

Bij alle waardering voor het Caput Selectum willen we met dit ingezonden stuk duidelijk maken, dat wij, in tegenstelling tot de schrijvers, van mening zijn dat het HbA<sub>1c</sub>-gehalte voor praktisch gebruik bij de controle van diabetici niet de objectieve maatstaf is die de schrijvers suggereren.

*Literatuur:* CASPARI, A. F. en K. MIEDEMA (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 930.

Groningen, juni 1980

L. H. VAN ESSEN  
W. J. SLUITER  
W. D. REITSMA  
H. DOORENBOS

Het is jammer dat de bedoeling van ons artikel bij de Groningse groep kennelijk niet goed is overgekomen. Wij hebben immers gesteld dat, hoewel in alle vermelde onderzoeken een duidelijke correlatie werd gevonden tussen de HbA<sub>1c</sub>-waarden en de klinische indruk en (of) glucosewaarden van het bloed, er steeds een aantal individuele discrepanties waren. Verschillende oorzaken kunnen hiervoor worden aangewezen: Reactieve hyperglykemieën waarbij te lage HbA<sub>1c</sub>-waarden worden gevonden, of het zich slechts kort voor de controle houden aan de therapeutische adviezen waarbij het HbA<sub>1c</sub>-gehalte schijnbaar te hoog is. Uiteraard zal ook een tussentijdse ontregeling bij een latere controle tot een hoog HbA<sub>1c</sub>-gehalte aanleiding geven. Bij de interpretatie van de uitslag moet men daar natuurlijk wel rekening mee houden.

De vraag is echter of moeilijk te reguleren diabetici, die wel vaak maar veelal kort durende perioden met een verhoogd glucosegehalte hebben, een te hoge HbA<sub>1c</sub>-waarde krijgen. Hoewel ook wij bij een klein aantal patiënten onverklaarbare schommelingen van de HbA<sub>1c</sub>-waarden over een jaar hebben gevonden, vermeldt de literatuur labiele diabetes mellitus niet als oorzaak van een relatief te hoog HbA<sub>1c</sub>-gehalte. Kort durende ontregelingen geven overigens vooral een verhoging van de labiele en nog reversibele base van SCHIFF. In sommige onderzoeken is deze fractie in de HbA<sub>1c</sub>-bepaling (ten onrechte) meegemeten. Dit heeft in het afgelopen jaar tot veel discussie en verwarring in de literatuur geleid over de vraag hoe snel HbA<sub>1c</sub> kan ontstaan en weer wordt afgebroken. Indien het bloedmonster voor de bepaling wordt gedialyseerd verdwijnt deze labiele fractie en wordt het echte HbA<sub>1c</sub> gemeten (WIDNESS e.a. 1980). Hoe het ook zij, een belangrijk deel van de diabetespatiënten op het spreekuur zal in de maanden voorafgaande aan de controle geen belangrijke veranderingen van de instelling hebben gehad.

De stelling dat voor het praktische gebruik de bepaling van het HbA<sub>1c</sub>-gehalte niet een objectieve maatstaf is, geldt hooguit voor een kleine groep patiënten. Het kind moet niet met het badwater worden weggegooid. Veel belangrijker is de vraag naar de waarde van de HbA<sub>1c</sub>-bepaling in vergelijking met de andere tegenwoordig gebruikte maatstaven. Met ons artikel hebben wij juist willen waarschuwen voor het klakkeloos bepalen van HbA<sub>1c</sub> bij iedere poliklinische controle. Wij hebben verder ook niet gesuggereerd, maar ons wel afgevraagd, of de HbA<sub>1c</sub>-bepaling de GTT als diagnosticum zou kunnen vervangen.

Tot slot: Het verzadigingspercentage van het glycolyseringssysteem van 23 is inderdaad uit de kliniek afgeleid. Bij incubatie in vitro met een glucose-oplossing van 500 mmol/l kan na weken een verzadiging van 50% bereikt worden (SPICER e.a. 1979). Het belang van het genoemde verzadigingspercentage voor de praktijk is dat de curve afvlakt en

dat een verdere stijging van het glucosegehalte weinig toename van het HbA<sub>1c</sub>-gehalte meer geeft.

Wij menen de stelling te mogen handhaven dat de HbA<sub>1c</sub>-bepaling als een objectieve maatstaf gebruikt kan worden maar dat de waarde bij de individuele patiënt nog moet blijken en dat hiervoor verder onderzoek nodig is.

*Literatuur:* SPICER, K. M., R. C. ALLEN, D. UALLET e.a. (1979) *J. clin. Invest.* 64, 40. – WIDNESS, J. A., T. L. ROGLER-BROWN, K. L. MCCORMICK e.a. (1980) *J. Lab. clin. Med.* 95, 386.

