

# Onzekerheid over vermoeidheid

**GENEESKUNDE** Er is steeds meer twijfel over de theorie dat een virus het chronisch vermoeidheidssyndroom veroorzaakt.

**Sander Voormolen**

**M**isschien is het toch geen virus dat het Chronisch Vermoeidheids Syndroom (cvs) veroorzaakt. Of beter gezegd: waarschijnlijk is het niet het retrovirus XRMV dat de ziekte veroorzaakt. Op dinsdag draaide het wetenschappelijke blad *Science* zich in een rare bocht om het onderzoek dat het krap twee jaar geleden publiceerde te ontkrachten. Hoofdredacteur Bruce Alberts van *Science* heeft het artikel nu officieel voorzien van een kanttekening, een *expression of concern*.

In de oorspronkelijke publicatie van 23 oktober 2009 rapporteerden Amerikaanse onderzoekers onder leiding van Judy Mikovits van het Whittemore Peterson Institute for Neuro-Immune Disease in Reno dat zij bij 67 procent van de cvs-patiënten die zij onderzochten het zogehe-

ten Xenotrope Murine Leukemievirusachtige Virus (XMRV) in de witte bloedcellen hadden aangetroffen. Bij gezonde controlepersonen vonden zij dit virus maar in 3,7 procent van de gevallen. Het onderzoek gold als een doorbraak, want tot dan toe was er geen oorzaak gevonden voor cvs, waaraan wereldwijd naar schatting 17 miljoen mensen lijden. Enkele patiënten begonnen uit voorzorg virusremmers te slikken en sommigen meldden daar baat bij te hebben.

Sindsdien zijn er echter meer dan tien wetenschappelijke publicaties verschenen waarin onderzoekers tot hun spijt moesten bekennen dat zij, hoe nauwkeurig zij ook keken, geen XMRV bij cvs-patiënten konden aantonen. De National Institutes of Health in de Verenigde Staten gelasten in september vorig jaar een te-

genonderzoek. Dat zou worden uitgevoerd door Ian Lipkin, een infectieziektedeskundige van Columbia University (New York).

Onder deze toenemende druk kon *Science* niet achterblijven. Het zette deze week twee onafhankelijke studies online die de oorspronkelijke publicatie op losse schroeven zetten.

Een onderzoek onder leiding van Tobias Paprotka van het National Cancer Institute in Frederick maakt aannemelijk dat het virus via besmetting in de bloedmonsters van patiënten terecht is gekomen. Via de genetische code van XMRV traceerden ze het virus terug naar twee onbekende provirussen in de muis. Volgens hun berekeningen moeten die provirussen ergens tussen 1993 en 1996 moeten zijn versmolten tot een nieuw virus, XMRV. Dat virus kan menselijke celkweken hebben besmet. Waarom dat dan alleen bij cvs-patiënten gebeurde, blijft onduidelijk.

Een tweede onderzoek, geleid door Konstance Knox van de Wisconsin Viral Research Group, kan geen XMRV aantonen in cvs-patiënten, maar bovendien niet in precies dezelfde onderzoekspopulatie die werd gebruikt in het onderzoek van

2009. In plaats daarvan troffen de onderzoekers wel verwant virus-DNA aan in laboratoriumchemicaliën. Het ging hier om MLV (murine-like gammaretroviruses), net als XMRV uit muizen afkomstig. Bij het vermeerderen van DNA voor onderzoek worden ook antilichamen en enzymen uit muizen gebruikt, waarin het virus kan zijn meegelift.

Maar Mikovits capituleert nog niet. Volgens de *Wall Street Journal* weigerde haar team het oorspronkelijke artikel terug te trekken, ondanks een uitdrukkelijk verzoek daartoe van *Science*. Volgens Mikovits zou intrekken "voorbarig" zijn omdat het officiële tegenonderzoek van Lipkin nog in volle gang is. Dat noopte *Science*-hoofdredacteur Alberts tot de opmerkelijke kanttekening. Maar, schreef hij, "we wachten met

spanning de uitkomsten van deze verdere onderzoeken af en zullen gepast maatregelen nemen als de resultaten bekend worden."

