

## Farma Story

# Het epos van de transfusie van gecitrateerd bloed



**Dr. Hernan Valdes Socin**  
Kliniekhoofd endocrinologie, CHU de Liège  
Adjunct-lector, pathofysiologie, ULg

**O**p 6 april 1914 meldt Albert Hustin in Brussel een nieuwe methode voor transfusie met een mengsel van glucoseoplossing en citraat. Luis Agote past onafhankelijk van Hustin de citraatmethode in Buenos Aires toe op 14 november 1914 en Lewisohn doet zijn aankondiging in New York op 23 januari 1915. Tijdens de Eerste Wereldoorlog wordt die nieuwe methode van transfusie met citraat pas eind 1917 ingevoerd bij de medische diensten van het Britse leger door de chirurg Oswald Robertson. Dat zijn echte mijlpalen geweest. Dankzij de citraatmethode konden bloeddonaties worden bewaard en konden wereldwijd bloedbanken worden opgericht. Zo werd het mogelijk om bloeddonaties pas later toe te dienen, iets wat miljoenen mensenlevens heeft gered.

## Inleiding

Paus Innocentius VIII is gestorven in 1492, het jaar dat Amerika werd ontdekt. De artsen van de paus hadden alle toentertijd beschikbare behandelingen uitgeprobeerd, die hoofdzakelijk gebaseerd waren op aderlatingen. Volgens de legende is een van de eerste bekende pogingen tot bloedtransfusie uitgevoerd bij deze paus. De arts Giacomo di San Genesio stelde hem voor om het bloed van drie kinderen te drinken. Een zinloos offer: de kinderen zijn eraan gestorven en de paus heeft het toch niet gehaald (13).

In de daaropvolgende eeuwen bleef het idee dat bloed een echte therapeutische werking heeft, verankerd in de geest van de artsen. Een van de eerste met succes uitgevoerde 'directe' transfusies werd uitgevoerd door Jean Baptiste Denis (1643-1704), arts van Lodewijk XIV, bij een 15-jarige patiënt met langdurige koorts bij wie een twintigtal aderlatingen was gedaan. De verzwakte patiënt kreeg het bloed van een lam. Hij verdroeg dat goed en is hersteld. Dit geval is gepubliceerd in een wetenschappelijk tijdschrift van de *Scientific Society of London*, *Philosophical Transactions*, op 22 juli 1667 (1-3).

Daarna zijn bloedtransfusies progressief verder ontwikkeld. De veiligheid van de procedure en de kennis van de fysiologie van het bloed zijn echter zeer beperkt gebleven tot het begin



**Figuur 1: Karl Landsteiner, pionier van de beschrijving van de verschillende bloedgroepen van het ABO-systeem.**



van de 20e eeuw. Problemen bij een bloedtransfusie waren stolling van het bloed, incompatibiliteit van de verschillende bloedgroepen, transfusiereacties en het feit dat er geen bloed op voorraad was. Drie mannen die onafhankelijk van elkaar op verschillende plaatsen van de planeet werkten, hebben elk op hun beurt bijgedragen tot het epos van de transfusie van gecitrateerd bloed. Deze samenvatting doet nog eens het verhaal van die ontdekking (1-3).

### Stolling, een struikelblok voor bloedtransfusie

Operaties, post-partumbloedverlies en oorlogsverwondingen hebben de zorgverstrekkers ertoe aangezet bloedtransfusietechnieken te ontwikkelen. Directe transfusie van een donor naar een ontvanger heeft echter meerdere nadelen. Het is niet mogelijk de hoeveelheid bloed te meten die bij een 'directe' transfusie tussen donor en ontvanger wordt gegeven. Er werd een incisie gemaakt in de arteria radialis van de donor en het bloed werd via de vena radialis aan de ontvanger gegeven. De arterie kon niet meer dan twee keer worden gebruikt. Bovendien moesten de donor en de patiënt naast elkaar liggen. Bij een klinische urgentie kon men dan ook niet snel rekenen op die methode (13).

