

**Dansk
Hæmatologisk
Selskab**



**1972 -2012
Jubilæumsskrift**

**Dansk
Hæmatologisk
Selskab
1972 – 2012**

Jubilæumsskrift

Dansk Hæmatologisk Selskab 40 år

Indholdsfortegnelse

Forord-----	5
Forfatterliste-----	6
Hæmatologiens faglige udviklingshistorie----- Oplæg ved Bjarne Egelund Christensen, Hans Karle, Benedicte Laursen og Niels Tinggaard	7
Danske hæmatologer i historisk perspektiv----- Oplæg ved Johan Lannig Nielsen	11
Kliniske landvindinger i dansk hæmatologi 1972 – 2012-----	15
Generelt----- Oplæg ved Hans Karle og Niels Ebbe Hansen	15
Benigne blodsygdomme----- Oplæg ved Hans Karle, Niels Ebbe Hansen og Benedicte Laursen	15
Lymfoproliferative sygdomme----- Oplæg ved Bjarne Egelund Christensen	17
Myeloproliferative sygdomme----- Oplæg ved Jens Pedersen- Bjergaard	20
Stamcelletransplantation----- Oplæg ved Mogens Mørk Hansen og Niels Jacobsen	23
Hæmatologi som lægevidenskabeligt speciale i Danmark-----	27
Specialets oprettelse----- Oplæg ved Hans Karle	27
Historien om de danske hæmatologiske afdelinger----- Oplæg ved Niels Ebbe Hansen	29
Dansk Hæmatologisk Selskabs historie----- Oplæg ved Nis Nissen og Niels Ebbe Hansen	35
Appendices-----	39
Dansk Hæmatologisk Selskab: Formænd og bestyrelser 1972 – 2012-----	39
Danske disputatser med hæmatologisk emne 1972 – 2011-----	41

Forord

Dansk Hæmatologisk Selskab henvendte sig i efteråret 2010 til en kreds af ældre hæmatologer med det formål at få udarbejdet et historisk overblik som et jubilæumsskrift i anledning af selskabets 40-års jubilæum. Kredsen af bidragydende til de her foreliggende afsnit kom slutteligt til at bestå af 12 medlemmer (se forfatterliste side 6).

Første møde i kredsen blev afholdt på Hindsgavl 16. november 2010. Man enedes om en overordnet disposition og uddelegerede opgaver. Ved et efterfølgende møde 4. oktober 2011 på hotel Hilton i Kastrup blev alle manuskripter redigeret således, at de enkelte kapitler er formuleret på basis af et oplæg med efterfølgende diskussioner i kredsen. Bjarne Egelund Christensen har fungeret som sekretær og koordinator og har tilrettet hele manuskriptet til trykning.

Selskabets 40-årig historie er ikke lang set i lyset af andre videnskabelige selskabers historie, men udviklingen i hæmatologien indenfor de 40 år har været kolossal. I Danmark har vi takket være mange ildsjæle fulgt den internationale udvikling i vidt omfang, og det er naturligvis en væsentlig del af selskabets historie.

Kredsen har lagt vægt på en overordnet beskrivelse af selskabets og specialets tilblivelse og historie med særlige relationer til den internationale udvikling. De danske hæmatologiske afdelingers udvikling er ligeledes belyst, og kliniske landvindinger i dansk hæmatologi har fået et særligt afsnit.

Der er særdeles god grund til at ønske Dansk Hæmatologisk Selskab og dets medlemmer tillykke med de første 40 år. Meget er nået i selskabets regi, og dansk hæmatologi har nu en fremtrædende placering og et vægtigt indhold og grundlag, som kan sikre fortsat udvikling.

Redaktionsgruppe: Bjarne Egelund Christensen, Mogens Mørk Hansen og Hans Karle.

Forfatterpanelet:

Bjarne Egelund Christensen, dr.med., overlæge ved onkologisk- hæmatologisk afdeling R 1982-2003 og ved hæmatologisk afdeling X 2003-2006, Odense Universitetshospital. Seniorordning: Overlægekonsulent hæmatologisk dagafsnit, Haderslev Sygehus 2006-2010.

Nielsaage Tøffner Clausen, overlæge ved medicinsk afdeling, Haderslev Sygehus 1991-98 og ved medicinsk-hæmatologisk afdeling F, Hillerød Sygehus 1998-2006. Overlæge ved medicinsk-hæmatologisk afdeling L, Herlev Hospital 2006-

Niels Ebbe Hansen, dr.med., overlæge ved medicinsk afdeling C, Københavns Amts Sygehus i Gentofte 1982-92. Ledende overlæge ved medicinsk-hæmatologisk afdeling L, Københavns Amts Sygehus Herlev 1992-2005.

Mogens Mørk Hansen, dr.med., overlæge ved medicinsk-hæmatologisk afdeling, Finseninstitutet 1977-1989. Overlæge ved hæmatologisk afdeling L, Rigshospitalet 1989-2001.

Niels Jacobsen, dr.med., overlæge ved epidemiafdelingen, knoglemarvstransplantationsafsnittet, Rigshospitalet 1987-89. Overlæge ved hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet 1989-2011.

Mogens Krogh Jensen, dr.med., overlæge ved medicinsk-hæmatologisk afdeling, Aalborg Sygehus 1973-2005.

Hans Karle, dr.med., overlæge ved medicinsk-hæmatologisk afdeling, Københavns Kommunes Hvidovre Hospital 1976-88. Overlæge ved medicinsk afdeling C, Københavns Amts Sygehus Gentofte 1988-1991 og ved medicinsk-hæmatologisk afdeling L, Københavns Amts Sygehus Herlev 1992-2003.

Benedicte Laursen, dr.med., overlæge ved medicinsk-hæmatologisk afdeling, Aalborg Sygehus 1980-2004.

Johan Lanng Nielsen, dr.med., overlæge ved medicinsk afdeling, Hobro Sygehus 1983-86 og ved medicinsk afdeling, Holstebro Centralsygehus 1986-89. Overlæge ved hæmatologisk afdeling, Aarhus Amtssygehus 1989-2010.

Nis I. Nissen, dr.med., overlæge ved medicinsk-hæmatologisk afdeling, Finseninstitutet 1965-1989. Overlæge og klinikchef ved hæmatologisk afdeling L, Rigshospitalet 1989-1999.