"De publicatie van Mikovits was prematuur, maar de reactie van *Science* is nu opnieuw prematuur", zegt Ian Lipkin aan de telefoon vanuit New York. "Er zijn op dit moment nog geen conclusies te trekken, punt uit." Dat kan pas als het tegenonderzoek, onder zijn leiding, is afgerond, naar verwachting begin 2012. Lipkin laat nu zorgvuldig verzamelde monsters blind testen, zodat iedere vooringenomenheid is uitgebannen. "Het is heel belangrijk dit zorgvuldig uit te zoeken", zegt Lipkin, "Anders is ieder vertrouwen bij patiënten en artsen weg."

De Amsterdamse viroloog Ben Berkhout denkt daar heel anders over. "Het hing al langere tijd in de lucht dat dit onderzoek zou sneuvelen", zegt hij. Er verschenen steeds meer publicaties die de resultaten niet konden reproduceren. De *Science*-publicaties van deze week zijn volgens hem de nekslag. "Ik denk dat we het boek over XMRV als oorzaak van chronische vermoeidheid nu wel kunnen sluiten", zegt Berkhout.

**'De Mikovits-publicatie was prematuur, maar de reactie van *Science* is opnieuw prematuur'**

**XMRV: "het meest controversiële menselijke virus sinds zijn ontdekking in 2006"**

"Dat is ook goed, want doordat veel onderzoeksgroepen op dit onderzoek zijn gedoken, is er veel geld ingestoken. Dat kunnen we nu beter besteden."

Berkhout denkt niet Mikovits opzettelijk fouten heeft gemaakt, maar toen zij het onderzoek uitvoerde, was er eenvoudig nog heel weinig over XMRV bekend. "Achteraf bekeken moeten we heel veel op het conto van contaminatie schrijven. Heel veel reagentia die in het laboratorium gebruikt worden, hebben tijdens hun productie iets van muizencellen gezien. En als je ooit het XMRV in je lab heb gekweekt, dan gaat dat enorm goed over op menselijke cellen. Maar vanaf dat moment is het hele lab besmet. Met de uiterst gevoelige DNA-detectie zie je al gauw die vervuiling in je monsters terug. Als je dan nog zorgvuldig onderzoek wilt doen, zou je eigenlijk een nieuw lab moeten bouwen."

In een overzichtsartikel in *Frontiers in Microbiology* van januari van dit jaar noemden Berkhout en zijn collega's van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam XMRV "het meest controversiële menselijke virus sinds zijn ontdekking in 2006".

De Amsterdammers schreven dat de onregelmatige detectie van het virus bij patiënten erop wijst dat het geen belangrijke oorzaak van ziekte kan zijn. Bovendien bleek het virus overal ter wereld exact hetzelfde. Dat is heel ongewoon voor retrovirussen, die erom bekend staan dat ze voortdurend veranderen door mutatie en recombinatie. Er moest één bron zijn.

Berkhout en zijn collega's opperden de hypothese dat het virus wel eens verspreid kon worden via een vaccin. "Zeker in het verleden werden sommige vaccins nog op muizencellen bereid", verklaart Berkhout. "Maar die hypothese is nu ook ingehaald door de nieuwe *Science*-publicaties. Laboratoriumcontaminatie kan alles verklaren, denk ik."

cvs-patiënten die blij waren dat er in 2009 een concrete oorzaak voor hun ziekte gevonden was, vallen misschien weer terug in onzekerheid. Berkhout heeft daar begrip voor. "XMRV maakte hun ziekte een stuk concreter en ze konden die laten behandelen met antivirale middelen", zegt hij. "Maar het is niet verstandig hieraan vast te houden. We moeten op zoek naar andere oorzaken."

