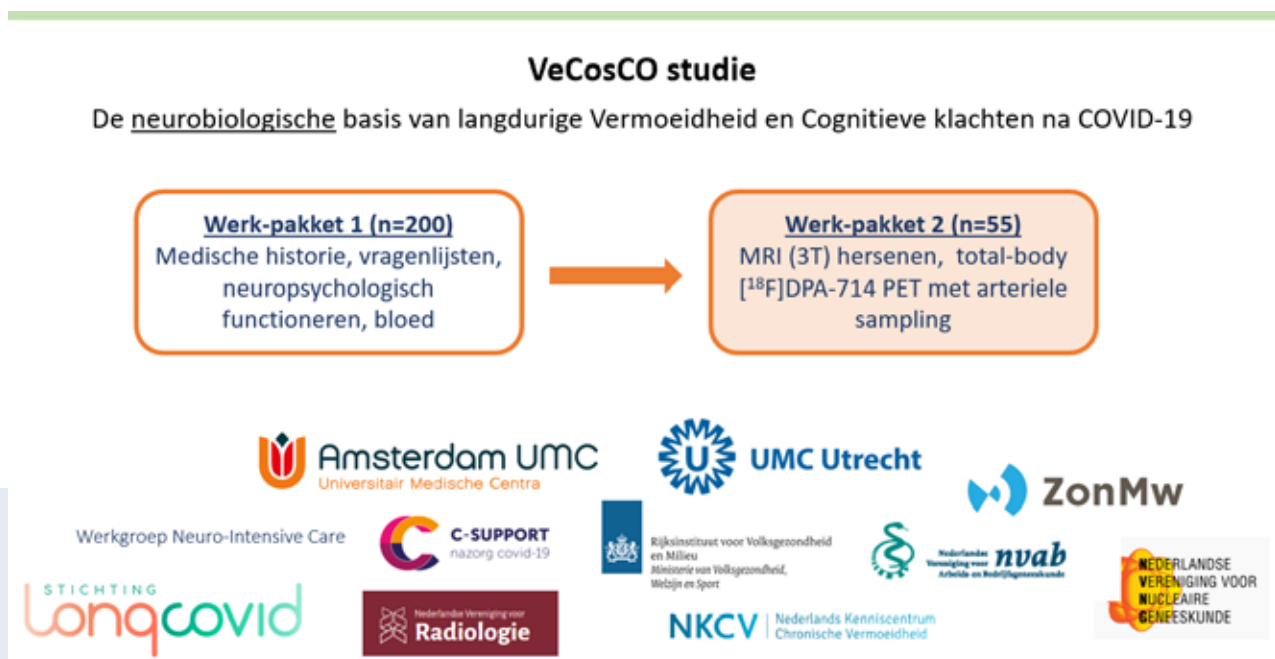
De VeCosCO studie heeft als doel om de neurobiologische basis van langdurige Vermoeidheid en Cognitieve klachten na COVID-19 te onderzoeken. Een uitgebreid studieprotocol is eerder gepubliceerd (1). Voor deze studie zijn tweehonderd mensen, veelal uit bestaande Nederlandse COVID-19 cohorten, geworven die ten minste drie maanden geleden een bewezen SARS-CoV-2 infectie hadden doorgemaakt. Deelnemers werden ingedeeld in een groep met persisterende klachten of een groep zonder persisterende klachten. Deze verdeling vond plaats op basis van de score op de Checklist of Individual Strength (CIS) vragenlijst vermoeidheid en concentratie subschalen, waarbij respectievelijk grenswaarden van ≥ 18 en ≥ 35 gehanteerd werden voor aanwezigheid van ernstige vermoeidheid en

concentratieproblematiek. Op basis hiervan bestond de groep met persisterende vermoeidheid en concentratieproblematiek uit 122 deelnemers, en de groep zonder deze persisterende klachten uit 78 deelnemers.