Jens Pedersen-Bjergaard, dr.med., overlæge ved medicinsk-hæmatologisk afdeling, Finseninstitutet 1970-1989. Overlæge ved hæmatologisk afdeling L, Rigshospitalet 1989-1998. Overlæge ved kromosomlaboratoriet, klinisk genetisk afdeling, Rigshospitalet 1998-2002, konstitueret overlæge samme sted 2002-2005.

Niels Tinggaard, dr.med., overlæge ved afdelingen for klinisk patologi 1982-2011, Odense Universitetshospital. Seniorordning september 2011-

Hæmatologiens faglige udviklingshistorie

Listen over begivenheder i hæmatologiens faglige udvikling er lang, og nedenstående må opfattes som et kvalificeret bud på nogle af de vigtigste opdagelser og erkendelser. Der kan utvivlsomt tilføres langt mere, men i relation til dansk hæmatologis historie er hensigten at sætte den komplicerede udvikling af faget i relief. Udviklingen i Danmark har stort set fulgt den internationale og har været helt uafhængig af fagets officielle status som speciale. Det bør nævnes, at årstal må tages med et vist forbehold. Nogle opdagelser skyldes en næsten samtidig indsats af flere forskergrupper.

Fra mytologiske forestillinger om jerns styrke med relation til blod er der et stykke vej til nutidens komplicerede molekylærbiologiske indsigter, og listen skal derfor efterfølges af nogle kommentarer.

- 1700 tal: Jernbehandling af klorose (Sydenham; blegsot kendt siden oldtiden)
- 1803: Beskrivelse af hæmofili (Johan Conrad Otto; tilstanden dog kendt siden middelalderen)
- 1808: Opdagelsen af hæmoglobin (Berzelius)
- 1832: Beskrivelse af Hodgkin´s sygdom
- 1843: Anæmi introduceret som betegnelse for blegsot
- 1847: Formulering af leukæmibegrebet (Virchow)
- 1849: Beskrivelse af pernicios anæmi (Addison)
- 1864: Beskrivelse af lymfosarkom (Virchow)
- 1880 og 1891: Metoder til farvning af blod og knoglemarv (Poul Ehrlich og Romanowsky)
- 1900: Fagocytoselæren introduceret (Metnichov; nobelpris 1908)
- 1901: ABO-system kortlagt (Landsteiner)
- 1905: Beskrivelse af 3 leukæmityper (Pinkus)
- 1922: Kvalitative (strukturelle) hæmoglobinopatier: seglcelleanæmi
- 1924: Den unicellulære, multipotente hæmatologiske stamcelleteori (Maximow)
- 1924: Behandling af pernicios anæmi med rå lever (Minot, Murphy)
- 1925: Kvantitative hæmoglobinopatier: Cooley anæmi: Talassæmi
- 1933: Streptokinase identificeret, oprenset i 1950erne og anvendt som trombolytikum
- 1934: Vitamin B-12: Betydning for pernicios anæmi
- 1935: Vitamin K: Betydning for blodets koagulation (Henrik Dam)
- 1935: Blodsygdomme tillægsbetegnelse til speciallægeanerkendelse i intern medicin**
- 1936: FVIII identificeret (hæmofili A)
- 1940: Rhesus (Rh) blodgruppe systemet kortlagt
- 1940: Blodbanker og transfusionsbehandling etableres
- 1943: Introduktion af antibiotisk behandling, penicillin (Alexander Flemming)
- 1945: Coombs´test indført (forståelse af immunhæmatologiske sygdomme)
- 1945: Introduktion af den radioaktive tracerteknik i humanbiologiske studier
- 1946: Randomiseret undersøgelse i klinisk forskning
- 1948: Cobalamin isoleret som terapeutikum
- 1948: Indførelse af kortikosteroider og kemoterapeutika i klinikken
- 1947-1952: FIX identificeret
- 1950erne: Knoglemarvsundersøgelser anvendt udbredt
- 1950erne: t-PA (tissue Plasminogen Activator) anvendt, renfremstillet i 1970erne
- 1950 og 1953: Erythropoietin (henholdsvis Reissmann et al. og Erslev)
- 1953: DNA struktur: Dobbeltspiral (J.D. Watson, F. Crick)



T. Sydenham



R. Virchow



K. Landsteiner



Dorothy Reed

1957: Grundlæggende immunologi: Klonselktionsteori
 1958: Vævstyper: HLA
 1960: Immunglobuliner beskrevet detaljeret: M-komponenter
 1960: Philadelphia kromosom: Ph1 ved CML
1960erne: Udskillelse af hæmatologiske afsnit/afdelinger i Danmark
 1960erne: Randomiserede undersøgelser anvendt udbredt
 1961: Milt colony assay: Påvisning af multipotente stamceller
 1962: Erythropoietin: Biologiske egenskaber beskrevet
 1964: Kurativ kombinationskemoterapi: MOPP ved mb. Hodgkin
 1965: Stadietinddeling ved mb. Hodgkin: Rye.
 1965: Faktor VIII og faktor IX i hæmofilibehandling
 1965: Påvisning af kolonidannende stamceller
 1966: Kurativ højvoltsbestråling: Mb. Hodgkin
 1966: Lymfomklassifikation: Rappaport
 1967: Koagulationsfaktorer i et komplekst accelererende kaskadesystem
 1968: Allogen knoglemarvstransplantation
 1969: Trombocyttransfusioner
 1970: Stadietinddeling ved mb. Hodgkin: Ann Arbor
 1970: Cytogenetik: Båndteknik
 1971: CT-scanning og ultralydvejledt biopsitagning
 1971: Antithrombin III isoleret
1972: Dansk Hæmatologisk Selskab stiftes
 1973: Kurativ behandling af børneleukæmi: CNS-profylakse
 1976: Protein C=PC/APC (aktiveret PC) identificeret
 1977: Protein S=PS/co faktor for APC identificeret
 1978: Lymfomklassifikation: Kiel
 1978: Autolog knoglemarvstransplantation i kombination med højdosis kemoterapi
 1980: alfa-2 antiplasmin = plasmininhibitor
 1981: Trombomodulin identificeret
 1982: Monoklonale antistoffer som markører: CD-klassifikation WHO
 1982: FAB klassifikation: Akutte leukæmier
 1982: MR-scanning
 1983: Molekylærbiologiske teknikker: PCR (Karry B. Mullis)
 1983: rt-PA (rekombinant tissue Plasminogen Activator) fremstillet
1983: Specialet hæmatologi som intern medicinsk grenspeciale i Danmark
 1985: Erythropoietin rekombinant til behandling
 1985: Cytogenetik: FISH (prognostiske implikationer)
 1986: G-CSF rekombinant til behandling
 1993-1994: Faktor V Leiden (APC resistens) identificeret
 1994: Lymfomklassifikation: REAL
 1996: Internationale regler for randomiserede undersøgelser: CONSORT
 1996: Protrombin G2021A – genetisk variant
 1998: Trombofili formuleret. Type I kvantitative, Type II (III) kvalitative forandringer
 1998: Monoklonale antistoffer i primærbehandling af maligne lymfomer: Rituximab
 1999: ”Designer drugs”: Imatinib (Glivec) til behandling af CML
 2000: WHO: Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues
2004: Specialet intern medicin: hæmatologi som selvstændigt grundspeciale i Danmark



