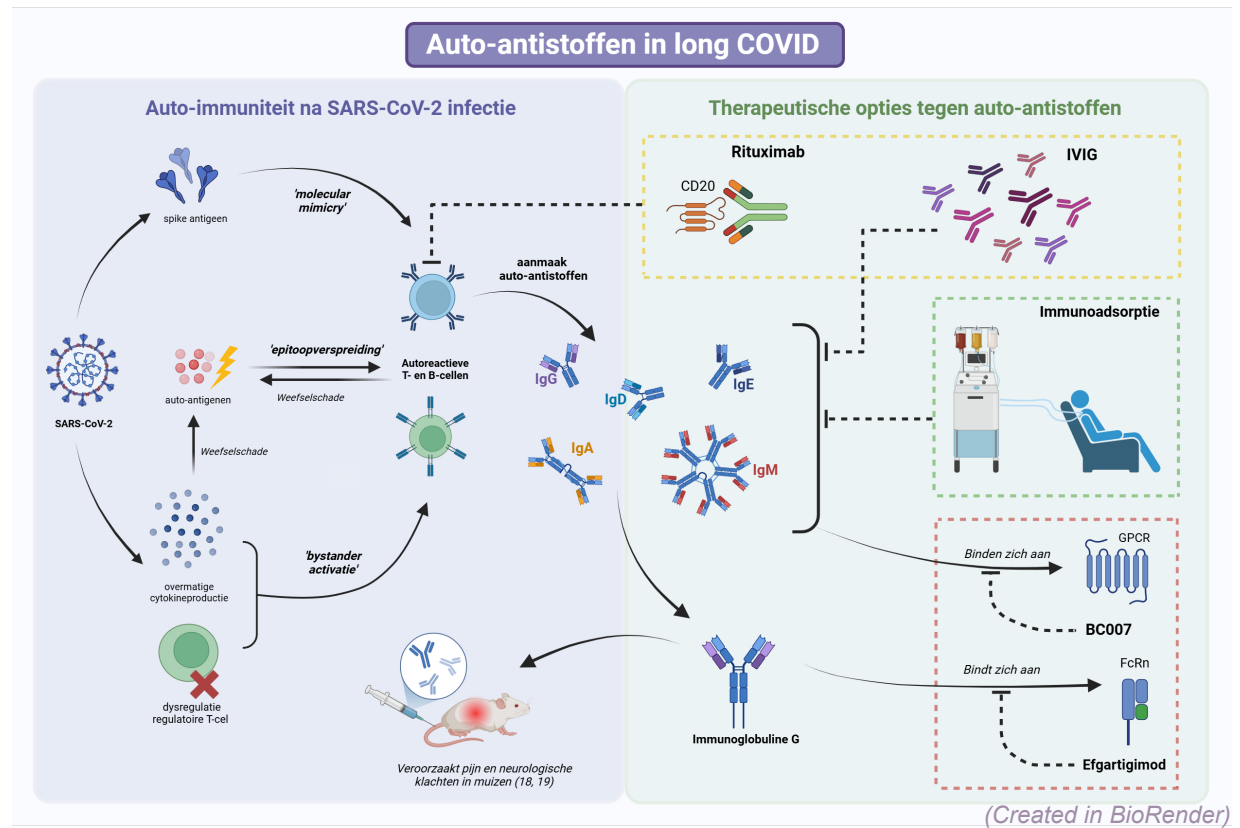


De rol van autoantistoffen bij long COVID

Daphne Schouten, Brent Appelman*, Jeroen den Dunnen, Joost Wiersinga, Michèle van Vugt

Grafische samenvatting



Samenvatting

Long COVID is een veelvoorkomende ziekte waarbij de ernst en variatie van klachten grote impact kunnen hebben op de kwaliteit van leven. De pathogenese van long COVID is nog grotendeels onopgehelderd, maar lijkt deels te overlappen met die van andere post-acute infectieuze syndromen (PAIS). Eerder onderzoek heeft laten zien dat autoantistoffen mogelijk een rol spelen bij de pathogenese van myalgische encefalomyelitis/chronische vermoeidheidssyndroom (ME/CVS) en fibromyalgie. Recent experimenteel onderzoek bij muismodellen suggereert dat immunoglobuline G van