Zwolle, juli 1980

A. F. CASPARI  
K. MIEDEMA

### *Is aplastische anemie een auto-immuunziekte?*

Het Commentaar van collega LÖWENBERG (1980) over de pathogenese van aplastische anemie (AA) is voor ons aanleiding tot enkele kanttekeningen. Volkomen terecht stelt LÖWENBERG dat er weinig aanwijzingen zijn om AA te rekenen tot de klassieke auto-immuunziekten, die gekenmerkt worden door de aanwezigheid van antistoffen tegen weefselantigenen. Eveneens terecht concludeert de schrijver, dat in een groot deel der gevallen een primair stamceldefect de meest waarschijnlijke pathogenese is, al dient hierbij aangetekend te worden dat de argumenten hiervoor vooral indirect zijn en voortvloeien uit het niet aantoonbaar zijn van andere oorzaken. Er zijn echter een aantal argumenten om bij een deel der patiënten met AA een bijdrage te veronderstellen van auto-agressieve cellulaire mechanismen. Deze argumenten berusten zowel op klinische als op experimentele waarnemingen.

#### *Klinische argumenten*

*Herstelpatroon na transplantatie met beenmerg van een ééneiige-tweelingdonor.* Van de gerapporteerde transplantaties met beenmerg van een ééneiige-tweelingdonor is ca. 20% mislukt, ondanks het feit dat in deze syngene situatie géén immunologische barrière zou dienen te bestaan. Na voorbehandeling van de ontvanger met sterke immunosuppressiva slaagde vervolgens in een tweetal gevallen de transplantatie wél. Dit kan erop wijzen dat de aanvankelijk getransplanteerde cellen in het beenmergmilieu van de ontvanger waren vernietigd. Ook bij geslaagde syngene beenmergtransplantaties week het herstelpatroon vaak af van dat bij de „normale” beenmergtransplantatie; dikwijls bleef gedurende maanden een trombopenie bestaan (GORDON-SMITH 1979).

*Herstel na behandeling met anti-thymocytoglobuline.* Antisera tegen menselijke T-lymfocyten, opgewekt in paard of konijn, blijken bij patiënten met AA soms auto-loog beenmergherstel teweeg te kunnen brengen (SPECK e.a. 1976; GLUCKMAN e.a. 1978; ZWAAN e.a. 1978). Het herstelpatroon kan sterk variëren. Dat bemoeilijkt de interpretatie aanzienlijk, want door de huidige ondersteunende therapie kunnen ook patiënten die geen respons tonen langdurig overleven. Niettemin zijn er patiënten met ernstige AA die na ATG-therapie een vlot hematologisch herstel tonen (20-25% in Parijs en Leiden). Bij minder ernstige vormen van AA ligt dit percentage nog aanzienlijk hoger (GLUCKMAN e.a. 1978). De transfusiebehoefte van de responders verdwijnt na ca. 2 maanden, het aantal granulocyten stijgt tot laag normale waarden; wel blijft dikwijls een matige trombopenie bestaan. Ook wij beschouwen de anekdotische beschrijvingen van herstel, vele maanden na

ATG-therapie, niet als argument voor de werkzaamheid ervan. De relatief snelle reactie echter van de responders, die vóór therapie vaak langdurig pancytopenisch waren, maakt een causale relatie tussen therapie en respons aanmerkelijk.

*Relatie AA en immunologische afwijkingen.* Bij patiënten met AA wordt dikwijls een stoornis in de cellulaire of humorale immuniteit gevonden (MIR e.a. 1977; SABBE e.a. 1979). Na behandeling met ATG wordt bij de responders ook de cellulaire afweer volledig normaal (SABBE e.a. 1979). Aplastische anemie is bovendien herhaaldelijk waargenomen samen met een thymoom (KORN e.a. 1967), veelal te zamen met andere immunologische afwijkingen.

#### *Experimentele argumenten*

LÖWENBERG (1980) haalde in zijn Commentaar een aantal onderzoeken aan, waarbij verwijdering van T-lymfocyten uit het beenmerg van patiënten met AA een betere in-vitro-groei opleverde. Tevens noemt hij de remmende interactie van T-lymfocyten van patiënten met aplastische anemie met normaal beenmerg in vitro. Deze remming valt grotendeels toe te schrijven aan voorafgaande transfusies (SINGER e.a. 1978). Daardoor wordt echter de waarneming die in ons laboratorium (HAAK e.a. 1977) en onlangs ook door anderen (TOROK-STORB e.a. 1980) is gedaan niet verklaard, namelijk dat door toevoeging van eigen T-lymfocyten uit beenmerg of perifeer bloed van patiënten met AA de groei van hun hematopoëtische voorlopercellen geremd wordt. Zo vonden wij in de laatste 2 jaar bij 8 van de 25 patiënten met AA een remming van in-vitro-groei door eigen beenmerg-T-lymfocyten. Soms gaf preïncubatie met ATG van beenmerg van patiënten met AA een betere groei van hematopoëtische voorlopercellen (GLUCKMAN e.a. 1978). Dit bleek gecorreleerd te zijn met een gunstig effect van ATG bij de behandeling van deze patiënten. Onderzoekingen in ons laboratorium maken een direct stimulerend effect van ATG op hematopoëtische voorlopercellen onwaarschijnlijk.