H. Dam



R.R.A. Coombs



J. D. Watson



F. Crick



A. Erslev



K. B. Mullis

Sydenham introducerede jern i klinisk medicin til behandling af ”chlorosis”. Allerede i 1713 kunne Lemery og Geoffry levere en slags biokemisk basis for en sådan behandling ved at vise, at asken fra blod indeholder jern, og at jernindholdet øges ved indtagelse af jernrige diæter. Omkring 1830 blev Pierre Blaud verdensberømt ved med succes at behandle klorose (jernmangelanæmi) med ferrosulfat. Jernmangelanæmi er stadig den mest udbredte anæmitype i verden, i varmere egne betinget af blodsygende intestinale parasitter (*Anchylostomum duodenale*). Udredningen af jernmangel med relation til blødning og jernomsætning er stadig en betydelig udfordring og var således hovedemnet ved et af de første nordiske vårmøder i Gøteborg.

Udviklingshistorien er i øvrigt præget af, at en opdagelse/indsigt/teknisk mulighed ofte udløser en kaskade af nye udviklingstrin. Det er klart, at et mikroskop er nødvendigt for at se blodceller, men afgørende har det været, at der eksisterede tilgængelige farvemethoder til identifikation af celler i den morfologiske hæmatologi. Det er vanskeligt at forestille sig, hvordan man har kunnet afgrænse sygdomsbilleder som mb. Hodgkin uden en eksakt beskrivelse af lymfomvævet og den involverede tumorcelle, som først for alvor blev beskrevet ved det 20. århundredes begyndelse (Reed-Sternberg).

Beskrivelsen og udredningen af pernicios anæmi (megaloblastære anæmier) er en lang historie, som spænder fra den kliniske beskrivelse af sygdommen (Addison 1849), over Ehrlich`s beskrivelse af knoglemarven 1880, videre via opdagelsen af den terapeutiske effekt af rå lever og ekstrakter (Minot, Murphy 1924), beskrivelsen af intrinsic og extrinsic factor, frem til isolation af vitamin- B12 i 1948 og molekylærstrukturen så sent som i 1956. Omfattende undersøgelser har herefter bidraget til forståelsen af vitamin B12 og folaternes fysiologi med relation til nukleotider og celledeling.

Frem til 1960-erne var hæmatologien kun udstyret med ganske få effektive behandlingsmetoder; refraktære anæmier blev således defineret som anæmier, der ikke responderede på enten B12, folinsyre eller jern. Senere undersøgelser har vist, at refraktære anæmier er myelodysplasier, ofte med baggrund i klonale kromosomabberationer. Methotrexat blev allerede i 1948 beskrevet som antileukæmisk, ellers dukkede monoterapi med 6-mercaptopurin, busulfan og chlorambucil op i 1950erne, og kurativ behandling af mb. Hodgkin med kombinationskemoterapi (MOPP) blev først beskrevet fra National Cancer Institut i 1964.

Malpighi demonstrerede allerede midt i 1600-tallet, at et koagel bestod af hvidt fibrøst materiale adskilleligt fra blodceller, men der skulle gå mere end 200 år, før man kunne beskrive, at fibrin fremkommer fra det opløselige forstadie fibrinogen. Først i 1905 lancerede Morawitz den første sammenhængende teori om koagulation, hvor fase 1 bestod i dannelsen af trombin fra protrombin under indvirken af tromboplastin i tilstedeværelse af calcium; fase 2 bestod så i, at fibrinogen blev omdannet til fibrin. Siden blev der fundet en række koagulationsfaktorer, som fungerer i et komplekst accelererende kaskadesystem (beskrevet 1967 af Davie og Ratnoff og samtidig af MacFarlane) sammen med trombocytter frem til hæmostase. Faktorpræparater til behandling i klinikken (eksempelvis hæmofili) kom først i 1960erne, og flere kan nu fremstilles rekombinant. Andre faktorer hæmmer processen, og mangel på eller defekt funktion af sådanne kan føre til øget trombotetendens (trombofili). Effektive aktivatorer til trombolyse er først fremkommet i nyere tid, primært som streptase anvendt i 1950-1960erne; i 1960-1970erne urokinase, senere u-PA og t-PA.

Astrid Fagraeus gennemførte sit banebrydende arbejde om plasmaceller og antistofproduktion på Statens Bakteriologiska Laboratorium i perioden 1944-1947 med inspiration fra bl.a. doktorerne Jens Bing og Harald Gormsen, Københavns Universitet. Allerede i 1937 foreslog Jens Bing en sammenhæng mellem plasmaceller og antistofproduktion. Fagraeus kunne i sin afhandling vise transformation af lymfocytter til plasmaceller in vivo i regionale lymfeknuder og i milt efter antigenbelastning. Først i slutningen af 1960-erne kunne man opdele lymfocytter i B- og T-celler, hvor B-lymfocytter kan transformere til plasmaceller med efterfølgende antistofproduktion.

Monoklonale plasmacelleproliferationer med dannelse af M-komponenter har været genstand for talrige undersøgelser og har generelt bidraget væsentligt til forståelsen af maligne celleproliferationer.

Understøttende behandling i hæmatologien har udviklet sig sideløbende med moderne kombinationskemoterapi og transplantationsteknikker. Selvom ABO-systemet er beskrevet så tidligt som i 1901, blev blodtransfusioner og etablering af blodbanker først for alvor iværksat efter 1940, hvor rhesusystemet også blev identificeret. Antibiotisk behandling blev først indledt i klinikken i 1943 med penicillin; forinden havde man i nogle år sulfonamider m.v. til rådighed.

