

Ewoud Baarsma wint tweede prijs op Internistendagen met proefschrift over Lymeziekte

Op 20 en 21 april vonden de Internistendagen 2023 plaats in Maastricht. ZMC arts in opleiding tot medisch specialist (AIOS) Ewoud Baarsma werd uitgenodigd om een lezing te houden in het kader van de Dr. C.J. Roosprijs voor beste proefschrift van de NIV. Ewoud ging er met de tweede prijs vandoor, een hele mooie prestatie!

We stelden Ewoud een aantal vragen over zijn proefschrift waarin hij o.a. onderzoekt of de manier waarop we Lymeziekte met tests aantonen, verbeterd kan worden, en waarin hij onderzoek doet naar het vóórkomen en de impact van langdurige klachten voor patiënten.

Wat is je functie in het ZMC?

“Ik ben sinds juni 2022 AIOS Interne Geneeskunde in het ZMC. Ik onderzoek en behandel patiënten op de SEH, op de hartbewaking en op de klinische afdelingen en poliklinieken interne geneeskunde, cardiologie en longziekten.

Wat is de Dr. C.J. Roosprijs eigenlijk?

De Dr. C.J. Roosstichting reikt in samenwerking met de Nederlandse Internisten Vereniging de Dr. C.J. Roosprijs uit voor de drie beste klinische proefschriften op het gebied van de Interne Geneeskunde. De stichting heeft onder meer als doel met deze prijs klinisch wetenschappelijk, patiëntgebonden onderzoek in Nederland te bevorderen.

Wie waren er nog meer betrokken bij je onderzoek?

Ik ben gepromoveerd in oktober 2022 bij Amsterdam UMC. Bij de studie over de cellulaire tests werkte ik samen met het Radboudumc en RIVM. Mijn ‘evenknie’ in het Radboudumc is Freek van de Schoor, wij hebben het onderzoek samen gedaan.

Jouw proefschrift is getiteld ‘Lymeziekte, ontwikkelingen in diagnostiek en klinische aspecten’. Kun omschrijven wat de rode draad is in jouw proefschrift?

Lymeziekte wordt veroorzaakt door een infectie met de *Borrelia*-bacterie, een kurkentrekkervormige bacterie (spirocheet) die wordt overgedragen via de beet van een teek uit de *Ixodes*-familie. Deze teken – en daarmee Lymeziekte – komen voor in geheel Europa en in delen van Azië en Noord-Amerika.

Door onder andere klimaatverandering komen er steeds meer teken en Lymeziekte voor in de wereld. Een vroeg symptoom van Lymeziekte is de erythema migrans, een langzaam groeiende rode kring of vlek op de huid. Ongeveer 90% van de gevallen van Lymeziekte die worden vastgesteld in Nederland betreffen een erythema migrans (EM). Als deze vlek niet opvalt, niet wordt behandeld, of mogelijk geheel niet optreedt, kan de *Borrelia*-bacterie zich verplaatsen naar andere plekken in het lichaam en daar ontstekingen geven van o.a. de zenuwen, gewrichten, andere plekken in de huid of het hart.

Bij het vaststellen van Lymeziekte wordt veelal gebruikt gemaakt van serologie, ook wel antistoftests genoemd. Bij een infectie met een bepaalde ziekteverwekker, maakt het lichaam antistoffen aan tegen die specifieke ziekteverwekker. Deze antistoffen zijn met een bloedtest te meten. Er zijn twee belangrijke nadelen aan antistoftests. Kort na het begin van de infectie zijn er vaak nog geen/onvoldoende antistoffen in het bloed aanwezig, zodat de test deze niet oppikt. Met de traditionele tests mis je daardoor de helft van de patiënten met

een EM/vroege Lymeziekte. Als iemand eenmaal antistoffen heeft, blijven deze langdurig (tot levenslang) positief. Dit is het 'geheugen' van het afweersysteem. Daardoor kun je alleen wel niet op basis van deze tests een onderscheid maken tussen patiënten die *nu* Lymeziekte hebben, of dit het in verleden *hebben gehad*.

Dit laatste punt is met name van belang voor patiënten met langdurige, aan Lymeziekte toegeschreven klachten. Mijn collega's Jeanine Ursinus en Hedwig Vrijmoeth hebben aangetoond dat langdurige klachten van vermoeidheid, spier- en gewrichtspijn en cognitieve klachten ('brain fog') vaker voorkomen bij patiënten die bevestigde Lymeziekte hebben gehad dan bij de algemene bevolking (27% vs. 21%). Daaruit valt dus af te leiden dat zo'n 6% van deze patiënten met Lymeziekte samenhangende klachten heeft. De huidige hypothese is dat dit komt door (een combinatie van) immunologische, microbiologische en functionele factoren. Patiënten maken zich echter vaak zorgen of de *Borrelia*-infectie wel echt weg is. Alhoewel dit niet waarschijnlijk is, is er geen test waarmee dit met zekerheid kan worden aangetoond. In het verleden van voorgaande, zijn er ook aanzienlijke aantallen patiënten die ooit in het (verre) verleden een tekenbeet hebben gehad en naar aanleiding daarvan een afweerreactie tegen *Borrelia* hebben aangemaakt, en die zich nu bij de dokter melden met dergelijke klachten. Ook bij dergelijke patiënten is er geen test waarmee je met zekerheid kunt aantonen/uitsluiten dat ze Lymeziekte hebben.

Wat zijn de opvallendste onderwerpen in jouw proefschrift?

