

Ortho nr. 2, die vandaag naar de abonnees is verstuurd, bevat opnieuw een artikel over het retrovirus XMRV en de relatie met ME/ CVS. Recente ontwikkelingen konden echter niet meer worden verwerkt in dit artikel. Daarom deze webpublicatie. Door: Toine de Graaf

Laatste nieuws: wél ‘Nijmeegs’ bloed XMRV-positief

Gendringen – 16 april 2010. Onderzoekers van het UMC St. Radboud maakten in februari bekend in het bloed van Nederlandse patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/ CVS) geen XMRV-virus te hebben aangetroffen. Ze verzwegen echter dat Amerikaanse onderzoekers in bloedstalen van dezelfde patiënten dit retrovirus wél vonden.

Dit blijkt uit een brief die Annette Whittemore, baas van het Whittemore-Peterson Institute (WPI) in Reno, op maandag 12 april stuurde aan dr. Myra McClure.(1) De laatste is hoogleraar retrovirologie aan het Imperial College London én een van de auteurs van de eerste negatieve ‘replicatiestudie’ naar XMRV-besmetting bij ME/ CVS.(2) In haar brief nodigt Whittemore McClure uit om samen te werken met het WPI bij het onderzoek naar XMRV. Ook klapt ze uit de school over de twee andere negatieve replicatiestudies die tot nu toe zijn verschenen, waaronder die van het UMC St. Radboud.

Emailcorrespondentie

De Nijmeegse experimenteel viroloog dr. Frank van Kuppeveld en internist prof. dr. Jos van der Meer vonden begin dit jaar in ingevroren bloed uit 1991-1992 van 32 Nederlandse CVS-patiënten geen spoor van XMRV. Ook in het bloed van 43 gezonde controlepersonen werd het retrovirus niet aangetroffen. Ze publiceerden hun bevinden eind februari online in de *British Medical Journal*.(3)

In haar brief geeft Whittemore echter aan dat het WPI, op verzoek van Van Kuppeveld, enkele bloedmonsters uit het Nederlandse onderzoekscohort heeft getest voordat de Nijmeegse studie werd voltooid. Het WPI vond hierin sporen van XMRV. Whittemore zegt over emailcorrespondentie te beschikken die aantoonde dat Van Kuppeveld op de hoogte was van deze WPI-onderzoeksresultaten voordat hij zijn negatieve studie publiceerde. In zijn wetenschappelijke publicatie wordt echter met geen woord gerept over de samenwerking met het WPI.(3) De

redactie van *Ortho* heeft op 14 april Annette Whittemore verzocht om een kopie van het emailverkeer met Nijmegen, maar dit verzoek is (nog) niet gehonoreerd.

Whittemore schrijft in haar brief verder dat Van Kuppeveld het WPI heeft gevraagd om reagentia en een positieve bloedstaal, om zo te kunnen bepalen of zijn testprocedures in staat waren om XMRV te kunnen vinden in positief bloed. Het WPI kwam tegemoet aan deze vraag. Whittemore vraagt zich in haar brief af waarom Van Kuppeveld in zijn onderzoek geen gebruik heeft gemaakt van deze materialen.

Bevestiging

De brief van Annette Whittemore roept veel vragen op over het Nijmeegse XMRV-onderzoek. De meest prangende vraag is of Van Kuppeveld de lezing van Whittemore kan bevestigen? En zo ja: hoeveel bloedmonsters uit het Nijmeegse onderzoekscohort naar Reno zijn gestuurd, en welk aantal door het WPI positief is bevonden? En *last but not least*: waarom de Nijmeegse onderzoekers hierover in alle talen hebben gezwegen in en rond hun onderzoekspublicatie in de *British Medical Journal*?

Afgelopen woensdag meldde de redactie van *Ortho* zich telefonisch bij viroloog Van Kuppeveld, na hem eerst de brief van Annette Whittemore te hebben gemaïld. Tijdens het telefoongesprek dat volgde, gaf de viroloog aan deze brief niet eerder onder ogen te hebben gehad. Van Kuppeveld zei niet op korte termijn te kunnen reageren: 'Ik zal die brief eerst moeten bestuderen en daar minimaal met mijn collega's over moeten gaan praten, die misschien in het buitenland zitten'.