CD-nomenklatur blev foreslået og etableret ved den 1. International Workshop and Conference on Leucocyte Differentiation Antigens, som blev afholdt i Paris 1982. Systemet tjente det formål, at monoklonale antistoffer fremstillet af forskellige laboratorier kunne klassificeres som markører for specifikke epitoper på hvide blodlegemer. Siden da er systemet udbygget med nu over 300 CD-numre, som markerer også andet end epitoper på leukocytter. Monoklonale antistoffer med tilhørende CD-nomenklatur anvendes i den daglige diagnostik og har udgjort et helt nødvendigt grundlag for beskrivelsen af de enkelte sygdomsenheder i moderne hæmatologiske klassifikationssystemer. Fluorescensbaseret flowcytometri er udviklet allerede i 1968, og siden etableret i rutinediagnostikken i begyndelsen af 1980'erne. Metoden påviser på kort tid antigener på et stort antal celler i suspension og er et vigtigt supplement i diagnostikken af maligne lymfomer og leukæmier samt velegnet til at påvise små kloner og minimal restsygdom (MRD).

Det 20. århundredes biologiske opdagelse er beskrivelsen af DNA-strukturen, dobbeltspiralen i 1953. Denne opdagelse har udløst utallige nye indsigter i cellefunktioner med molekylærbiologiske overskrifter. I hæmatologien har først kromosomundersøgelser fra 1960'erne og fra begyndelsen af 1990'erne molekylærpatologien været tilgængelig for diagnostikken til påvisning af mutationer, fusionsgener og cellekloner. Kvalitativ polymerase chain reaction (PCR) kan f.eks. påvise klonalt B-cellerearrangement (IgH-R) eller klonalt T-cellerearrangement (TCR-R). Quantitative Reverse Transcriptase-PCR benyttes til kontrolmåling af f.eks. BCR-ABL fusionsgen under behandling af CML med imatinib. Fluorescensmærket in situ hybridisering (FISH-teknik) er udviklet i begyndelsen af 90'erne og kan blandt andet påvise translokationer. Kendskabet til gensekvenser og rekombinante metoder har ført til produktion i stor skala af humane signalstoffer som erythropoietin og G-CSF (for ikke at nævne insulin). Indsigten i molekylærbiologien har også ført til behandlingsmæssige fremskridt i form af ”designer drugs”. I det hele tegner kendskabet til cellulære styringsmekanismer til at blive det væsentligste område for fortsat forskning og udvikling i hæmatologien.

Man kunne få det indtryk, at udviklingen i hæmatologien først er gået temmelig langsomt for så at accelerere voldsomt i årene 1960 og fremefter. Imidlertid kan man undre sig over, at man tidligt med ganske få hjælpemidler er nået temmelig langt i henseende til afgrænsning og beskrivelse af sygdomsenheder. Med et kolossalt arsenal af avancerede undersøgelsesmetoder og deraf følgende nye indsigter er der helt naturligt basis for en hurtig udvikling, sådan som det har været tilfældet indenfor de sidste årtier.

Sluttelig skal det nævnes, at der også har været eksempler på fejlsporing i udviklingen. I mange år var der således stort fokus på immunterapi ved akut leukæmi, men forventninger til en gunstig effekt er ikke blevet indfriet (bortset fra graft versus leukemia effect). Som et andet eksempel blev der i en årrække foretaget splenektomi ved kronisk myeloid leukæmi for at undgå blasttransformation, men indgrebet havde ikke den ønskede effekt.

Danske hæmatologer i historisk perspektiv

I det tyvende århundrede skete der en rivende udvikling i afklaringen af forskellige blodsygdomme, både hvad angår sygdomsenheder, diagnostik og behandlingsmuligheder. Danske læger bidrog hertil i såvel Danmark som i udlandet. Det var især USA, som tiltrak yngre initiativrige læger og forskere. Med baggrund i blandt andet M. Wintrobe: "Hematology, The Blossoming of a Science" fra 1985 vil nogle markante danske hæmatologers indsats blive omtalt.

I den første halvdel af det 20. århundrede skete den største udvikling indenfor den benigne hæmatologi:

Hans Christian Gram (1853-1938) var professor ved Rigshospitalet i begyndelsen af århundredet. Han skrev disputats om de røde blodlegemers størrelse hos mennesket, men hans mest kendte bidrag til den medicinske udvikling var hans metode til farvning af bakterier (Gram farvning).



H.C. Gram

Knud Faber (1862-1956) var professor ved Rigshospitalet. Han opnåede international anerkendelse for erkendelsen af, at sygdomsenheden simpel anæmi er associeret med akyli. Han var en central drivkraft ved oprettelsen af Aarhus Universitet i 30erne.



K. Faber

Einar Meulengracht (1887-1976) var professor ved Bispebjerg Hospital. Han bidrog til opklaring af årsagen til pernicious anæmi, da han i 1934 kunne påvise, at det protein (intrinsic factor), der spiller en vigtig rolle for optagelse af vitamin-B12, produceres af slimhindeceller i mavesækken. Hans navn er også knyttet til ikterusindex, som er udtryk for mængden af bilirubin i blodet.



E. Meulengracht

Professor ved Rigshospitalet *Julius Engelbreth-Holm (1904-61)* forskede sammen med professor Oluf Bang fra Landbohøjskolen i leukæmioverførsel hos høns. De kunne vise, at leukæmi kunne overføres acellulært fra et dyr til et andet. På den baggrund postulerede de, at der var tale om smitsom sygdom.

Tage Astrup (1908-2006) var biokemiker fra Københavns Universitet. På Carlsberg Laboratoriet studerede han blodets koagulation og de mekanismer, som lå til grund for opløsning af fibrin. Hans laboratorium var meget søgt af forskere fra hele Verden, og han omtales i dag som fibrinolyse fader. Hans navn er knyttet til trombininhibitor. Hans undersøgelser ligger bag udviklingen af tissue type plasminogen activator, som nu findes i rekombinant form.



H. Gormsen

Harald Gormsen (1909-96) virkede som professor i retsmedicin ved Københavns Universitet. Hans største videnskabelige indsats var indenfor immunologien, hvor han påviste, at antistoffer blev dannet i plasmaceller og ikke i blodets lymfocytter.

