

die verder strekken dan alleen de keuze van antibiotica. Naar onze mening is het uitgangspunt van de SWAB sterk gericht op het gefundeerd voeren van een adequaat antibioticabeleid op basis van de meest voorkomende verwekkers.

Wel zijn wij van mening dat wie de antibiotische therapie bij CAP overziet, moet concluderen dat beide richtlijnen niet erg van elkaar verschillen en goed toepasbaar zijn in de huidige praktijk.

Alkmaar, december 2005

W.G.Boersma
R.M.Aleva

'Memory lymphocyte immunostimulation assay' (MELISA): onbruikbaar bij de diagnostiek van metaalallergie

Het commentaar van Koene op de MELISA-test (2005:2090-2) bestaat uit drie onderdelen, te weten: herhaling van een kritiek gepubliceerd in 1999, kritiek op de werking van de test en vermelding dat in de wetenschappelijke literatuur MELISA-ondersteunende artikelen of gegevens niet te vinden zouden zijn.

Cederbrant et al. vergelijken MELISA-resultaten met die van de huid-plakproef ('patchtest') en constateren dat deze verschillen.^{1, 2} Op zich is dat geen verrassing, omdat bekend is dat patchtests geen betrouwbare resultaten opleveren bij de detectie van type IV-overgevoeligheid voor metalen, zoals kwik of goud.^{3, 4}

MELISA werd ontwikkeld om een beter en objectiever alternatief te bieden voor de visueel te beoordelen patchtest. Dit laatste is immers een nadeel van de patchtest, aangezien een visuele interpretatie een subjectieve beoordeling impliceert. De MELISA-test heeft dit nadeel niet.

Bovendien verschillen deze tests in werking: een huidreactie werkt per definitie niet hetzelfde als een bloedreactie. De karakteristieke specifieke proliferatie van lymfocyten, die optreedt bij een allergische reactie van het type IV, is wat MELISA diagnosticeert. In de MELISA-test wordt bloed in contact met metaalzouten gekweekt en worden de prolifererende lymfocyten geteld. De methode is objectief, herhaalbaar en gevalideerd.⁵

Koene wekt de indruk alsof ik het voor het zeggen zou hebben in het laboratorium in Bremen en dat daardoor de testresultaten wel eens niet zo betrouwbaar zouden kunnen zijn. Echter, ik heb geen enkele binding met dit laboratorium en ik ben ook in geen enkel opzicht betrokken geweest bij de MELISA-tests die daar uitgevoerd zijn.

Het is onjuist om te veronderstellen dat onze test 'bijna identiek' is aan de lymfocytentransformatietest (LTT). De verschillen tussen MELISA en LTT zijn te complex om in kort bestek goed te kunnen uitleggen. Echter, ik kan mij goed voorstellen dat ze Koene zijn ontgaan. De nieuwheid van MELISA ten opzichte van de standaard-LTT is onder andere erkend door de Britse, Duitse, Zwitserse en Franse autoriteiten die MELISA een patent gunden.

Koene stelt ook dat in mijn MELISA-studies controles ontbreken. Ik verwijs daarom naar ons artikel waarin 116 gezonde mensen een beduidend lager niveau van lymfocytenproliferatie vertoonden dan de 111 patiënten die aan het chronische vermoeidheidssyndroom leden.⁶

Het merkwaardigst is zijn bewering dat het verband tussen metaalallergie en chronische ziekten niet ondersteund wordt door de wetenschap. In één van onze overzicht-artikelen maakten wij een selectie uit bestaande wetenschappelijke literatuur en kwamen tot 149 referenties.⁷ MELISA is een moderne objectieve test die nuttig kan zijn om sommige chronische ziekten te begrijpen en te behandelen.

Uiteraard zijn de sensitiviteit en de specificiteit van de MELISA-test geen 100%. Om die reden dient een diagnose van metaalallergie niet alleen op een onafhankelijke test gebaseerd te worden, maar moet deze het resultaat zijn van een goede en systematische diagnostische beoordeling. Elke test kan onoordeelkundig gebruikt worden. Echter, dit kan geen reden zijn om de waarde van een diagnostische test op zich verkeerd te beoordelen.

Wij zijn graag bereid tot verdere uitleg. Wie meer wil weten, nodig ik uit om via de website van onze stichting (www.melisa.org) contact met ons op te nemen.