Na enig aandringen bevestigde Van Kuppeveld echter de lezing van Whittemore. Al liggen de zaken volgens hem gecompliceerder dan uit haar brief blijkt. Zo is volgens hem ook een of meer van de 43 gezonde controlepersonen uit het Nijmeegse cohort door het WPI positief getest op XMRV. Bij Van Kuppeveld had dit vragen opgeroepen over de betrouwbaarheid van de WPI-methodiek. Daarnaast gaf de viroloog te kennen bij het WPI om meerdere bloedstalen te hebben verzocht, maar nooit meer te hebben ontvangen dan één XMRV-positief bloedmonster.

Zeven bloedmonsters

Op zoek naar antwoorden benaderden we gisteren dr. Judy Mikovits, onderzoeksdirecteur van het WPI en leider van het XMRV-onderzoek. Zij verschaftte ons in een telefonisch interview de nodige antwoorden. 'Frank van Kuppeveld heeft ons zeven monsters gestuurd', aldus Mikovits. 'Ze waren genummerd 1 tot en met 7. Het ging om cDNA, dat hij had gemaakt uit RNA.'

Het WPI testte de zeven monsters met een geavanceerde PCR-techniek in een gesloten systeem, zodat geen contaminatie kon optreden. Drie monsters bleken positief. Nadat aan

Nijmegen was gemeld welke nummers positief waren getest, kwam het bericht terug dat het ging om twee patiënten en één gezonde controlepersoon. Voor Mikovits was deze uitkomst conform verwachting. 'We zijn nooit geïnformeerd over het aantal controlepersonen op die groep van zeven. Maar twee positieven op zeven is ongeveer wat ik had verwacht. Ik ging vooraf niet uit van een 100% score, zeker niet met PCR.'

Dat één controlepersoon positief werd bevonden door het WPI, was evenmin een verrassing voor Mikovits. 'Dat hangt helemaal af van waar je het bloed haalt.' In de *BMJ* hebben de Nijmeegse onderzoekers aangegeven dat de controles kwamen uit de omgeving van de patiënten. 'Die positieve controlepersoon is helemaal geen verrassing meer als het familie of een verzorger betrof. Controlepersonen die meekomen met de patiënt om bloed te geven, noemen wij *contact-controls*. Sommige van deze mensen kunnen geïnfecteerd zijn.'

Het is sowieso een feit dat XMRV ook wordt aangetroffen bij gezonde personen. Zo vond het WPI in het eigen *Science*-onderzoek op 218 gezonde controlepersonen acht mensen met een positieve XMRV-test (3,7%).(4)

Geen replicatie

Judy Mikovits en haar collega's zijn uiterst verbolgen over het feit dat de Nijmeegse onderzoeksgroep in de *BMJ*-publicatie niets heeft gemeld over de samenwerking met het WPI. 'We hebben minstens gedurende een maand om de drie, vier dagen contact gehad', vertelt ze. 'Er ging materiaal op en neer, overeenkomsten van samenwerking, handtekeningen.' Voor haar gevoel zat Van Kuppeveld haar achter de veren. 'Hij was zeer veeleisend en vroeg steeds of ik dingen al had ontvangen, had getest of bekeken.'

Ongeveer een week voordat de *BMJ* de Nijmeegse studie online publiceerde, viel de communicatie stil. 'Dat was nadat ik onze positieve resultaten had opgestuurd. Ik beschouwde dat als goed nieuws: "Je hebt iets waarmee je aan het werk kunt". Maar Van Kuppeveld vond het geen goed nieuws, omdat zij niets hadden gevonden. Zijn boodschap was: er is bij jullie sprake geweest van contaminatie. Terwijl ik het materiaal van hém had gekregen. Ik was echt sprakeloos. Dat was het einde van het contact. Een week later volgde hun publicatie.'