Mens udredning af vitamin-B12 mangel og behandling af pernicios anæmi havde haft en dominerende plads i hæmatologien, vendte interessen sig i den anden halvdel af det 20. århundrede sig mod de maligne blodsygdomme:

Carl Krebs (1892-1979) var professor ved Radiumstationen i Aarhus. Han blev chef for røntgenklinikken som 30-årig, kun 4 år efter embedseksamen. Han påviste som den første, at radioaktiv stråling kunne medføre leukæmi. På Radiumstationens Kræftforskningsinstitut arbejdede en række forskere, som senere fik ledende stillinger i landet: *Harald Gormsen* (se ovenfor); *Johannes Clemmesen (1908-2010)* grundlagde og ledede Cancerregistret frem til 1980 med afgørende betydning for dansk epidemiologisk cancerforskning; *Jørgen Kieler* (Fibigerlaboratoriet); *Poul Bjerre Hansen* (Radiumstationen i Odense); *Claus Munk Plum*, som senere blev laboratoriefchef; og *Jørgen Bichel* (1909-96), som blev professor i almen patologi men samtidig fortsatte som chef for afdelingen for maligne blodsygdomme og lymfomer på Radiumstationen. Han viste, at folinsyre var en vækstfaktor ved leukæmi.

En af hans elever på Kræftforskningsinstituttet var *Poul Bastrup-Madsen (1918-2001)*, som studerede virkningen af Fowlers arsenikdråber og kvælstofsenepsgas på levende celler in vitro (disputats 1950). Han blev senere professor i hæmatologi på Aarhus Amtssygehus, hvor hans hovedinteresse blev B12-vitamin mangel.

Flemming Kissmeyer-Nielsen (1921-91) kom til Aarhus som chef for blodbanken, hvor han opbyggede et berømt vævstypelaboratorium. Han havde fået sin hæmatologiske uddannelse på Rigshospitalet, men hans interesse vendte sig mod vævstypning og organtransplantation. Hans publikationer fra 1968-69 er milepæle i HLA-litteraturen. Han og medarbejderne analyserede et 2-lokus princip i HLA-systemet, som i dag kaldes HLA-A og HLA-B. I 1966 viste de, at en positiv cross match mellem recipient serum og donor lymfocytter kunne forudsige en hyperakut rejektion ved transplantation. Hans inspirerende arbejde skabte baggrund for, at der kunne udføres nyretransplantationer i Danmark. Den første fandt allerede sted i 1964 i Aarhus. Hans gruppe havde også samarbejde med den senere Nobelpris modtager Donald Thomas på transplantationscentret i Seattle. I 1964 oprettede han det første koagulationslaboratorium i Danmark. Her blev der fremstillet frysetørret plasma til hæmofilibehandling.

I København opbyggede *Aage Videbæk (1914-90)* en hæmatologisk afdeling på Københavns Amts Sygehus i Gentofte. Han havde forinden arbejdet med eksperimentel leukæmi hos Julius Engelbreth-Holm og med opbygning af hæmatologien på Rigshospitalet. Han grundlagde i 1964 Scandinavian Journal of Haematology, som han i mange år var chefredaktør for.

Allan Erslev (1919-2003) blev læge fra Københavns Universitet i 1945. Han rejste hurtigt til USA, hvor han fik uddannelse på Yale University. Derfra flyttede han til Thorndike Memorial Laboratory i Boston. Her publicerede han en epokegørende artikel i Blood i 1953, hvor han viste, at nyrerne dannede et hormon, som stimulerede dannelse af røde blodlegemer. Opdagelsen af erythropoietin tillægges således Erslev. Den videre udforskning af hormonet foregik på Thomas Jefferson University i Philadelphia, hvor han var professor.



C. Krebs



J. Clemmesen



P. Bastrup-Madsen



F. Kissmeyer-Nielsen



Aa. Videbæk

Sven-Aage Killmann (1927-89) var også læge fra Københavns Universitet. Han havde et studieophold i USA på Brookhaven National Laboratory i New York i 1958-60. Her kom han til at arbejde sammen med Eugene Cronkite, B.P. Bond og Theodore Friedner. De kunne måle hastigheden af DNA syntesen i forskellige celler ved inkorporering af radioaktivt tymidin. Killmann og hans kolleger kunne overraskende vise, at leukæmiske myeloblaster ikke deler sig specielt hurtigt, og at væksten af myelomceller er særlig langsom i forhold til normale plasmaceller. Tilbage i København kunne Killmann desuden vise, at metyleringen af deoksyuridin til tymidin er blokeret ved anæmia perniciosa. Det blev alment kendt, at deoksyuridin suppressionstesten er den mest følsomme metode til påvisning af vitamin B12- mangel.



S. Killmann

Nis I. Nissen (1929 -) blev efter studieår i USA ansat som overlæge på Fin-seninstitutets medicinske afdeling i 1965. Afdelingen blev hurtigt under hans ledelse til en ren hæmatologisk afdeling med tilknyttet stort ambulatorium. Efter overflytning til Rigshospitalet i 1989 ved etableringen af hæmatologisk afdeling L fortsatte Nissen som klinikchef indtil pensioneringen i 1998. Nissen indså tidligt betydningen af store randomiserede undersøgelser gennem afdelingens deltagelse i CALGB (Cancer And Leukemia Group B), hvor han i en årrække var chairman for lymfomkomiteen. Nissen har spillet en central rolle ved indførelsen af moderne kombinationskemoterapi i Danmark.



N.I.Nissen

Kliniske landvindinger i dansk hæmatologi 1972 - 2012

Generelt

Den kliniske virkelighed for dansk hæmatologi i tiden fra omkring Selskabets stiftelse og frem til i dag afspejler på mange måder den faglige udvikling for faget, om end afstanden mellem teoretisk erkendelse og de praktiske kliniske muligheder måske nærmest er tiltaget.

For den diagnostiske sikkerhed har det været af afgørende betydning, at knoglemarvsundersøgelse er trængt igennem som rutinemæssig procedure takket være fremkomsten af ny biopsiteknik. Sideløbende er der opnået praktisk anvendelig indsigt i det hæmatopoietiske systems struktur og funktion, herunder ikke mindst kendskab til cellekinetik og celleregulation, ligesom væsentlig viden er opnået vedrørende granulocytters og trombocytters funktion; erytrocytternes funktion var allerede velkendt, mens der i perioden er opnået udvidet kendskab til erytrocyttens membranstruktur, de arvede membranfejl og hæmoglobinopatiene. Det er bemærkelsesværdigt, at lymfocytternes funktion så sent blev kortlagt; metoder til nærmere karakterisering af B- og T- lymfocytter og deres funktion opnåedes først omkring 1970, som også var starttidspunktet for klinisk anvendelig vævstypetestning. Anvendelse af flowcytometri, immunologiske markører, cytogenetik og molekylærbiologi har fået en stigende praktisk betydning.