Deze klinische en experimentele waarnemingen wijzen op een rol van cellulair immunologische factoren bij de pathogenese of de instandhouding van langdurige beenmerginsufficiëntie. Dat deze verschijnselen slechts bij een deel der patiënten met AA worden waargenomen bevestigt de klinische heterogeniteit. Deze heterogeniteit en de complexe in-vitro-technieken – bij deze patiënten met zeer celarme beenmergen – bemoeilijken de interpretatie. Daarom wordt in Leiden sinds 6 jaar een multi-disciplinaire benadering gevolgd, waarbij hematologen, histopathologen, cytogenetici en immunologen ieder hun eigen inbreng hebben. De relevantie van alle in-vitro-onderzoek wordt daarbij steeds zo nauwgezet mogelijk getoetst aan klinische waarnemingen.

*Literatuur:* GLUCKMAN, E., A. DEVERGIE, A. FAILLE e.a. (1978) *Exp. Hemat.* 6, 679. – GORDON-SMITH, E. C. (1979) In: C. G. GEARY, *Aplastic anaemia*, bl. 131. Baillière-Tindall, Londen. – HAAK, H. L., H. M. GOSELINK, W. VEENHOF e.a. (1977) *Scand. J. Haemat.* 19, 159. – KORN, D., A. GELDERMAN, G. CAGE e.a. (1967) *New Eng. J. Med.* 276, 1333. –

LÖWENBERG, B. (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 272. – MIR, M. A., C. G. GEARY en I. W. DELAMORE (1977) *Scand. J. Haemat.* 19, 225. – SABBE, L. J. M., H. L. HAAK, B. A. BRADLEY e.a. (1979) *Haemat. Blood Transf.* 24, 199. – SINGER, J. W., J. E. BROWN, M. C. JAMES e.a. (1978) *Blood* 52, 37. – SPECK, B., C. D. BUCKNER, P. CORNU e.a. (1976) *Transpl. Proc.* 8, 617. – TOROK-STORB, B. J., C. SIEFF, R. STORB e.a. (1980) e.a. (1980) *Blood* 55, 211. – ZWAAN, F. E., H. L. HAAK, C. W. VAN DER MEER e.a. (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 326.

Leiden, juni 1980

H. L. HAAK  
H. M. GOSELINK  
W. VEENHOF  
J. JANSEN

(voor de Leidse beenmerg-aplasiewerkgroep)

In het commentaar heb ik de zich snel ophopende gegevens uit klinisch en laboratoriumonderzoek van de laatste jaren aan een korte beschouwing onderworpen. De collega's HAAK e.a. kennen aan enkele van deze gegevens een andere waarde toe. Eén van de accenten van mijn commentaar lag als volgt: de verschillende bevindingen, één voor één beschouwd, vormen een onvoldoende argument om thans een immunologische subgroep van deze ziekte aan te nemen, afgezien van een enkele patiënt.

Het uitblijven van herstel na syngenetische beenmergtransplantatie bij patiënten met aplastische anemie (AA), kan op verschillende oorzaken berusten en doet enigerlei buiten de stamcel gelegen afwijking vermoeden. Het is een veronachtzaming van andere mogelijkheden om hieraan automatisch een argument voor een immunologische oorsprong te ontleen zoals de briefschrijvers doen. Twijfel geldt te voorbarige conclusies uit de ervaringen met ATG-therapie. Het onvoorspelbare verloop van AA heeft in het verleden reeds vaker aanleiding gegeven tot misleidende opvattingen over de behandeling. Bovendien zijn de ervaringen met ATG tegenstijdig (DONEY e.a. 1978). Dit verplicht tot voorzichtigheid. Zolang goed gerandomiseerd onderzoek, waarin patiënten dezelfde kwaliteit van ondersteunende behandeling ontvangen, ontbreekt, kunnen naar mijn mening beter geen conclusies worden getrokken over de waarde van ATG-toepassing. Ik deel de opvatting van anderen (CLINE en GOLDE 1978) dat de betrouwbaarheid van beenmergkweken en celscheidingen met het celarme materiaal van AA-patiënten, waarbij onder condities van minimale groei nog remming moet worden gemeten, gering is en de interpretatie ervan discutabel is. Deze waarnemingen dragen op hun best suggesties aan, geen bewijslast. Ze stimuleren overigens wel allerwegen tot verder onderzoek. Over de noodzaak en wenselijkheid daarvan bestaat, veronderstel ik, geen verschil van mening. Het is een kwestie van geduld om op de conclusies daarvan niet vooruit te lopen.

*Literatuur:* CLINE, M. J. en D. W. GOLDE (1978) *Amer. J. Med.* 64, 301. – DONEY, K., C. D. BUCKNER, P. L. WEIDEN e.a. (1978) *Blood* 52, suppl. 1, 79.

Rotterdam, juni 1980

B. LÖWENBERG