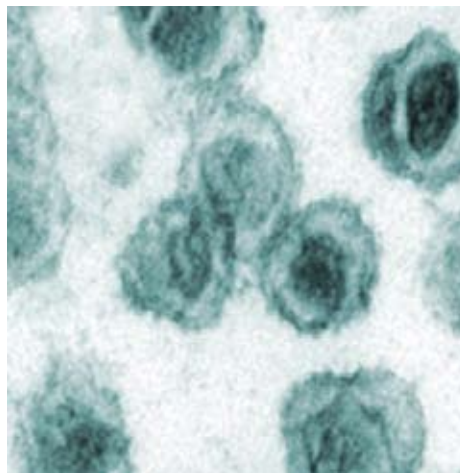


Het lijkt stil rond het retrovirus Xenotropic Murine Leukemia Virus-related virus (XMRV) en het chronische vermoeidheidssyndroom (CVS). Achter de schermen wordt echter koortsachtig gewerkt aan bevestiging van de *Science*-studie van afgelopen oktober, waarin een verband is gelegd tussen XMRV en het invaliderende ziektebeeld. Het is niet de eerste maal dat CVS-patiënten hun 'hoop' vestigden op een retrovirus.

# Onderzoek naar rol retrovirus bij CVS geïntensiveerd

Op 8 juni 1990 voerde de Amerikaanse onderzoeker dr. Elaine DeFreitas twee telefoongesprekken die grote gevolgen zouden hebben voor haar loopbaan. Eerst belde DeFreitas met internist dr. Paul Cheney uit Charlotte (North Carolina). Daarna met kinderarts dr. David Bell uit Lyndonville (New York). Tijdens de gesprekken werden de codes verbroken van de geblindeerde bloedmonsters die ze van beide CVS-artsen had gekregen. Toen ze de telefoon neerlegde wist DeFreitas, destijds verbonden aan het befaamde Wistar Institute in Philadelphia, dat de klus waarvoor ze zich twee jaar had ingespannen gereed was voor publicatie. In 80 procent van de volwassen CVS-patiënten van Cheney had ze bewijs gevonden van besmetting met een nog onbekend retrovirus. Bij de kinderen met CVS, die bij Bell onder behandeling waren, bleek 75 procent positief. Vervolgens ging er van alles mis. Het begon ermee dat DeFreitas' baas, dr. Hilary Koprowski, aandrong op snelle presentatie van de onderzoeksresultaten op een neurologencongres in het Japanse Kyoto. Perfectionist DeFreitas stemde met tegenzin in en belandde vervolgens in een publicitaire orkaan, die haar uiteindelijke velde. Ze werd ziek en kon haar werk nooit afmaken.