Hormonal regulation af erythropoiesen blev konceptuelt foreslået tidligt i århundredet, men først dokumenteret i 1950'erne og 1960'erne. Den terapeutiske udnyttelse startede først i 1980'erne med renfremstilling og senere rekombinant fremstilling af erythropoietin til klinisk anvendelse. Lidt senere blev rekombinant G-CSF taget i klinisk anvendelse, hvilket har haft stor betydning i forebyggelse af neutropeni i forbindelse med cancerkemoterapi og til mobilisation af stamceller. Trombopoietin blev først klonet i 1990'erne, men har ikke fundet nogen plads i praktisk hæmatologi.

Et andet gennemgående træk i perioden har været udviklingen i biopsitagning og analyse af vævsprøver, og forbedret immunologisk, cytogenetisk og molekylærbiologisk cellekarakteristik har ført til nye og bedre sygdomsklassifikationer og behandling.

Den kliniske udvikling for faget har desuden været båret af tilkomsten af nye cytostatika og udvikling af kombinationskemoterapi samt af forskellige vigtige støttefunktioner, herunder indførelse af ny billeddiagnostisk teknologi og bedre infektionsbekæmpelse. Dertil kommer indførelsen i 1970'erne af blodkomponent terapi i transfusionsmedicinen, som har været revolutionerende. Baggrunden herfor var ny teknik til fraktionering af donorblod i kombination med et voksende behov for blodprodukter, ikke mindst som følge af den kemoterapeutiske behandling af maligne blodsygdomme. SAGM erytrocytter og trombocyt-koncentrater, som nu er de altdominerende blodprodukter, har været et væsentligt grundlag for hæmatologiens udvikling i de sidste 40 år.

Benigne blodsygdomme

Sammenlignet med de maligne blodsygdomme udgør den benigne hæmatologi kvantitativt en begrænset del af hæmatologiske afdelingers arbejdsområde og bliver vidtgående varetaget i ambulante hæmatologiske regi, inkl. speciallægepraksis, men i høj grad også i andre dele af sundhedsvæsenet, især intern medicinske, geriatriske og pædiatriske afdelinger eller almen praksis.

De store anæmisygdomme

Det videnskabelige grundlag for anæmier betinget af jern- eller vitaminmangel (især cobalamin og folinsyre) var udviklet længe før 1972, og området har kun undergået mindre ændringer i perioden. Nye laboratorieundersøgelser er dog taget i anvendelse, f.eks. måling af plasmaferritin og plasmatransferrinreceptor i diagnostikken af jernmangel og bestemmelse af metabolitterne metylmalonat og homocystein i diagnostikken af cobalamin- og folinsyremangel. Retningslinierne for profylakse og behandling af disse sygdomme er samtidig blevet klarere.

Anæmi ved kronisk sygdom er patogenetisk blevet klarlagt som en kombination af moderat hæmolyse og insufficient knoglemarvsrespons, bl.a. betinget af insufficient erythropoietinrespons, samt jernophobning i makrofagsystemet. Det antages nu, at cytokiner, som indgår i det inflammatoriske respons, hæmmer erythropoietinproduktionen, de erytroide forstadier og frigørelse af jern fra makrofagsystemet. Rekombinant fremstillet erythropoietin har fundet en vis plads i behandlingen af tilstanden.

Jernophobningssyndrom

Der er skabt betydelig indsigt i jernabsorptionsmekanismen og en langt større forståelse af baggrunden for jernophobningssyndromerne. Screening for mutationer i det abnorme hæmokromatose-gen har fået en central betydning i opsporing og diagnostik af hereditær hæmokromatose, og effektiv behandling kan nu indledes, før organlæsioner indtræder. Erythropoietisk eller sekundær hæmokromatose kan nu forebygges og behandles med jern-chelat forbindelser.

Immunhæmatologi

De immunhæmatologiske sygdomme, domineret af autoimmun hæmolytisk anæmi og idiopatisk trombocytopeni, var ved periodens begyndelse mere eller mindre kortlagt i patogenetisk henseende, ligesom retningslinierne for behandling med kortikosteroider, cytostatika og splenektomi lå klar. I tillæg er i perioden indført intravenøs højdosis immunglobulin og anti-CD20 antistof som behandlingsmuligheder.

Hæmoglobinopati

De hereditære hæmolytiske anæmier har fået en voksende betydning inden for dansk hæmatologi i takt med indvandringen fra lande med et befolkningsmæssigt genetisk grundlag for hæmoglobinopati. De kvantitativt vigtigste sygdomsgrupper er talassæmi og seglcelleanæmi. Udviklingen har nødvendiggjort nye diagnostiske teknikker, herunder molekylærbiologiske metoder, samt opbygning af klinisk ekspertise, omfattende bl.a. transfusionsbehandling, stamcelletransplantation, profylakse over for jernophobningskomplikationer samt familieundersøgelse, prænatal diagnostik og genetisk rådgivning. I slutningen af 1990'erne oprettedes et center for hæmoglobinopati ved Herlev hospitals medicinsk-hæmatologisk afdeling L, ledet af Henrik Birgens.

Knoglemarvsaplasi

De aplastiske knoglemarvsygdomme, herunder aplastisk anæmi som den vigtigste, udgør en kvantitativt lille gruppe med en dårlig prognose. Takket være nyere behandlingsmæssige fremskridt omfattende bedre infektionsbekæmpelse, transfusionsbehandling, højdosis immunosuppression og i egnede tilfælde stamcelletransplantation er prognosen dog bedret. Virkningen af immunosuppression har bidraget til forståelsen af patomekanismen ved knoglemarvsaplasi.

At den sjældne somatiske mutation paroksysk nokturn hæmoglobinuri (PNH), som har relation til knoglemarvsaplasi, skyldes cellemembranforandringer (mangel på fosfatidyl-inositol-glycan (PIG))

og dermed lavt indhold af PIG-forankrede, komplementhæmmende proteiner, er blevet dokumenteret i perioden.