Literatuur

- 1 Cederbrant K, Gunnarsson LG, Hultman P, Norda R, Tibbling-Grahn L. In vitro lymphoproliferative assays with HgCl₂ cannot identify patients with systemic symptoms attributed to dental amalgam. *J Dent Res.* 1999;78:1450-8.
- 2 Cederbrant K, Hultman P, Marcusson JA, Tibbling L. In vitro lymphocyte proliferation as compared to patch test using gold, palladium and nickel. *Int Arch Allergy Immunol.* 1997;112:212-7.
- 3 Skoglund A. Value of epicutaneous patch testing in patients with oral, mucosal lesions of lichenoid character. *Scand J Dent Res.* 1994;102:216-22.
- 4 Schaffran RM, Storrs FJ, Schalock P. Prevalence of gold sensitivity in asymptomatic individuals with gold dental restorations. *Am J Contact Dermat.* 1999;10:201-6.
- 5 Valentine-Thon E, Schiwwara HW. Validity of MELISA for metal sensitivity testing. *Neuro Endocrinol Lett.* 2003;24:57-64.
- 6 Stejskal VD, Danersund A, Lindvall A, Hudecek R, Nordman V, Yaqob A, et al. Metal-specific lymphocytes: biomarkers of sensitivity in man. *Neuro Endocrinol Lett.* 1999;20:289-98.
- 7 Stejskal J, Stejskal VD. The role of metals in autoimmunity and the link to neuroendocrinology. *Neuro Endocrinol Lett.* 1999;20:351-64.

Stockholm, Zweden, januari 2006
V.Stejskal

Stejskal verwijt mij dat ik in de wetenschappelijke literatuur geen MELISA-ondersteunende gegevens heb kunnen vinden. Zij noemt echter geen literatuur over de MELISA-test die ik niet al eerder besproken had en zij herhaalt de opmerking uit een eerder artikel van haar hand dat de verschillen tussen MELISA en LTT te complex zijn om in kort bestek te kunnen uitleggen. Daarmee laadt zij de verdenking op zich dat de geheimzinnigheid over de brongegevens bedoeld is om haar patent op de test te beschermen. Bij gebrek aan gedetailleerde gegevens in haar publicaties vertrouw ik daarom op mijn eigen immunologische expertise en op de informatie van haar vroegere medewerker Cederbrant, die in haar goed gedocumenteerde studie, en nog meer in detail in haar proefschrift,¹ heeft aangetoond dat de resultaten van de LTT en de MELISA-test niet significant verschillen.

Een patent op een test neemt men om commerciële redenen. Patentering door buitenlandse instanties houdt geen weten-

schappelijke validering in. Zelfs in onze jonge eeuw zijn er nog octrooien verleend aan uitvinders van een perpetuum mobile (http://en.wikipedia.org/wiki/Perpetual_motion).

Voor een bespreking van de publicatie van Valentine-Thon en Schiwwara verwijs ik naar mijn antwoord op de ingezonden brief van Feilzer.² Datzelfde geldt voor een reactie op haar kritiek op het gebruik van de huidtest. De publicaties van Skoglund en van Schaffran et al. doen hier niet ter zake, want geen ervan betreft een validering van de huidtest. Schaffran et al. onderzochten alleen de prevalentie van goudovergevoeligheid bij personen zonder symptomen met gouden tandvullingen. Skoglund vond met de huidtest bij patiënten met amalgaamvullingen geen verband tussen een positieve reactie met kwik en de aanwezigheid van orale lichen planus. Na verwijdering van amalgaam verdwenen de klachten bij het merendeel van zowel de patiënten met een positieve als degenen met een negatieve uitslag. De enige conclusie uit deze bevindingen zou kunnen zijn dat lichen planus niet veroorzaakt wordt door kwikovergevoeligheid, maar mogelijk door een toxisch effect van amalgaam op het nabijgelegen slijmvlies.

Het artikel waarin Stejskal et al. 116 gezonde personen vergelijken met 111 patiënten met klachten van chronische vermoeidheid had ik in mijn commentaar ook al besproken. Om een test te valideren heeft men een bruikbare gouden standaard nodig. Er is geen bewijs voor het bestaan van een relatie tussen metaallergie en chronische vermoeidheid. Deze patiënten zijn daarom niet bruikbaar voor de validering van de MELISA-test. Het artikel van Stejskal et al. met zijn 149 literatuurreferenties is geen deugdelijke meta-analyse, maar een opiniërend overzichtsartikel. Ik vond hierin overigens slechts één literatuurverwijzing over de relatie tussen metaallergie en chronische vermoeidheid en dit betreft een zelfcitatie.³

Op aanraden van zijn medeauteur J.Vossen, emeritus hoogleraar Pediatrische Immunologie te Leiden, stuurde prof.G.Vanherle, emeritus hoogleraar Tandheelkunde aan de Universiteit van Leuven, mij een rapport

over amalgaamintolerantie dat zij in 2003 publiceerden.⁴ Doordat het artikel niet in Pubmed is opgenomen, had ik het helaas gemist. Ik vermeld enkele details uit hun bespreking van de MELISA-test:

– De test voldeed niet bij controle door het Noors Instituut voor Odontologisch Materialenonderzoek (A.Hensten-Pettersen, schriftelijke mededeling, 2002).