Ik heb naar enkele nieuwe tests gekeken voor Lymeziekte. Ten eerst heb ik gekeken of we de antistoftests kunnen verbeteren. Zo heb ik gekeken of we door het combineren van verschillende antistoftests op een vernieuwende manier meer gevallen van Lymeziekte bij patiënten kunnen vinden, zonder een toename van het aantal fout-positieve resultaten (dus gezonde personen die ten onrechte als ziek worden aangemerkt). Ook heb ik gekeken of het voorgaande doel kunnen bereiken met een tweetal geheel nieuwe antistoftests of met zogenaamde cellulaire tests.

Deze cellulaire tests maken gebruik van een ander deel van het immuunsysteem en van deze tests wordt ook nog gezegd dat ze een onderscheid kunnen maken tussen een huidige infectie en een infectie uit het verleden. Cellulaire tests worden nog niet gebruikt in de reguliere diagnostiek naar Lymeziekte, maar zijn wel verkrijgbaar via privélabs in Duitsland en artsen in het alternatieve circuit. Er zijn een aanzienlijk aantal patiënten met chronische klachten die zij – of hun zorgverlener – toeschrijven aan Lymeziekte, maar bij wie deze diagnose in het reguliere circuit in Nederland niet gesteld kan worden. Dergelijke patiënten gaan soms uit pure wanhoop via dergelijke labs of alternatieve artsen op zoek naar een diagnose. Het is dus van belang om te weten of dergelijke tests werken, maar hier was geen sluitend wetenschappelijk bewijs voor.

Ook heb ik gekeken naar langdurige klachten toegeschreven aan Lymeziekte, soms ook wel chronische Lyme genoemd. Vaak is de impact groot van dergelijke klachten, maar hebben artsen uit het reguliere circuit heel weinig concrete oplossingen voor dergelijke klachten. Ik heb gekeken naar het vóórkomen en de impact van zulke klachten.

Welke nieuwe inzichten of ontwikkelingen zie je in de benadering/behandeling van de ziekte van Lyme?

Uit ons onderzoek is gebleken dat het combineren van twee antistoftests op een vernieuwde manier voordelen biedt. Zo vinden we 30% procentpunten meer Lyme patiënten (gevoeligheid van de oude methode: 46%; gevoeligheid van de nieuwe methode: 77%) zonder toename van het aantal fout-positieve uitslagen (dus gezonde personen die ten onrechte een afwijkende uitslag krijgen). Ook twee geheel nieuwe antistoftests geven verhoudingsgewijs meer correcte uitslagen dan de huidige analysetechniek.

Ditzelfde geldt niet voor de cellulaire tests: zij bleken niet betrouwbaar te zijn. Ten eerste hadden ze geen betere gevoeligheid dan de antistof tests waarmee werd vergeleken. Het percentage Lyme patiënten met een positieve uitslag (dus die werden 'gevangen') was niet beter dan dat van antistof tests. Veel belangrijker was echter de lagere betrouwbaarheid van de cellulaire tests. Deze tests hadden een aanzienlijk hoger percentage fout-positieve. Er werden dus onacceptabel veel gezonde personen ten onrechte voor Lyme patiënt aangezien. Zij zouden dus op basis van de tests een diagnose kunnen krijgen die ze helemaal niet hadden.

Uit het onderzoek naar chronische Lyme-klachten bleek dat dergelijke klachten een grote impact op het leven van mensen hebben. Van alle patiënten die naar de Lyme poli van Amsterdam UMC of Radboudumc komen, heeft na hun bezoek zo'n 70% klachten voor >6 mnd. Bij slechts heel weinig (<10%) kon Lyme ziekte worden vastgesteld als verklaring voor hun klachten. Bij veel meer kon geen diagnose worden vastgesteld. Deze patiënten kunnen we dus ook geen duidelijke oplossing voor hun klachten bieden, anders dan bijv. revalidatie. Dit is voor patiënten erg lastig.

We hebben daarom ook een focusgroeponderzoek gedaan om te kijken naar de onderliggende belevingswereld van deze patiënten en naar hoe zij aankijken tegen zorgverleners. We hebben in verschillende groepen patiënten met klachten die aan Lyme ziekte worden toegeschreven (of daar nou sluitend medisch bewijs voor is of niet) laten praten met elkaar. Daaruit bleek dat klachten vaak een grote impact hebben op het vermogen van patiënten om hun leven te leiden, met impact op hun werk, familie, sociale leven en soms heel simpele alledaagse dingen. Ook bleek dat patiënten extra leden onder het gevoel dat hun omgeving – incl. zorgverleners – hen vaak niet begrijpt en ondersteunt.

We hebben in het onderzoek niet alleen gekeken naar *wat* men zei, maar ook naar *hoe* men over Lyme ziekte sprak. Dat ondersteunde de voorgaande bevindingen. Eén voorbeeld daaruit is het onpersoonlijk gebruik van de tweede persoon enkelvoud, dat deelnemers aan de focusgroepen opvallend vaak gebruikten om over hun ervaringen te spreken. Iemand zegt dan dus niet 'Ik ging naar de dokter en toen vertelde de dokter mij...' maar in plaats daarvan 'Je gaat naar de dokter en dan vertelt de dokter je...' Dit is een manier om eigen ervaringen in gegeneraliseerde termen te bespreken. Dit verleent een bepaalde validiteit aan de ervaring (niet slechts *mijn* ervaring, maar ook die van anderen) en schept ook verbinding met anderen (niet slechts *mijn* ervaring, maar een ervaring die jij en ik delen). Mensen doen dit onbewust en ook in allerlei andere situaties; het is niet specifiek voor Lyme ziekte. Maar op deze manier ondersteunt de manier van spreken ook de zoektocht naar verbinding en erkenning."