Amsterdam UMC locatie AMC; Amsterdam Institute for Immunology and Infectious Diseases, AI&I, Centrum voor Infectie en Moleculaire Geneeskunde, afdeling infectieziekten, D. Schouten MD, PhD -student; dr. B. Appelman PhD, aios interne geneeskunde (*gedeelde eerste auteur); drs. J. den Dunnen, immunoloog, associate professor; prof. dr. J. Wiersinga, internist-infectioloog, Amsterdam UMC locatie AMC; Amsterdam Institute for Immunology and Infectious Diseases, AI&I, afdeling Infectieziekten en Tropengeneeskunde, prof. dr. M. van Vugt, internist-infectioloog. Correspondentieadres: prof. dr. M. van Vugt (m.vanvugt@amsterdamumc.nl).

patiënten met long COVID een deel van de klachten kan verklaren. Dit biedt aanknopingspunten voor verschillende immuunmodulerende therapieën. Hoewel geblindeerde en placebo-gecontroleerde studies nog ontbreken, wijzen eerste bevindingen rond immunoadsorptie bij patiënten met long COVID op mogelijk gunstige effecten. Een deel van deze patiënten reageert echter niet op behandeling, wat suggereert dat een specifieke subgroep het meeste baat heeft bij deze behandeling. Voor toekomstige studies is het cruciaal om nauwkeurig te bepalen welke patiënten met autoantistoffen het meeste kunnen profiteren van nieuwe behandelstrategieën. Dit kan meer inzicht geven in de precieze rol van autoantistoffen bij de pathogenese van long COVID.

Summary

Long COVID is a prevalent condition in which the severity and variability of symptoms can have a substantial impact on quality of life. The pathogenesis of long COVID remains largely unresolved but appears to overlap partly with that of other post-acute infectious syndromes (PAIS). Previous research has suggested that autoantibodies may play a role in the pathogenesis of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and fibromyalgia. Recent experimental research in mouse models suggests that IgG from long COVID patients may contribute to some of the symptoms observed in this condition, offering potential therapeutic targets. Although blinded and placebo-controlled studies are still lacking, initial findings on the use of immunoadsorption in long COVID patients are promising. However, a subset of patients does not respond to the treatment, suggesting that a specific subgroup may benefit the most. For future studies, it is crucial to accurately identify which patients with autoantibodies are most likely to benefit from these novel therapeutic strategies. This will provide deeper insights into the precise role of autoantibodies in the pathogenesis of long COVID.

Inleiding

Na herstel van een SARS-CoV-2-infectie ontwikkelt een deel van de populatie aanhoudende klachten die kenmerkend zijn voor het ziektebeeld long COVID, ook wel post-COVID-syndroom genoemd [1]. Volgens de criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) wordt gesproken van long COVID wanneer

symptomen ontstaan binnen drie maanden na een acute SARS-CoV-2-infectie, die minstens twee maanden aanhouden en niet verklaard kunnen worden door een andere diagnose [2]. De ernst en aard van de klachten kunnen variëren, maar de klachten hebben vaak een grote impact op de kwaliteit van leven en aanzienlijke sociaal-maatschappelijke gevolgen. Opvallend is dat het klinisch beeld van long COVID veel overeenkomsten vertoont met andere post-acute infectieuze syndromen (PAIS), zoals Q-koorts-vermoeidheidssyndroom, post-Lyme-ziektesyndroom en post-Dengue-vermoeidheidssyndroom [3]. Door bestaande kennis over PAIS te integreren, kunnen zowel nieuwe inzichten worden verkregen in de pathogenese en behandeling van long COVID als vice versa. De pathogenese van vele PAIS is onbekend, maar er lijken aanwijzingen te zijn dat auto-immuun-activatie tijdens de infectie een rol kan spelen. Een bekend voorbeeld is het Epstein-Barr-virus, dat vaak wordt genoemd als risicofactor voor het krijgen van auto-immuunziekten zoals multipale sclerose [4]. Een aanzienlijk deel van de patiënten met PAIS voldoet tevens aan de criteria voor myalgische encefalomyelitis/chronische vermoeidheidssyndroom (ME/CVS). Ook voor deze patiëntengroep lijkt auto-immuniteit een rol te spelen. Diverse studies beschrijven de aanwezigheid van autoantistoffen tegen adrenerge en muscarinerge acetylcholine-receptoren, die mogelijk het autonome zenuwstelsel en de vasoregulatie kunnen beïnvloeden [5,6]. Recent onderzoek laat zien dat auto-immuniteit en autoantistoffen ook een rol zouden kunnen spelen bij een deel van de patiënten met long COVID. Dit overzichtsartikel belicht deze hypothese en bespreekt een aantal potentiële therapeutische opties.