Koagulopatier

Behandling af og prognose for de vigtigste arvelige koagulopatier (hæmofili) har undergået store udviklinger. Takket være organisering af behandlingen i hæmofilicentre med alle de nødvendige laboratoriemæssige og kliniske specialfunktioner og udvikling af rekombinante koagulationsfaktor præparater er udsigterne for hæmofilipatienter bedret betydeligt med stærkt reduceret invaliditet og mortalitet. Samtidig har konduktorpåvisning, prænatal diagnostik og genetisk rådgivning haft indflydelse på sygdommens udbredelse. Tilsvarende har indførelse af desmopressin og højrenset faktor VIII koncentrat med deklareret vWF aktivitet forbedret behandlingen af von Willebrands sygdom.

Andre hæmostaseforstyrrelser og trombofili

De senere års forskning har på flere niveauer afklaret patomekanismen ved sjældnere tilstande inden for sygdomsgruppen trombotisk mikroangiopati, omfattende trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) og hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), og prognosen er bedret betydeligt. Ved idiopatisk TTP betinget af antistof mod proteasen ADAMTS13 er den primære behandling plasmaferese evt. kombineret med immunosuppression, hvor rituximab har dokumenteret effekt, mens rekombinant ADAMTS13 er under afprøvning. Ved sekundær TTP afhænger behandlingen af den udløsende årsag. HUS udløst af E. coli er nu velbeskrevet og behandles med plasmaferese og plasmainfusion. Behandling af dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) med antitrombinkoncentrat eller rekombinant fremstillet antitrombin og protein-C har bedret prognosen.

Begrebet trombofili er nu bedre defineret og omfatter abnormiteter af kvantitativ (type I) og kvalitativ (type II/III) karakter i de faktorer, der regulerer den normale balance i hæmostasen: Antitrombin, protein C, protein S og FVLeiden (APC-resistens).

Indsatsen over for øget tromboseberedskab, herunder medfødt trombofili, er bedret på forskellige måder. Styling af antikoagulation er blevet mere sikker med indførelse af INR systemet. Fibrinolytisk behandling anvendes i stigende omfang, bl.a. med rekombinant fremstillet vævsplasminogenaktivator (rt-PA). Hertil kommer udviklingen af forskellige effektive trombocyttaggregationshæmmere.

Splenektomi

Splenektomi har haft en stort set uændret i plads i hæmatologisk terapi af de benigne blodsygdomme, hvoraf de vigtigste er arvelig sfærocytose og immuntrombocytopeni. Behandlingen er blevet sikrere efter indførelse af infektionsprofylakse (vaccination med polyvalent pneumokokvaccine og penicillin).

Lymfoproliferative sygdomme

Maligne lymfoproliferative sygdomme udgør klinisk og histopatologisk et broget kompleks af meget forskelligartede enheder. I begyndelsen af 1970-erne beroede diagnosen af de enkelte sygdomme alene på morfologi, siden tilkom i 1980-erne immunfænotyper og senere elaborerede molekylærbiologiske metoder. Klassifikationerne afspejler denne udvikling: Rappaports klassifikation fra 1966 opdeler lymfomer i lymfocytære og histiocytære; Kiel-klassifikationen fra begyndelsen af 1970erne refererer morfologi til germinalcentrets celler og opdeler også i B- og T-celle derivede neoplasier; Working Formulation fra 1982 er en oversættelsesliste, som kan sammenfatte mange klassifikationer; og først

med REAL-klassifikationen i midten af 1990'erne, konfirmeret af WHO år 2000, fremstår maligne lymfoproliferative sygdomme som en veldefineret gruppe medinddragende akutte og kroniske leukæmier, maligne lymfomer (NHL), myelomatose og også mb. Hodgkin.

Akut lymfoblastær leukæmi (ALL)

Den typiske børneleukæmi responderer på monoterapi med højdosis prednisolon med remission i 50% af tilfældene, og tilføjes vincristin opnås remissionsrater på omtrent 80%, men stort set alle får recidiv. Det store gennembrud i behandlingen af børneleukæmi kom i 1973 med indførelsen af CNS-profylakse, hvilket betød, at overlevelsen steg fra ca. 25% til ca. 60%. Siden har stadigt mere intensive programmer øget overlevelse til samlet over 80%. I Skandinavien og dermed i Danmark har behandlingen af børneleukæmi været protokollert i et fælles projekt NOPHO siden 1981. Hos voksne opnås ret let remission, men langtidsoverlevelsen er stadig trods intensive regimer, inklusiv allogen stamcelletransplantation, meget ringere end hos børn.

Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)

Har længe været kendt som en sygdoms enhed, der med nogen sikkerhed kan afgrænses morfologisk alene ved undersøgelse af udstrygningspræparater fra blod og knoglemarv. I dag sikres tilstanden differentialdiagnostisk ved hjælp af flowcytometri (immunfænotypning) over for lignende tilstande (hår-celleleukæmi, prolymfocytuleukæmi, lymfomcelle leukæmi m.m.). Enkelte tilfælde hos yngre kan formentlig helbredes med allogen stamcelletransplantation; ellers er sygdommen fortsat uhelbredelig.

I behandlingen er chlorambucil introduceret i 1953 først som monoterapi siden i kombination med prednisolon, ofte som pulsterapi. Et stort dansk materiale publiceret 1988 viste, at primær pulsterapi med chlorambucil + prednisolon giver samme overlevelsesresultater som behandling med kombinationskemoterapi CHOP (Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisolon). Fludarabin er syntetiseret så tidligt som 1968 og repræsenterer vel det cytostatikum, som er mest effektivt overfor CLL. Fludarabin kan kombineres med cyclophosphamid og monoklonalt antistof (rituximab) til en særdeles effektiv behandling. I ovennævnte danske materiale viste senere cytogenetiske studier udført på 480 uselekterede patienter, at specielt kromosom 17 abnormiteter er forbundet med dårlig prognose. Siden er det vist, at kromosomforandringen 17p- er forbundet med særdeles dårlig prognose, 13q- med så god prognose at behandling ofte kan undlades, og 11q- og trisomi 12 med intermedier prognose. Uanset ovennævnte udviser tilfælde med ikke hypermuterede CLL-celler (svarende til variable del af tunge kæder) dårlig prognose. Alt i alt inddeler cytogenetikken CLL i flere undergrupper med afgørende indflydelse på valg af behandling.

Myelomatose (MM)

Betegnelsen "Multiple Myeloma" blev introduceret allerede i 1873, men først i år 1900 fandt Wright, at myelomceller var relateret til plasmaceller. Påvisning af M-komponent med elektroforetisk teknik fandt først sted 1939.