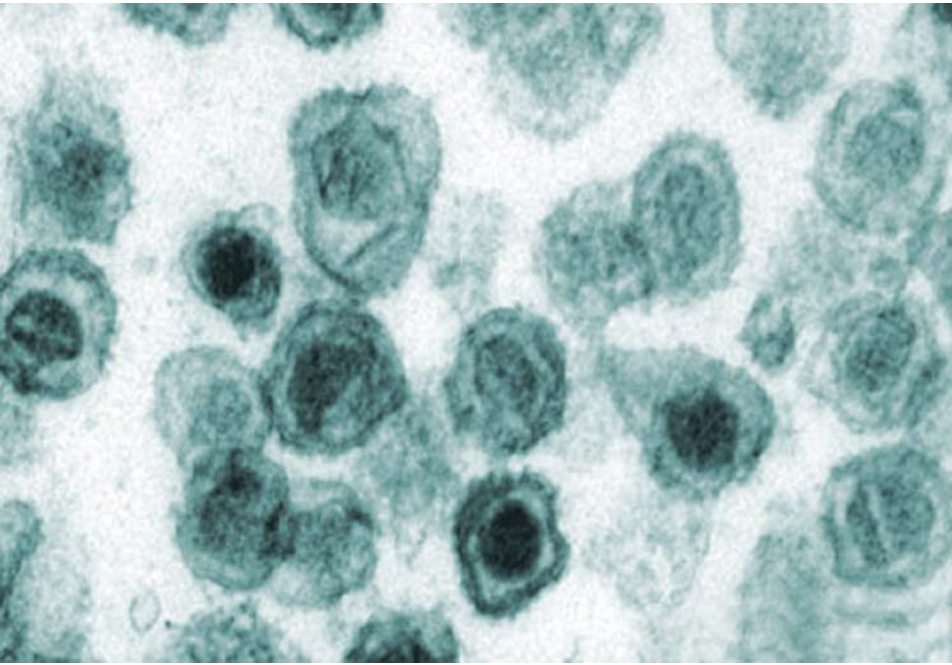


Het onderzoek van DeFreitas stond niet op zich. In de tweede helft van de jaren '80 waren meerdere virologen op zoek naar een retrovirus dat verantwoordelijk zou kunnen zijn voor het CVS-klachtenbeeld. Hun speurtocht is beschreven in het boek *Osler's Web: Inside the Labyrinth of the Chronic Fatigue Syndrome Epidemic* van de Amerikaanse onderzoeksjournalist Hillary Johnson, dat in 1996 verscheen. Vier jaar geleden kwam een nieuwe druk uit met een actueel nawoord van de schrijfster. Daarin deed ze de voorspelling dat op een dag

het virus gevonden zal worden. Sterker: op de laatste pagina gaf ze aan hoge verwachtingen te hebben van een nieuw CVS-onderzoekscenrum aan de University of Nevada in Reno.

## KAKEN OP ELKAAR

Lezers van *Science* kennen dit onderzoekscenrum in Reno sinds het najaar van 2009 als het Whittemore-Peterson Institute (WPI). Afgelopen oktober maakten onderzoekers van het WPI wereldkundig in 68 van 101 opgeslagen bloedmonsters van CVS-patiënten uit de gehele VS een actieve infectie met het Xenotropic Murine Leukemia Virus-related virus (XMRV) te hebben gevonden. Tijdens het onderzoek dat plaatsvond in nauwe samenwerking met het National Cancer Institute (NCI) en de Cleveland Clinic, waren tevens 218 gezonde controles gescreend. Van hen testten er slechts acht (3,7 procent) positief op XMRV, dat behoort tot de retrovirussen. De naam Xenotropic Murine Leukemia Virus-related virus geeft aan dat XMRV verwant is aan virussen die bij ratten en muizen leukemie veroorzaken. XMRV werd in 2006 voor het eerst geïdentificeerd in de mens – in tumorweefsel van prostaatankerpatiënten – en is daarmee het jongste



humane retrovirus. Omdat bij prostaatkanker én bij CVS vaak de immuunafwijking RNase-L-fragmentatie gevonden wordt, ontstond binnen het WPI het idee om het bloed van CVS-patiënten te screenen op XMRV. Toen dit leidde tot het inmiddels bekende resultaat, gingen de kaken op elkaar om een nieuw 'DeFreitas-debacle' te voorkomen. In alle stilte en met eindeloos geduld werd voldaan aan de eisen van *Science*, wat een jaar extra onderzoek vergde. Direct na publicatie maakte het WPI in een persbericht bekend de testprocedure verder te hebben verfijnd en in het plasma van 95 procent van de CVS-patiënten XMRV-antistoffen te hebben gevonden. Volgens het onderzoeksteam, dat onder leiding staat van dr. Judy Mikovits, is uiteraard nog veel aanvullend onderzoek nodig. Maar Mikovits stelt tegelijk dat de XMRV-besmetting elk CVS-symptoom kan verklaren. 'We hebben data die laten zien dat het virus het menselijke immuunsysteem aanvalt', meldde ze in de Britse krant *The Independent*. 'Ik zou zeggen: ja, we hebben de oorzaak van CVS gevonden'. Internist Paul Cheney was een van de eersten die Mikovits feliciteerde. In zijn visie heeft zij het baanbrekende voorwerk van DeFreitas eindelijk kunnen afmaken. Ook kinderarts David Bell houdt er rekening mee dat met de publicatie in *Science* geschiedenis is geschreven.