Auto-immuniteit na SARS-CoV-2-infectie

Er lijkt een associatie te zijn tussen het doormaken van een SARS-CoV-2-infectie en het krijgen van auto-immuunziekten [7]. Dit kan het gevolg zijn van zowel de immuunreactie die gericht is op het opruimen van het virus, als van 'bystander'-activatie. 'Bystander'-activatie kan gepaard gaan met ontregeling van het immuunsysteem, waarbij factoren zoals disfunctie van regulatoire T-cellen en excessieve cytokineproductie bijdragen aan een verminderde suppressie van autoreactieve B- en T-cellen [3]. Door dit verlies van immuuntolerantie kan er schade ontstaan aan lichaamseigen weefsel. Deze weefselschade kan op

haar beurt nieuwe antigenen blootleggen die het immuunsysteem verder activeren, een proces dat bekend staat als epitoopterschuiving. Dit mechanisme, dat beschreven is bij onder andere multipale sclerose en reumatoïde artritis, kan leiden tot de vorming van een diversiteit aan autoantistoffen en draagt zo verder bij aan auto-immuniteit [8].

Een ander mogelijk mechanisme is 'molecular mimicry'. Hierbij lijken moleculaire structuren van het pathogeen op die van lichaamseigen cellen, waardoor een immuunrespons gericht tegen het pathogeen per ongeluk ook lichaamseigen weefsels aanvalt. Dit is onder meer beschreven bij de ziekte van Guillain-Barré, multipale sclerose en systemische lupus erythematoses [7]. Ook in het spike-antigeen is een aantal sequenties geïdentificeerd die overlappen met humane eiwitten, met name eiwitten die betrokken zijn bij immuunregulatieprocessen [9].

Autoantistoffen na SARS-CoV-2-infectie

Gedurende een infectie kunnen veel verschillende autoantistoffen worden gevormd. Ook bij gezonde individuen komen autoantistoffen voor zonder dat dit tot klachten leidt [10]. Zowel bij een acute SARS-CoV-2-infectie als long COVID zijn verschillende autoantistoffen gedetecteerd [11,12]. Na SARS-CoV-2-infectie worden er autoantistoffen gevonden die zich richten tegen het immuunsysteem, het cardiovasculair systeem, de schildklier en de G-eiwit gekoppelde receptoren (G protein-coupled receptors, GPCR's) [12,13]. Het is echter de vraag of deze autoantistoffen verantwoordelijk zijn voor de klachten die geassocieerd worden met long COVID.

Autoantistoffen tegen GPCR's, zoals antistoffen tegen de adrenerge en muscarinerge acetylcholine-receptoren, lijken mogelijk betrokken te zijn bij neurologische en vasculaire symptomatologie [14]. Deze autoantistoffen worden ook gezien bij het posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom (POTS) [15], een vorm van dysautonomie die regelmatig voorkomt bij patiënten met long COVID [16]. Bovendien worden in studies met patiënten met long COVID verhoogde autoantistoffen tegen GPCR's gevonden, in vergelijking met controlepersonen die een SARS-CoV-2-infectie hebben doorgemaakt zonder restverschijnselen [17,18]. Daarnaast laten studies een correlatie zien tussen de concentratie autoantistoffen tegen GPCR's en de klinische symptoomscores van onder andere vermoeidheid,

cognitieve en neurologische klachten [17,19].