In 1890 hebben Nicolas Maurice Arthus (1862-1945) en Calixte Pagès, die in Parijs werkten, de stolling van melk en daarna van bloed onderzocht. Ze ontdekten dat calcium noodzakelijk is voor de vorming van een bloedstolsel. Als het bloed onmiddellijk werd vermengd met oxalaat, bleef het meerdere weken lang vloeibaar in de koelkast (13). Kort daarna, in 1892, toonde de Nederlandse fysioloog Cornelis Pekelharing aan dat 90cc bloed vermengd met 10cc van een oplossing van 5% **citraat** het bloed vloeibaar houdt. **Dat effect is toe te schrijven aan de affiniteit van calcium voor citroenzuur.** Sabattini bewees kort daarna dat citraat de stolling verhindert door het geïoniseerde calcium in het bloed te binden (4). Clinici hebben de studies van Pekelharing en Sabattini, die in laboratoria voor fysiologie waren uitgevoerd, lange tijd

miskend. Niemand dacht eraan om de stollingsremmende eigenschappen van natriumcitraat te gebruiken voor bloedtransfusie (1-4).

In 1900 heeft de Oostenrijkse vorser Karl Landsteiner (1868-1943) de **bloedgroepen (Figuur 1)** ontdekt. Die ontdekking leidde tot het eerste systeem voor classificatie van die bloedgroepen, het ABO-systeem. Voor die ontdekking heeft hij de Nobelprijs voor de Fysiologie of Geneeskunde gekregen in 1930. In 1940 ontdekte hij samen met Alexander Wiener de resusfactor, die verantwoordelijk is voor de hemolytische ziekte van de pasgeborene (1-3).

In 1902 heeft alweer Arthus ontdekt dat anticoagulantia zoals oxalaat en tartraat het calcium in het bloed neerslaan, terwijl citraat de stolling remt zonder neerslag (1-3).

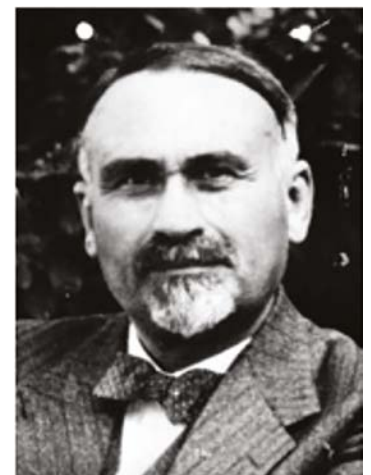
### Van directe naar indirecte bloedtransfusie

In het begin van de 20e eeuw waren alle elementen voorhanden om bloedtransfusies mogelijk te maken zonder stollingsverschijnselen en met de mogelijkheid het bloed van de donor op te slaan voor latere transfusie. Eerdere vorsers hadden al de eerste stappen gezet, en verschillende anderen hebben ze verder uitgewerkt: Albert Hustin in België, Luis Agote in Argentinië en Richard Lewisohn in de VS. Zij hebben een nieuwe methode van zogenoemde 'indirecte bloedtransfusie' mogelijk gemaakt, waarbij het bloed tevens kon worden bewaard. In aansluiting op belangrijke ontdekkingen van de bloedstolling is in die geesten, die geboetseerd waren door fysiologie en kliniek, het idee van transfusie met citraat gegroeid.

### Albert Hustin

Albert-Pierre-Joseph-Emile Hustin (1882-1967) studeerde geneeskunde aan de Université Libre de Bruxelles, waar hij assistent werd van de beroemde chirurg Antoine Depage. Zijn doctoraatsthesis in 1913 handelde over het mechanisme van de externe secretie van de pancreas. Bij het zoeken naar een anticoagulans om de alvleesklier van een hond te bevoelen, probeerde hij natriumcitraat. Van natriumcitraat was bekend dat het oplossingen van stopverf stabiliseert (5).