#### REPLICATIESTUDIES

Ruim een half jaar na de *Science*-publicatie lijkt het echter stil geworden rond XMRV. Althans: voor de oppervlakkige beschouwer in de polder. Na vier negatieve replicatiestudies lijkt de

allereerste opwinding geweken, zeker in Europa. Twee Britse onderzoeksgroepen, een Nijmeegse (zie kader) en een Duitse onderzoeksgroep vonden de afgelopen maanden geen spoor van XMRV in het bloed van 'eigen' patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom en in dat van gezonde controles. Toch is daarmee het verhaal niet ten einde. De auteurs van de *Science*-studie zijn het er over eens dat de negatieve studies géén zuivere replicaties waren. 'Replicatie vereist dat dezelfde technologieën worden toegepast', stelde het WPI in een *official statement* naar aanleiding van de twee Britse studies. Ook het verzamelen, het prepareren en de opslag van het bloed waren volgens het WPI 'compleet anders'. Daarnaast was de patiëntselectie in de Britse studies gebaseerd op andere ziektecriteria. Opmerkelijk is eveneens dat in beide studies helemaal geen XMRV werd aangetroffen, terwijl in de WPI-studie ook 3,7 procent van de gezonde controlegroep positief was bevonden en Japanse onderzoekers het retrovirus hebben vastgesteld bij 1,7 procent van de gezonde bloeddonoren. In haar statement wees het WPI ook op de lage XMRV-waarden die in het bloed zijn aangetroffen: 'XMRV is aanwezig in zo'n klein percentage van de witte bloedcellen, dat het zeer onwaarschijnlijk is dat het gevonden zou kunnen worden met de PCR-methoden (polymerase chain reaction, red) zoals die zijn beschreven in de Britse studies'. De kritiek op de Britse studies blijkt ook van toepassing op de Nijmeegse en Duitse 'replicatiestudies'. Dr. Francis Ruscetti van het NCI zei tijdens de Centennial Retrovirus Meeting,

#### DISCUSSIE OVER NEGATIEVE

#### REPLICATIESTUDIE UMC ST RADBOUD

Onderzoekers van het UMC St Radboud, onder leiding van hoogleraar interne geneeskunde Jos van der Meer, publiceerden in februari dit jaar een onderzoek naar het voorkomen van XMRV bij CVS in *British Medical Journal*. Zij troffen in het bloed van 32 Nederlandse patiënten geen spoor van XMRV aan en vonden het retrovirus ook niet bij 43 controles. "Voor mensen met het chronischevermoeidheidssyndroom is het natuurlijk ontzettend vervelend dat we opnieuw moeten vaststellen dat er geen virus in het spel is", meldde de Nijmeegse hoogleraar in een persbericht dat het ziekenhuis naar aanleiding van de publicatie verspreidde.

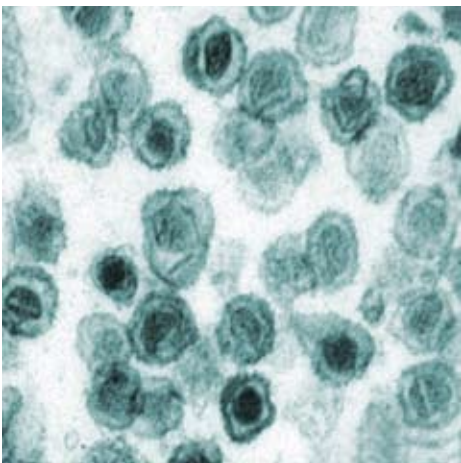
In april werd Van der Meer onaangenaam verrast door een brief die Annette Whittemore, directeur van het Whittemore-Peterson Institute (WPI) openbaar maakte. Hieruit bleek dat de Amerikaanse onderzoekers in dezelfde bloedstalen van dezelfde Nederlandse patiënten wél XMRV hadden gevonden. Er waren tien stalen vanuit Nijmegen blind opgestuurd naar Reno: op zeven patiëntenmonsters bleken er daar twee XMRV-positief en van de drie controles één.