– Op basis van een studie uit 7 verschillende tandheelkundige klinieken concludeerde de Zweedse Gezondheidsraad al in 1994 dat het merendeel van de patiënten na verwijdering van amalgaamvullingen klachten bleef houden.⁵

– De frequenties van positieve testuitslagen in de studie van Stejskal et al. uit 1999 verschillen sterk in de 3 deelnemende laboratoria.⁶ Een verklaring voor deze populatieverschillen en gegevens over de reproduceerbaarheid van de test ontbreken volledig. Voor de samenstelling van de controlegroep golden bovendien uitsluitingscriteria die niet werden gehanteerd voor de patiëntengroep.

Voor meer details verwijs ik naar een Wordbestand van het volledige artikel, dat is op te vragen bij ondergetekende (r.koene@ru.nl). De slotconclusie van het rapport luidt: 'Het verwijderen van goed functionerende amalgaamvullingen bij patiënten met CVS (chronischevermoeidheidssyndroom) is niet gefundeerd en ethisch onverantwoord.' Daaraan heb ik, ook na lezing van het weerwoord van Stejskal, niets toe te voegen.

Literatuur

- 1 Cederbrant K. The primary lymphocyte culture in the diagnosis of drug- and metal-induced allergy [dissertation]. Linköping: Linköpings universitet; 2000. Nr 635.
- 2 Feilzer AJ. 'Memory lymphocyte immunostimulation assay' (MELISA): onbruikbaar bij de diagnostiek van metaallergie [ingezonden]. Ned Tijdschr Geneesk. 2005;149:2644-5.
- 3 Sterzl I, Prochazkova J, Hrda P, Bartova J, Matucha P, Stejskal VD. Mercury and nickel allergy: risk factors in fatigue and autoimmunity. Neuro Endocrinol Lett. 1999;20:221-8.
- 4 Vanherle G, François RJ, Vossen J. Rapport over dentaal amalgaam en de MELISA-test. Tandheelkundige Tijdingen. 2003;31:5-15.
- 5 Socialstyrelsen, the National Board of Health and Welfare. Possible health effects and dental amalgam. Stockholm: Socialstyrelsen; 1994.

- 6 Stejskal VD, Danersund A, Lindvall A, Hudecek R, Nordman V, Yaqob A, et al. Metal-specific lymphocytes: biomarkers of sensitivity in man. Neuro Endocrinol Lett. 1999;20:289-98.

Nijmegen, januari 2006

R.A.P.Koene

Langetermijnprognose van een lokaal recidiverend mammacarcinoom na mammasparende therapie

De artikelen van collegae Voogd et al. (2006: 29-33) en collega Wobbles (2006:9-11) over de mammasparende behandelingen zijn van belang voor degenen die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met een mammacarcinoom. Allereerst verdienen de auteurs complimenten voor hun gedegen studie, die opvalt door het relatief grote cohort patiënten met een lokaal recidief. Tegelijk maken deze cijfers ook nieuwsgierig: bijvoorbeeld in welke periode zijn de 7072 patiënten gerekruteerd? Hoe is het de groep patiënten met zowel lokale als systemische recidieven vergaan?

Zoals gerefereerd in het begeleidend commentaar door Wobbles wordt in meerdere studies bij circa 20% van de borstsparend behandelde patiënten na 10 tot 15 jaar een lokaal recidief gevonden. De 360 patiënten met lokaal recidief in het artikel van Voogd et al. betreffen slechts 5% van het totale gescreefde cohort. Of deze getallen daarmee beter zijn, kan door de ontbrekende data niet uit het artikel worden afgeleid. Bovendien beslaat het onderzoek een periode waarin het bevolkingsonderzoek naar borstkanker nog niet volledig geïmplementeerd was, waardoor in de periode na 1994 de uitkomsten anders zouden kunnen zijn.

De – op zich terecht – selectie van de 266 patiënten zonder tekenen van gemetastaseerde ziekte op het moment dat het lokale recidief werd gediagnosticeerd of in de 3 maanden erna, over wie uiteindelijk gerapporteerd wordt, laat mogelijk een geflatteerde uitkomst zien. Indien bij een deel van de geëxcludeerde patiënten de metastasen op afstand het gevolg zouden zijn van het lokaal recidief, dan zouden wellicht de overlevingsgetallen nog lager uitvallen. Dat in de door Wobbles genoemde European Organization for Research and Treatment