In twee studies is direct het effect van autoantistoffen onderzocht door immunoglobuline G (IgG) van patiënten met long COVID bij muizen te injecteren [20,21]. Hieruit bleek dat het IgG van deze patiënten pijn en neurologische klachten kan veroorzaken bij muizen, terwijl dat niet gebeurde als het IgG van gezonde personen werd ingespoten.

gebruikt gemaakt van het IgG van long COVID-patiënten die een milde infectie met SARS-CoV-2 hadden doorgemaakt [20]. Er werden drie subgroepen gevormd op basis van biomarkers in het plasma: een subgroep met biomarkers voor neuroinflammatie, een subgroep met verhoogd interferon en een subgroep zonder deze markers. Muizen die IgG toegediend kregen van de eerste twee groepen vertoonden een verhoogde gevoeligheid voor pijn. Daarentegen vertoonden muizen die IgG van de derde groep ontvingen een verminderde bewegingsactiviteit. Ook bij fibromyalgie zijn soortgelijke resultaten gezien na het injecteren van IgG bij muizen [22], en momenteel loopt er onderzoek naar ME/CVS om daarbij hetzelfde te doen [23]. Hoewel diersmodellen niet direct te vertalen zijn naar processen bij de mens, bieden deze resultaten een mogelijke verklaring voor symptomen bij long COVID en andere PAIS.

Therapeutische mogelijkheden

De mogelijke classificatie van long COVID als een auto-immuunziekte geeft verschillende aanknopingspunten voor therapeutische behandeling. Er zijn verschillende mogelijkheden, zoals B-celdepletie, Fc-receptorantagonisten, neutralisatie van antistoffen en immunoabsorptie.

Rituximab zorgt voor een selectieve depletie van B-cellen door zich te binden aan CD20, waardoor de productie van antistoffen stopt. Het effect van rituximab is eerder onderzocht in een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT) bij 152 patiënten met ME/CVS. In deze studie werd geen significante verbetering gezien van vermoeidheid en algeheel functioneren na zes giften rituximab ten opzichte van de placebogroep [24]. Een andere potentiële therapie is intraveneuze immunoglobuline (IVIG), dat verschillende immunomodulerende eigenschappen heeft, waaronder neutralisatie van autoantistoffen en competitieve binding aan Fc-receptoren [25]. Een aantal kleine studies naar het effect van IVIG bij ME/CVS-patiënten laten nog inconsistente resultaten zien

[26]. Voor long COVID loopt momenteel een multicenter placebogecontroleerde RCT die onderzoekt of patiënten met klachten van dysautonomie, inclusief POTS, baat hebben bij IVIG [27]. Een therapie directer gericht tegen autoantistoffen is efgartigimod, een neonatale Fc-receptor (FcRn)-antagonist. Door specifiek de functie van FcRn te remmen, wordt uitsluitend de afbraak van IgG bevorderd, wat efgartigimod een potentiële therapeutische optie maakt voor mogelijk pathogeen IgG. Een fase II-placebogecontroleerde RCT met dit middel liet echter geen verbetering zien van de klachten van dysautonomie bij patiënten met long COVID en POTS [28].

Het middel BC007 (rovunaptabin) is specifiek gericht tegen autoantistoffen die binden aan GPCR's. Het neutraliseert deze antistoffen door er direct aan te binden [29]. Een cross-overstudie met 30 patiënten met long COVID liet verbetering zien van vermoeidheidsklachten en kwaliteit van leven, in vergelijking met placebo [30]. Daarentegen liet een fase II-placebogecontroleerde RCT geen significante verbetering zien van deze klachten [31].