De Nijmeegse onderzoekers waren al van de brief van het WPI op de hoogte vóór hun publicatie in *BMJ*. In de weken na de openbaarmaking van het WPI legden viroloog dr. Frank van Kuppeveld en Van der Meer in *De Gelderlander* en *De Volkskrant* uit waarom ze de Amerikaanse bevindingen achterwege hadden gelaten in hun eigen wetenschappelijke artikel. Volgens hen was er sprake van contaminatie van de bloedmonsters met het virus. Dit schreven zij ook in een antwoordbrief naar Whittemore. In een reactie aan *Mednet* meldt Van der Meer dat hij nog steeds volledig achter zijn *BMJ*-publicatie te staan en geen spijt heeft van de gang van zaken. ▶

die begin mei plaatsvond bij het Institute of Molecular Genetics in Praag, dat in de *Science*-studie op vier verschillende manieren is gezocht naar XMRV. “In de negatieve studies is slechts één procedure geprobeerd”, aldus Ruscetti. Hij doelde daarmee op de PCR-methodiek. In de negatieve studies is bijvoorbeeld het plasma niet getest op antistoffen. Een ander belangrijk verschil is dat het virus evenmin werd opgekweekt voorafgaand aan de PCR. “Alleen in de *Science*-studie is dat gebeurd, en dat is een zeer sterk punt”, zei de vooraanstaande retroviroloog dr. John Coffin van Tufts University hierover in Praag.

#### vroegE DAGEN VAN HIV

John Coffin heeft de actuele situatie al vergeleken met de vroege dagen van hiv, het bekendste humane retrovirus. Hij deed dit tijdens de *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, die in februari plaatsvond in San Francisco. Tijdens dit congres werd meer duidelijk over het primaire reservoir van XMRV dankzij onderzoek bij apen. Om meer te weten te komen over de wijze waarop dit retrovirus mogelijk van invloed is op het menselijke immuunsysteem hebben wetenschappers van de Cleveland Clinic, Emory University en Abbott Diagnostics een diermodel ontwikkeld. Dr. Prachi Sharma van Emory University presenteerde in San Francisco alvast een deel van de resultaten. Bij apen met een acute infectie is virusrepletie vastgesteld in een groot aantal weefsels. Een chronische XMRV-infectie daarentegen leek grotendeels beperkt tot CD4- en T-cellen in zowel lymfoïde organen – milt,



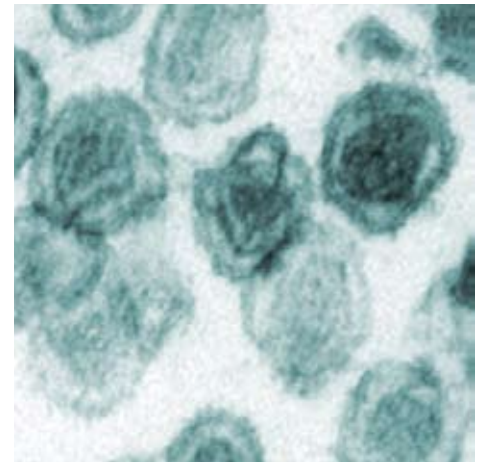
lymfeklieren en maagdarmsstelsel – als in voortplantingsorganen. Sharma zag ook dat wanneer bij de geïnfecteerde apen het virus niet in het plasma kon worden aangetoond, in de organen wel een brede verspreiding van het replicerend XMRV te vinden was.