Mikovits vindt het onbegrijpelijk dat de Nijmeegse onderzoekers op geen enkele wijze gebruik hebben gemaakt van de materialen die ze ontvingen van het WPI. Maar wél claimden een 'replicatiestudie' te hebben gedaan. 'We stuurden hen antistoffen, positief serum en positief DNA. Van Kuppeveld had zijn monsters op kweek kunnen zetten, net als wij hebben gedaan in onze *Science*-studie. Zij hadden hun plasma kunnen testen op antistoffen en onze reagentia kunnen gebruiken om te zoeken naar proteïnen en dat soort dingen. Maar ze hebben het niet gedaan en ook niks gemeld over de mogelijkheden om het te doen. We hadden gewild dat Van

Kuppeveld alle data had gerapporteerd. Als er een verschil van mening is of misinterpretatie, kun je daar samen naar kijken. Ze hadden de code van de monsters kunnen verbreken en met ons samen kunnen werken. Maar je kunt niet zomaar laten voorkomen naar de buitenwereld alsof er niks gebeurd is.'

Achteraf bleken Van Kuppeveld en zijn collega's alleen geïnteresseerd in de PCR-techniek, terwijl Mikovits ervan uitging dat in Nijmegen het volledige *Science*-onderzoek zou worden herhaald. 'Ik had geen idee dat hij de rest van het onderzoek niet wilde doen. Dat verraste me enorm.'

Zwijgen

Lang deed men vanuit het WPI er het zwijgen toe. Tot begin deze week. Mikovits vermoedt dat Annette Whittemore is getriggerd door uitspraken die Myra McClure recent deed op tv, waarin de Britse retroviroloog de betekenis van XMRV bij ME/CVS bagatelliseerde. Hierop besloot Whittemore in het strijdperk te treden met haar brief. 'We vonden lang dat de beste manier om hiermee om te gaan, is door te gaan met ons onderzoek en de leugens gewoon te vergeten. Wat kun je anders doen? Wij kregen zeven monsters, deden ons werk en rapporteerden aan hen eerlijk wat we hadden gevonden.'

Dat Van Kuppeveld om meer positieve bloedstalen verzocht, kan Mikovits bevestigen. 'Ik had hem er meer willen sturen. Maar wat zou hij ermee gedaan hebben? Uitvinden dat ze negatief waren en er dan slechte dingen over zeggen?' Mikovits is vastbesloten om de XMRV-route verder te bewandelen en klinkt gemotiveerder dan ooit. 'Wij hebben een virus geïsoleerd en van honderd patiënten laten zien hoe hun immuunsysteem hierop reageert. Weet je: er bestaat geen immuunrespons op een contaminant. De patiënten zijn duidelijk geïnfecteerd met een virus.'

Mikovits is niet de enige die XMRV bloedserieus neemt: eerder deze maand werd bekend dat in Canada mensen die aan ME/CVS hebben geleden geen bloed meer mogen doneren. Canada is het eerste land ter wereld dat deze voorzorgsmaatregel heeft genomen.

1. Whittemore A. [Dear Dr. McClure. 12 april, 2010](http://www.wpinstitute.org) (www.wpinstitute.org)
2. Erlwein O, Kaye S, [..], Cleare A. Failure to detect the novel retrovirus XMRV in chronic fatigue syndrome. *PLoS ONE* 2010; 1:e8519
3. Van Kuppeveld FJ, de Jong AS, [..], van der Meer JWM. Prevalence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in patients with chronic fatigue syndrome in the Netherlands: retrospective analysis of samples from an established cohort. *BMJ* 2010; 340:c1018
4. Lombardi VC, Ruscetti FW, [..], Mikovits JA. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 2009; 326(5952):585-9

De Graaf T. XMRV: de 'missing link' bij ME/CVS? [Ortho 1, 2010:6](#)

De Graaf T. XMRV bij ME/CVS: een update. [Ortho 2, 2010: 86](#)