**Figuur 2: Links een Belgische postzegel ter ere van dr. Albert Hustin, pionier inzake bloedtransfusie (privécollectie). Rechts, dr. Albert Hustin.**

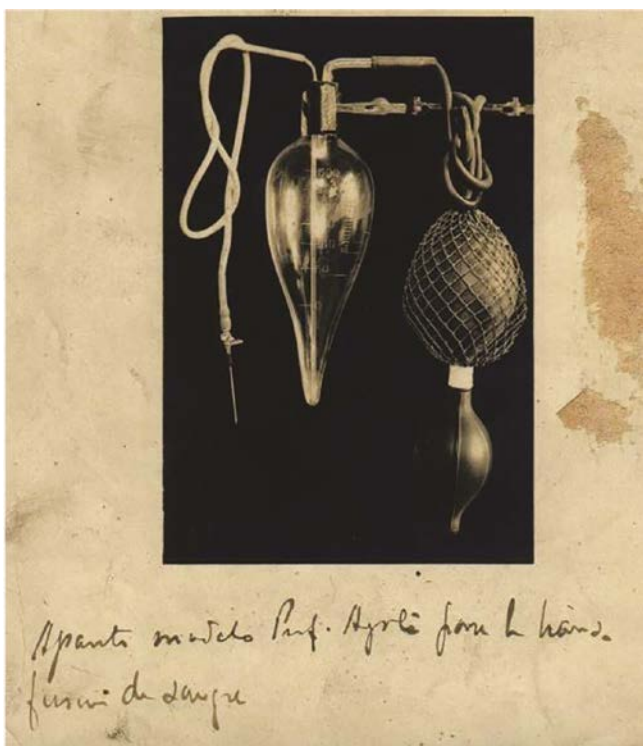


Hij heeft zijn eerste positieve resultaten herhaald op proefdieren in de afdeling fysiologie van het Solvay Instituut.

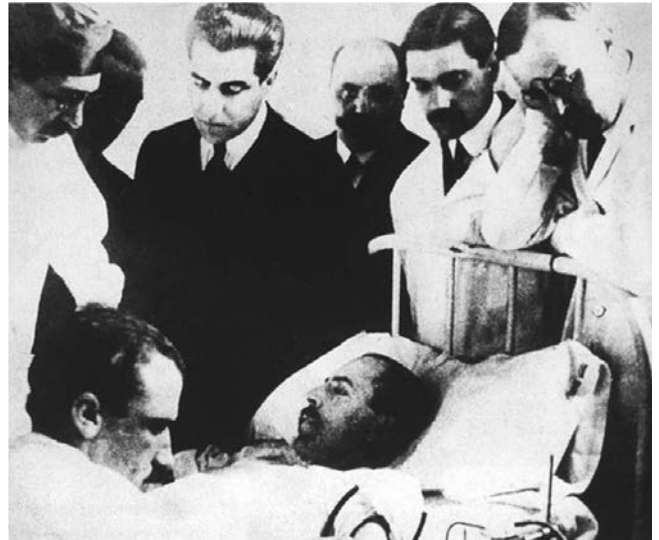
*"Ik heb dus in-vitro-experimenten gedaan",* schrijft hij in zijn memoires. *"Ik moest er eerst zeker van zijn dat natriumcitraat eenzelfde effect heeft op bloed als op stopverf en dus de vorming van een gelei verhindert. Daarna heb ik de hoeveelheid citraat moeten bepalen die nodig is om de stolling gedurende minstens een halfuur af te remmen. Tijdens die experimenten heb ik opgemerkt dat de rode bloedcellen van bloed waaraan citraat was toegevoegd, minder goed zuurstof opnemen dan de rode bloedcellen in een oplossing van natriumchloride. Het leek me dan ook nuttig om de dosis citraat zoveel mogelijk te verlagen en het citraat daartoe minstens gedeeltelijk te vervangen door een andere, niet-toxische stof die de bloedstolling ook zou afremmen. Om redenen waarover ik hier moeilijk kan uitweiden, is mijn keuze gevallen op glucose. Zo ben ik ertoe gekomen een **glucoseoplossing met citraat** te gebruiken als anticoagulans. De preliminaire proeven hadden me de informatie opgeleverd die ik nodig had. Ik heb toen eerst een transfusie uitgevoerd bij een hond, met bloed van een andere hond dat onstolbaar was gemaakt. Daarna heb ik het bloed van een mens toegediend aan een hond. En uiteindelijk heb ik in maart 1914 in het Sint-Janshospitaal de eerste transfusie van bloed met glucoseoplossing en citraat uitgevoerd tussen twee mensen."* (5)

In april 1914 publiceerde Albert Hustin (**Figuur 2**) zijn onderzoeken in het *Bulletin des Sciences Médicales et Naturelles de Bruxelles* met als titel: *'Principe d'une nouvelle méthode de transfusion sanguine'*. Daarna publiceerde hij een mededeling met dezelfde titel in de *Journal Médical de Bruxelles* (nr. 32, 6 augustus 1914) (6).