Omdat het retrovirus slechts in uiterst lage concentraties aanwezig is in het perifere bloed, lijkt het opkweken van het virus dus essentieel om het te kunnen vinden. Het belang van opkweken begint inmiddels bij steeds meer onderzoeksgroepen door te dringen. De afgelopen periode bezocht Judy Mikovits verschillende Europese onderzoeksgroepen om hen te helpen bij de complexe laboratoriumtechniek. In Praag werd in de wandelgangen duidelijk dat deze bezoeken vruchten beginnen af te werpen.

#### KLINISCHE TRIAL

Behalve in Europese landen als Spanje, Italië, België, Groot-Brittannië en Zweden vindt momenteel vooral in de Verenigde Staten grootschalig XMRV-onderzoek plaats, waarbij ook overheidsinstanties als de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) betrokken zijn. Insiders verwachten dat de Amerikaanse studies nog dit jaar meer helderheid zullen verschaffen over de relatie tussen XMRV en CVS. Doel is onder meer snel te komen tot een gestandaardiseerde en gevalideerde serologische test voor XMRV. Daarnaast moet het onderzoek duidelijkheid geven over de prevalentie van XMRV in de populatie en in de bloedvoorraden. En ook over de wijze waarop het retrovirus wordt overgedragen en welke effecten dit kan hebben. Uit voorzorg hebben Canada, Nieuw-Zeeland en Australië (ex-)CVS-patiënten uitgesloten van bloeddonatie.

Intussen is ook GlaxoSmithKline in het XMRV-onderzoek gestapt. Volgens retroviroloog John Coffin is de tijd rijp voor een klinische studie met antiretrovirale medicijnen bij CVS-patiënten die XMRV-positief zijn. Een succesvolle trial zou volgens hem overtuigend bewijs leveren voor de aanwezigheid van een retrovirus bij CVS. Judy Mikovits verwacht dat een dergelijke trial nog dit jaar van start zal gaan. Over de ‘kandidaten’ doet ze geen mededelingen, maar het ligt voor de hand dat onder meer zidovudine, tenofovir en raltegravir in



beeld zijn. In een recent gepubliceerde studie van het NCI naar het in-vitro-effect van acht hiv-remmers op de XMRV-repletie, bleek dat deze drie medicijnen de XMRV-repletie even sterk remden als die van hiv-1. XMRV bleek zelfs ongeveer 2,5 keer zo gevoelig voor raltegravir als hiv-1.

#### SUBGROEP

In vergelijking met de VS, is het in ons land stil. De negatieve Nijmeegse ‘repletiestudie’ lijkt de belangstelling voor onderzoek naar XMRV bij CVS nagenoeg te hebben uitgedoofd. Een van de weinige aanhangers van de virustheorie bij CVS lijkt hoogleraar virologie aan de Erasmus Universiteit, prof. dr. Charles Boucher. Boucher is tevens wetenschappelijk directeur van Virology Education in Utrecht, dat in september in de VS een internationale workshop organiseert over XMRV. Cosponsor en gastheer van de workshop is de National Institutes of Health (NIH) in Bethesda. Boucher bekend onder de indruk te zijn geraakt van de *Science*-publicatie. “Ik vind het knap werk”, zegt hij desgevraagd. “Andere groepen hebben het tot nu toe niet kunnen bevestigen. Voor een arts-viroloog als ik ben, is het echter interessant om een nieuw retrovirus te zien. Er is weinig discussie over dat dit virus in mensen kan repliceren. De vraag is: wat is de betekenis van dit retrovirus?”

Boucher gaat ervan uit dat XMRV geen algemene verklaring gaat bieden voor de chronische vermoeidheid. “Ik ben geen expert op dat gebied. Maar als ik kijk naar de *Science*-studie, zeg ik: deze patiënten hebben iets dat uitgaat boven de 50-jarige vrouw die zich moe voelt en zegt niks meer te kunnen. Dit zijn patiënten die er een soort immunosuppressie bij hebben. Het meest waarschijnlijke scenario lijkt me dat we over enkele jaren zeggen: er is een subgroep die het ziektebeeld aan dit retrovirus te danken heeft.” ■