De studie bestaat uit twee werk-pakketten, met elk eigen doelstellingen (figuur 1). Het eerste werk-pakket richt zich op uitgebreide fenotypering van langdurige klachten na COVID-19. Hiervoor worden met behulp van onder andere uitgebreide vragenlijsten en neuropsychologisch onderzoek de aard, omvang en duur van de langdurige klachten na COVID-19 en de gevolgen daarvan in kaart gebracht. Hierbij wordt gericht op het identificeren van risicofactoren voor het krijgen van langdurige klachten. Daarnaast wordt in beeld gebracht welke herstel- en nazorg is ontvangen en welke eigen initiatieven mensen met bewezen doorgemaakte COVID-19 hebben ondernomen om herstel te bevorderen. Voor het

beantwoorden van de vraagstukken binnen het eerste werk-pakket zijn de gegevens van alle tweehonderd geïnccludeerde deelnemers onderzocht.

Het tweede werk-pakket richt zich op het bestuderen van de pathofysiologie van long COVID door gebruik te maken van beeldvormende technieken voor de hersenen. Binnen deze studie worden positron emissie tomografie (PET) en (functionele) magnetic resonance imaging (MRI) gebruikt in een deel van de mensen uit het eerste werk-pakket. In een groep van 55 deelnemers tussen de 30 en 65 jaar oud, waarvan 40 persisterende klachten rapporteren en 15 niet, wordt geprobeerd meer inzicht te krijgen in de onderliggende pathofysiologie van de langdurige klachten. Hiermee kunnen mogelijk aanknopingspunten voor behandeling en voorspellers voor respons op behandeling worden geïdentificeerd. Verdere informatie in dit artikel zal zich met name richten op de PET beeldvorming van werk-pakket 2.



Figuur 1. Overzicht van de opzet en belangrijkste metingen binnen de VeCosCO studie.

Beeldvorming - PET

De PET scan zoals uitgevoerd binnen deze studie is bijzonder om meerdere redenen. Allereerst wordt de tracer [¹⁸F] N,N-diethyl-2-(2-(4-(2-[¹⁸F]fluoroethoxy)phenyl)-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-a] pyrimidin-3-yl)acetamide, ofwel [¹⁸F]DPA-714 gebruikt. Dit is een experimentele tracer die enkel in gespecialiseerde onderzoekscentra gebruikt wordt en niet voor klinische doeleinden beschikbaar is. De tracer bindt aan de translocator protein (TSPO). Dit eiwit is onder normale omstandigheden in zeer lage hoeveelheid aanwezig in de hersenen, maar komt vele malen meer tot expressie bij inflammatoire activiteit (bij activatie van microglia in het bijzonder). Deze tracer wordt dan ook binnen wetenschappelijk onderzoek gebruikt als maat voor neuro-inflammatie. De bindingaffiniteit voor deze tracer is afhankelijk van het TSPO genotype van deelnemers, waarbij lage-, midden-, en hoge-affiniteit genotypen bestaan. Voor werk-pakket 2 zijn alleen mensen geïncludeerd met (midden- en) hoge-affiniteit TSPO genotypen. Een ander uniek aspect aan de PET scans binnen deze studie is het gebruikte protocol. De acquisitie van de TSPO PET scans is erop gericht de tracerbinding volledige te kwantificeren. Het protocol bestaat uit een 60 minuten durende dynamische acquisitie, waarbij gedurende de scan continue online en manuele arteriële sampling plaatsvindt. De uitvoer van dit soort scans is complex en vereist een gemotiveerd en kundig multidisciplinair team. Dit wordt dan ook alleen in enkele gespecialiseerde centra in de wereld gedaan en de huidige studie is met 55 deelnemers de grootste van deze soort wereldwijd. Tot slot is er gebruik gemaakt van een hoog-sensitieve total-body PET/CT scanner. De scans zijn uitgevoerd in het Amsterdam UMC, waar een Siemens Biograph Vision

Quadra Total-Body PET/CT systeem beschikbaar is. Deze systemen zijn vele malen sensitiever dan conventionele PET/CT systemen en maken het met een field-of-view van meer dan een meter mogelijk het grootste gedeelte van het lichaam in een enkele positie (dynamisch) in beeld te brengen en de tracerkinetiek van meerdere organen te bekijken.