Als laatste kunnen autoantistoffen direct verwijderd worden uit het lichaam door middel van immuunadsorptie. In tegenstelling tot plasmaferese laat deze techniek de overige plasmacomponenten intact door selectieve adsorptie van immuunglobulines via een kolom. In een recente prospectieve cohortstudie werden 20 patiënten met long COVID die voldeden aan de criteria van ME/CVS en verhoogde concentraties autoantistoffen tegen b2-adrenerge receptoren in hun bloed hadden, behandeld met immuunadsorptie [32]. Bij deze patiëntengroep leidde immuunadsorptie tot verbetering van symptomen zoals vermoeidheid, cognitieve klachten en algeheel functioneren. Zo'n dertig procent van de patiënten in deze groep repondeerde echter niet op de behandeling. Dit suggereert dat een specifieke subgroep baat heeft bij deze behandeling. Een diagnostische test om de patiënten te selecteren die het meest gebaat zijn bij een behandeling zoals immunoadsorptie, ontbreekt nog.

Het openen van de post-COVID-centra in Nederland biedt een unieke kans om verschillende fenotypes van long COVID, zoals het auto-immuunfenotype, beter te identificeren. Zodra deze centra een degelijke dataverzameling hebben kunnen opbouwen, kunnen AI-algoritmen patronen ontdekken in symptomen, biomarkers en behandel-responsen. Specifiek voor het

auto-immuunfenotype kan AI helpen bij het identificeren van karakteristieke auto-antistofprofielen, zoals eerder onderzoek ook heeft gekeken naar immuunprofielen bij long COVID in vergelijking met herstelde individuen [33]. Dergelijke modellen zouden in de toekomst kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van gerichtere behandelstrategieën.

Conclusie

Recente inzichten wijzen op een associatie tussen long COVID, auto-immuniteit en autoantistoffen. Deze autoantistoffen lijken bij te dragen aan het ontstaan of voortbestaan van symptomen bij sommige patiënten en vormen daarmee een belangrijk therapeutisch aangrijpingspunt. Hoewel het bewijs van de werkzaamheid van de meeste immuunmodulerende therapieën nog ontbreekt, wijzen eerste bevindingen rond immuunadsorptie op mogelijk gunstige effecten. Het succes van dergelijke behandelingen lijkt sterk af te hangen van een gerichte selectie van patiënten, waarvoor een diagnostische tool momenteel nog ontbreekt. Voor toekomstige studies is het essentieel om nauwkeurig te identificeren welke patiëntengroep met autoantistoffen baat kan hebben bij deze behandelingen (TURN Long-COVID-studie), waarbij het gebruik van AI-modellen kan helpen. Dit zal bijdragen aan een beter begrip van de precieze rol van autoantistoffen bij long COVID en de ontwikkeling van gerichte therapeutische strategieën.

Dankbetuiging

De TURN Long-COVID-studie wordt mede gefinancierd door ZonMW.

Belangenconflict

Geen gemeld. Financiële ondersteuning: ZonMw,

Referenties

1. Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, Arachchilage DJ, et al. The immunology of long COVID. *Nat. Rev. Immunol.* 2023;23:618-34.
2. Post COVID-19 condition (Long COVID) [Internet]. [cited 2024 Dec 27]. Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
3. Choutka J, Jansari V, Hornig M., et al. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med.* (5):911-23.
4. Lanz TV, Brewer RC, Ho PP, et al. Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GialCAM. *Nature.* 2022;603(7900):321-7.
5. Wirth K, Scheibenbogen C. A Unifying Hypothesis of the Pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue against

β2-adrenergic receptors. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6).

6. Loebel M, Grabowski P, Heidecke H., et al. Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun.* 2016;52:32-9.

7. Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM., et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2018;95:100-23.

8. Cornaby C, Gibbons L, Mayhew V, et al. B cell epitope spreading: Mechanisms and contribution to autoimmune diseases. *Immunol Lett.* 2015;163(1):56-68.

9. Nunez-Castilla J, Stebliankin V, Baral P, et al. Potential Autoimmunity Resulting from Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 Spike and Human Proteins. *Viruses.* 2022;14(7).

10. Shome M, Chung Y, Chavan R, et al. Serum autoantibodyome reveals that healthy individuals share common autoantibodies. *Cell Rep.* 2022;39(9).

11. Chang SE, Feng A, Meng W, et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Nat. Commun.* 2021;12(1):1-15.

12. Dobrowolska K, Zarebska-Michaluk D, Poniedziałek B, et al. Overview of autoantibodies in COVID-19 convalescents. *J Med Virol.* 2023;95(6).