**Figuur 3: Apparatuur voor bloeddonatie, ontworpen door prof. Luis Agote.**



**Figuur 4: Dr. Luis Agote, eerste van links, ziet toe op de eerste transfusie van gecitrateerd bloed in Zuid-Amerika (Rawson-ziekenhuis, Buenos Aires, Argentinië) in 1914.**



In 1934 nam dr. Hustin actief deel aan de opening van de eerste transfusiedienst van het Rode Kruis in België. Als hoogleraar aan de Université Libre de Bruxelles heeft hij ook veel hoogwaardige wetenschappelijke studies gepubliceerd, met name over circuloire pathofysiologie en de fabricage van medische toestellen.

### Luis Agote

Gemotiveerd door de frequente bloedingen bij een neef met hemofilie en aangezien de bestaande transfusiemethoden niet konden worden toegepast, is dr. Luis Agote (1868-1954) in Buenos Aires dat gaan bestuderen (7). Eerst moest stolling van het bloed buiten het lichaam worden voorkomen met natriumcitraat. Op dat ogenblik kende men immers al de stollingsremmende eigenschappen van natriumcitraat (zie boven). De Argentijnse arts heeft daarna 100ml gecitrateerd bloed bewaard. De recipiënt met het bloed werd in een lege kluis in zijn landhuis gezet. Tot zijn grote verrassing bleek het bloed 15 dagen later nog altijd vloeibaar te zijn. Daarna moest hij nog bewijzen dat natriumcitraat geen invloed heeft op de ontvanger van het bloed of op de eigenschappen van het toe te dienen bloed. In het jaar 1914 voerde Agote tal van experimenten uit bij proefdieren om het bloed onstolbaar te maken voor transfusie. Hij injecteerde stijgende doses van neutraal natriumcitraat bij zichzelf om de veiligheid ervan bij de mens te evalueren (7).

De eerste transfusie van gecitrateerd bloed heeft plaatsgevonden op 9 november 1914 in het *Instituto Modelo de Clínica Médica* van het Rawson-ziekenhuis. De transfusie werd toegediend bij een man van in de veertig met tuberculose. Hij kreeg gecitrateerd bloed van de portier van het instituut. De foto van de transfusie is de hele wereld rondgegaan (**Figuur 3**). Met de hulp van zijn medewerkers heeft Agote speciale apparatuur voor die transfusies ontworpen (**Figuur 4**) (7).

Dr. Agote (**Figuur 5**) heeft geen patent aangevraagd op zijn methode en heeft ze ook niet gepubliceerd. Hij was zich echter wel bewust van het belang van die therapeutische



**Figuur 5: Rechts een postzegel van de Argentijnse Republiek ter ere van prof. Louis Agote, pionier van de bloedtransfusie in Zuid-Amerika (privécollectie). Links, dr. Luis Agote.**



**Figuur 6: Dr. Lewisohn (1875-1961).**



aanwinst in volle Eerste Wereldoorlog en deelde daarom de details ervan mee aan de krant *La Prensa* in Buenos Aires en de *New York Herald* op 15 november 1914. Tegelijk maakte Agote het nieuws formeel over aan de diplomatieke vertegenwoordigingen in Buenos Aires (7).

Op 15 november heeft hij in het bijzijn van de autoriteiten van de faculteit geneeskunde en het personeel van het instituut met succes een transfusie uitgevoerd bij een patiënte met anemie wegens ernstig bloedverlies als gevolg van een placenta praevia.