Kortom, met zijn volledig kwantitatieve, 60 minuten durende dynamische [¹⁸F]DPA-714 PET scan met arteriële sampling op een hoog-sensitief total-body PET CT systeem in mensen met en zonder langdurige klachten na COVID-19 is deze studie uniek in de wereld.

Status en eerste resultaten van de studie

De dataverzameling van de studie is afgerond. Dat betekent dat er geen mensen meer deel kunnen nemen of aangemeld kunnen worden voor deelname. Er zijn al een aantal wetenschappelijke artikelen verschenen en er wordt nog aan een aantal artikelen gewerkt. Zoals eerder genoemd is het uitgebreide studieprotocol van VeCosCO eerder gepubliceerd (1).

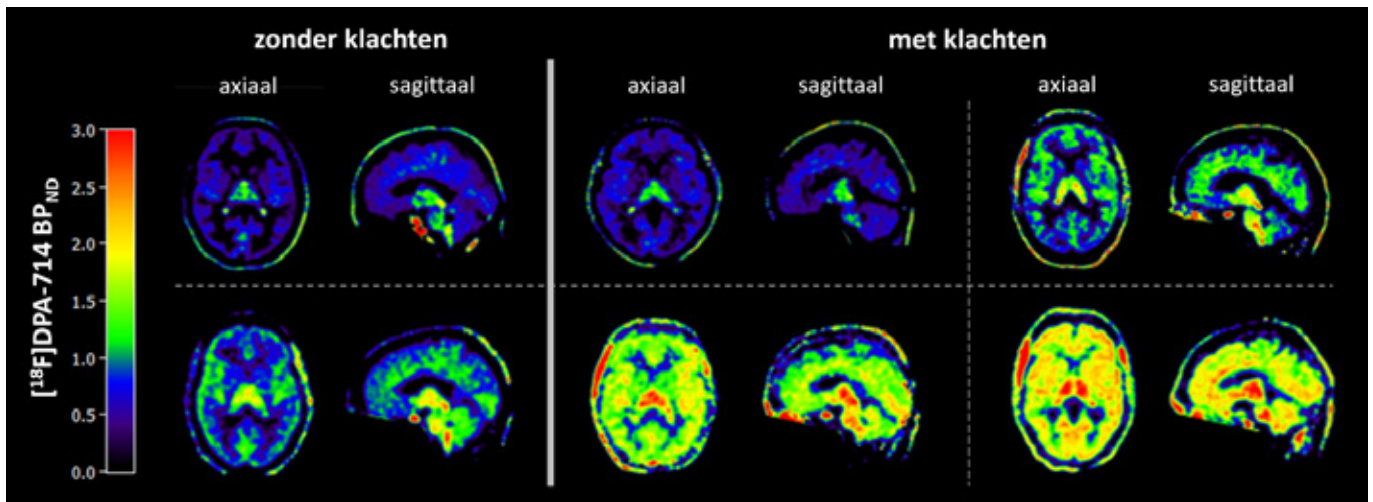
Vanuit werk-pakket 1 is het artikel "Neuropsychological functioning after COVID-19: minor differences between individuals with and without persistent complaints after SARS-CoV-2 infection" gepubliceerd (2). In grote lijnen is gevonden dat mensen die subjectieve ernstige vermoeidheid en concentratieproblemen na COVID-19 vertonen doorgaans geen objectiveerbare cognitieve stoornissen bij uitgebreide neuropsychologische tests laten zien. Resultaten uit het VeCosCO cohort over onder andere zorggebruik en werkvermogen, longitudinale neuropsychologische uitkomsten en latente factoren voor het ontstaan

van persisterende klachten worden naar verwachting op korte termijn gepubliceerd.