13. Rojas M, Rodríguez Y, Acosta-Ampudia Y, et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med.* 2022;20(1):129.

14. Gunning WT, Kvale H, Kramer PM, et al. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Is Associated With Elevated G Protein Coupled Receptor Autoantibodies. *JAMA Cardiovascular and Cerebrovascular Disease.* 2019;8(18):e013602.

15. Sunami Y, Sugaya K, Takahashi K. G protein-coupled receptors related to autoimmunity in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Immunol Med.* 2024;1-8.

16. Fedorowski A, Sutton R. Autonomic dysfunction and postural orthostatic tachycardia syndrome in post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Rev. Cardiol.* 2023;20(5):281-2.

17. Seibert FS, Stervbo U, Wiemers L, et al. Severity of neurological Long-COVID symptoms correlates with increased level of autoantibodies targeting vasoregulatory and autonomic nervous system receptors. *Autoimmun Rev.* 2023;22(11):103445.

18. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun.* 2021;4.

19. Sotzny F, Filgueiras IS, Kedor C, et al. Dysregulated autoantibodies targeting vaso- and immunoregulatory receptors in Post COVID Syndrome correlate with symptom severity. *Front Immunol.* 2022;13.

20. Chen HJ, Appelman B, Willemsen H, et al. Transfer of IgG from Long COVID patients induces symptomology in mice. *bioRxiv [preprint];* 2024. doi: 10.1101/2024.05.30.596590

21. Sa KSG de, Silva J, Bayarri-Olmos R, et al. A causal link between

autoantibodies and neurological symptoms in long COVID. *medRxiv [preprint].* 2024. doi: 10.1101/2024.06.18.24309100

22. Goebel A, Krock E, Gentry C, et al. Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice. *J Clin Invest.* 2021;131(13).

23. Autoimmunité als een oorzaak van ME/CVS symptomen. [Internet]. [cited 2024 Dec 27]. Available from: <https://projecten.zonmw.nl/nl/project/autonome-autoimmunité-als-een-oorzaak-van-mecvs-symptomen>.

24. Fluge Ø, Rekeland IG, Lien K, et al. B-lymphocyte depletion in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2019;170(9):585-93.

25. Kazatchkine MD, Kaveri S V. Immunomodulation of Autoimmune and Inflammatory Diseases with Intravenous Immune Globulin. *NEJM.* 2001;345(10):747-55. 3

26. Brownlie H, Speight N. Back to the Future? Immunoglobulin Therapy for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Healthcare (Basel).* 2021;9(11):1546.

27. Study Details | RECOVER-AUTONOMIC Platform Protocol | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2024 Dec 31]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06305780?cond=Long%20COVID&intr=IVIG&rank=2>.

28. Study Details | Efficacy and Safety Study of Efgartigimod in Adults with Post-COVID-19 POTS | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Jan 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633407>

29. Becker NP, Haberland A, Wenzel K. A Three-Part, Randomised Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Mode of Action of BC 007, Neutraliser of Pathogenic Autoantibodies Against G-Protein Coupled Receptors in Healthy, Young and Elderly Subjects. *Clin Drug Investig.* 2020:433-47.

30. Hohberger B, Ganslmayer M, Harrer T, et al. Safety, tolerability and clinical effects of BC007 (Rovunaptabin) on fatigue and quality of life in patients with post-COVID syndrome (reCOVer): a prospective, exploratory, randomised, placebo-controlled, double-blind, crossover phase IIa clinical trial. *medRxiv [Preprint].* 2024 Dec 14.

31. Wossner N. Berlin Cures: BC 009 does not show superiority over placebo [Internet]. [cited 2025 Jan 14]. Available from: <https://alteanetwork.com/en/news/226-bc007-results>.

32. Stein E, Heindrich C, Wittke K. Efficacy of repeated immunoadsorption in patients with post-COVID myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and elevated β2-adrenergic receptor autoantibodies: a prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;49:101161.

33. Klein J, Wood J, Jaycox JR, et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *Nature.* 2023;623(7985):139-48.