Dr. Agote was adjunct-hoogleraar vanaf 1905 en vervolgens hoogleraar geneeskunde tot in 1929. Hij heeft een uitgebreid onderzoeks- en onderwijsprogramma geleid aan het *Instituto Modelo de Clínica Médica*, waarvan hij een van de oprichters was.

### Richard Lewisohn

Dr. Richard Lewisohn (1875-1961) is de derde in de rij (**Figuur 6**) die onafhankelijk van Hustin en Agote gewerkt heeft met natriumcitraat. Lewisohn is in 1875 geboren in Duitsland, studeerde af aan de school voor geneeskunde van Freiburg in Baden in 1899 en emigreerde kort daarna naar Amerika. Hij heeft als chirurg gewerkt in het *Mount Sinai Hospital* in New York.

In 1915 heeft Lewisohn aangetoond dat een bloedtransfusie bij de mens zonder gevaar kan worden uitgevoerd met een citraatoplossing van 0,2%. Hij publiceerde zijn gegevens in het tijdschrift *Surgery, Gynecology and Obstetrics* (Chicago) in juli 1915, een tijdschrift dat over de hele wereld werd verspreid. Daarin beschreef hij zijn methode voor bloedtransfusie als "helemaal niet gecompliceerd of revolutionair" (8, 9).

Hoewel die nieuwe methode noodzakelijk was tijdens de Eerste Wereldoorlog, hebben de oorlogvoerders, onder wie de Amerikanen en de Belgen, ze niet toegepast, omdat ze die als experimenteel beschouwden. Pas eind 1917 voerde de chirurg Oswald Robertson (1886-1966) ze in bij de medische diensten van het Britse leger.

In 1918 heeft Oswald Robertson, een Brits legerarts, een opmerkelijk artikel gepubliceerd, waarin hij de transfusie beschrijft van rode bloedcellen, bewaard in een koeler, bij frontsoldaten in Frankrijk tijdens de Eerste Wereldoorlog. De uitdrukking 'blood bank' komt overigens van hem (10).

De *American Association of Blood Banks* heeft haar karl-landsteinerprijs in 1955 toegekend aan Lewisohn. In 1959 werd hij verkozen tot erelid van het College. Hij is op 11 augustus 1961 gestorven in New York op de leeftijd van 86 jaar. ■

### Referenties

1. G Manuel Marrón-Peña. Historia de la transfusión sanguínea Revista Mexicana de Anestesiología. Vol. 40. No. 3 Julio-Septiembre 2017,233-238. <https://www.medigraphic.com/Consulté le 21.8.2021>.
2. Mollison . The introduction of citrate as an anticoagulant for transfusion and of glucose as a red cell preservative. *British Journal of Haematology*, 2000; 108, 13-18.
3. Schneberg NG. A twenty first century perspective on the ancient art of bloodletting. *Trans Stud Coll Physicians Phila* 2002;24:157-185.
4. Sabbatani L. Calcium et citrate trisodique dans la coagulation du sang, de la lymphé et du lait. *Arch Ital Biol* 1901; 36: 397-415. 1891; 1: 435-56.
5. Hustin A. Renouveau de la transfusion sanguine au XX siècle. Livre Jubilaire Offert au Dr Albert Hustin. 1954 Imprimerie Des Sciences, Bruxelles
6. Hustin A. Note sur une nouvelle méthode de transfusion. *Annales et Bulletin des Séances Société 42 des Sciences Médicales et Naturelles de Bruxelles* 1914;72 année:104-111.
7. Agüero AL, Damiani A. Luis Agote y su aporte a la ciencia universal. *Rev Argent Salud Pública*, 2019; 10(38): 43-46
8. Lewisohn R. A new and greatly simplified method of blood transfusion. A preliminary report. *Medical Record (New York)* 1915; 87:141-142.
9. Richard Lewisohn. A new and greatly simplified method of blood transfusion; a preliminary report. *Medical Record, New York*, 23 January 1915, 87, 141-142. Blood transfusion by the citrate method. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, Chicago, July 1915, 21, 37-47.
10. Oswald H. Robertson. A method of citrated blood transfusion. *British medical Journal*, 27 April 1918, 1, 477-479.