Resultaten van werk-pakket 2 zijn grotendeels verwerkt in wetenschappelijke artikelen, en zijn ingestuurd voor publicatie in wetenschappelijke tijdschriften. In het kort laten de resultaten zien dat er globaal verhoogde ontstekingsactiviteit is in de hersenen van mensen met persisterende vermoeidheids- en concentratie klachten na COVID-19, wanneer je het vergelijkt met mensen zonder deze klachten na COVID-19. Deze bevinding wordt gedreven door een subset van mensen met verhoogde ontstekingsactiviteit binnen de grotere groep van mensen met persisterende klachten, zoals te zien is in figuur 2. Deze bevindingen suggereren dat er een neuro-inflammatoir subtype van long COVID bestaat waarbij neuro-inflammatoire activiteit aanwezig is. Dit is uiteraard van groot belang in het kader van fenotypering en (gepersonaliseerde) behandeling. De impact van de verhoogde neuro-inflammatoire activiteit op de vermoeidheids- en concentratieklachten is nog onvoldoende duidelijk, gezien er geen duidelijk verband is gevonden tussen de mate van ontstekingsactiviteit in de hersenen en de mate van gerapporteerde klachten.

Klinische implementatie

De tracer die gebruikt is voor deze studie is alleen maar beschikbaar voor onderzoeksdoeleinden en niet voor klinische toepassingen. Er is dus ook geen mogelijkheid om zulke scans binnen de klinische zorgpaden aan te vragen voor patiënten. Daarbij is de klinische waarde van de [¹⁸F]DPA-714 PET bevindingen nog onvoldoende duidelijk. Om meer inzicht te krijgen in de klinische waarde en gevolgen van verhoogde neuro-inflammatie na COVID-19 is vervolgonderzoek



Figuur 2. Voorbeeld van [^{18}F]DPA-714 PET scans van de hersenen van twee deelnemers zonder en vier deelnemers met persistente vermoeidheid en concentratieproblematiek na COVID-19. BP_{ND} = binding potential (kwantitatieve maat voor specifieke tracerbinding).

cruciaal. Recent door ZonMw toegekend projectgeld maakt dit vervolgonderzoek mogelijk. Hiervoor zullen voornamelijk deelnemers uit werk-pakket 2 van de VeCosCO studie geïncorporeerd worden en er zullen geen nieuwe patiënten geworven worden. De vervolgmetingen zullen naar verwachting begin 2025 van start gaan. Deze vervolgmetingen zullen bestaan uit onder andere dynamische [^{18}F]fluorodeoxyglucose (FDG) PET en uitgebreide (functionele) MRI. In tegenstelling tot TSPO PET is [^{18}F]FDG PET een gemakkelijk verkrijgbare, niet-invasieve, *in vivo* biomarker van metabole activiteit, wat een maat is voor neuronale schade, en eerder gebruikt als een afgeleide van ontstekingen (bijvoorbeeld (3, 4)). Daarbij heeft de European Association of Nuclear Medicine (EANM) [^{18}F]FDG PET als waardevol hulpmiddel bij long COVID benoemd om (onder andere) de mogelijke overgang van inflammatoir hypermetabolisme

naar hypometabole disfuncties te visualiseren (5). Hoewel de klinische waarde van [^{18}F]FDG PET voor long COVID op dit moment nog onvoldoende duidelijk is komt door het gebruik van [^{18}F]FDG PET voor de vervolgmetingen de translatie en implementatie richting de kliniek een stap dichterbij. ♦

Referenties

1. Verveen A, Verfaillie SC, Visser D, et al. Neurobiological basis and risk factors of persistent fatigue and concentration problems after COVID-19: study protocol for a prospective case-control study (VeCosCO). *BMJ open*. 2023;13:e072611.
2. Verveen A, Verfaillie SC, Visser D, et al. Neuropsychological functioning after COVID-19: minor differences between individuals with and without persistent complaints after SARS-CoV-2 infection. *The Clinical Neuropsychologist*. 2024;1-16
3. Radu CG, Shu CJ, Shelly SM, Phelps ME, Witte ON. Positron emission tomography with computed tomography imaging of neuroinflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104:1937-42
4. Xiang X, Wind K, Wiedemann T, et al. Microglial activation states drive glucose uptake and FDG-PET alterations in neurodegenerative diseases. *Science translational medicine*. 2021;13:eabe5640.
5. Verger A, Barthel H, Tolboom N, et al. 2-[^{18}F]FDG PET for imaging brain involvement in patients with long COVID: perspective of the EANM Neuroimaging Committee. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2022;49:3599-606