Melphalan, syntetiseret 1953 og indført i klinikken i 1958, udgjorde længe den foretrukne systemiske behandling enten som monoterapi eller kombineret med prednisolon, hyppigst som pulsterapi. En nordisk randomiseret undersøgelse publiceret 1993 viste, at melphalan + prednisolon i pulsterapi var bedre end kombinationskemoterapi med NOP (Novantrone, Oncovin, Prednisolon). Indførelsen af højdosis melphalanbehandling med efterfølgende autolog stamcelletransplantation (1996) har også i danske materialer medført et afgørende terapeutisk fremskridt med forlængelse af den gennemsnitlige

levetid med op til 3 år. Siden er tilføjet thalidomid 1999, Velcade 2003 og Revlimid 2004 som effektive behandlingsmuligheder. Den understøttende behandling er markant forbedret med bisfosfonater, som har væsentlig indflydelse på knoglemorbidityen, og erythropoietin, som ofte eliminerer den medfølgende anæmi.

Mb. Hodgkin (HD)

I begyndelsen af 1960-erne viste Kaplan et al., at lokaliseret mb. Hodgkin tilsyneladende kunne helbredes med højvoltsbestråling (store felter). DeVita et al. indførte fra midten af 1960erne kurativ kemoterapi med MOPP (Mustargen, Oncovin, Procarbazine, Prednison) hvorved behandlingen af mb. Hodgkin i løbet af få år dramatisk blev ændret fra palliativ til potentielt kurativ. I lyset af de meget lovende resultater startede man i Danmark et landsdækkende projekt LYGRA med registrering og protokolleret udredning og behandling af alle diagnosticerede tilfælde af mb. Hodgkin. I perioden 1971-1983 blev det til godt 1200 tilfælde.

Behandlingsresultater for de første 802 patienter viste 66% langtidsoverlevende. Som alvorlige bivirkninger fandtes 10 dødsfald som følge af pneumokoksepsis efter diagnostisk splenektomi (siden modvirket ved vaccination) og enkelte tilfælde af sekundær leukæmi efter kemoterapi. Kombineret strålebehandling og kemoterapi gav færre behandlingssvigt end strålebehandling alene ved supra-diaphragmatisk stadium I+II. I samme materiale kunne man vise, at opmåling af makroskopisk tumorbyrde som prognostisk markør er bedre end Ann Arbor stadieinddeling og bestemmelse af mængden af tumorceller ved mikroskopi. Senere udviklinger med indførelse af ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazine) og højdosis kemoterapi har siden forbedret prognosen markant, således at op imod 90% af alle yngre patienter (< 60år) opnår helbredelse.

Maligne lymfomer (NHL)

Udgør den største gruppe af maligne hæmatologiske sygdomme; tilmed har incidensen været stigende med ca. 4% årligt, således at man i Danmark har kunnet registrere en fordobling af antal diagnosticerede tilfælde på 20 år til aktuelt ca. 900 tilfælde årligt med en incidens på 18 per 100.000. LYFO har som et populationsbaseret projekt registreret samtlige vstdanske tilfælde af NHL siden 1983; fra 2000 har registreringen været landsdækkende og indgår nu i Dansk Lymfom Gruppe som national database. Gennem årene har LYFO opgjort behandlingsresultater og har beskrevet forekomst, prognose og karakteristika for de mange undertyper.

NHL er generelt meget følsomme for strålebehandling, som længe var dominerende behandling. Monoterapi med alkyliserende stoffer blev brugt i 60-erne, men det helt store gennembrud i behandlingen skete med indførelsen af kombinations kemoterapi med CHOP i 1973. CHOP er fortsat ”golden standard” i behandlingen nu igennem 35 år. Coiffier et al. (2002) viste, at tilføjelse af rituximab til CHOP forbedrer langtidsoverlevelsen hos ældre med storcellet B-lymfom med 10-20%, og Pfreundschuh et al. (2004) kunne demonstrere en lignende forbedring ved at give CHOP med 14 dages mellemrum i stedet for traditionelt med 3 ugers mellemrum. Begge regimer anvendes nu også kombineret, fortrinsvis hos yngre. International Prognostic Index (IPI), lanceret 1993, prognosticerer storcelle B-lymfomer så effektivt, at IPI kan lægges til grund for valg af behandling og tillader sammenligninger af behandlingsresultater i forskellige materialer.

Lokaliserede follikulære lymfomer kan muligvis kureres med strålebehandling, men i et dansk materiale omfattende strålebehandlede yngre patienter med stadium I follikulært lymfom er 80% godt nok i live efter 20 år, men over 50% har udvist recidiv. Follikulære lymfomer er ellers inkurabel med gennemsnitlig lang levetid, således at tidlig behandling ikke altid er indiceret. Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI), lanceret 2004, kan analogt med IPI anvendes prognostisk.

Symptomgivende follikulære lymfomer er igennem årene behandlet med alkylerende stoffer, CHOP eller purinanaloger, og senere er tilkommet rituximab og radioimmunterapi med Zevalin. Lokaliserede maltomer i ventriklen kan ofte helbredes med antibiotika til elimination af *Helicobacter pylori*. Behandlingen af lymfoblastære lymfomer er væsentligt forbedret ved indførelse af højdosis ALL-lignende kemoterapi, inkl. CNS-profylakse.

Myeloproliferative sygdomme

Indenfor de sidste 50 år har omfattende hæmatologisk forskning medført betydelig indsigt i leukæomogenesen og stadigt forbedrede behandlingsresultater for sygdomme, som tidligere var uhelbredelige. Dansk og international forskning har generelt fulgt de samme baner, og danske afdelinger har i betydeligt omfang deltaget i flere større internationale protokoller. Det er derfor ikke muligt klart at adskille dansk fra international leukæmiforskning.

Akut myeloid leukæmi (AML)

AML, tidligere henregnet under fællesbetegnelsen stamcelleleukæmi, blev i 60'erne identificeret som en specifik sygdomsenhed. FAB klassifikationen (French, American, British) blev publiceret i 1976 baseret på betydelige cytologiske variationer fra tilfælde til tilfælde. Klassifikationen blev siden videreudviklet blandt andet i form af WHO klassifikationerne fra 1999 og 2008, inkluderende molekylærbioologiske parametre. Trods intens forskning også fra dansk hold, har de histopatologiske klassifikationer desværre kun vist sig af begrænset prognostisk betydning ved AML.

Efter identifikation af Philadelphia-kromosomet i 1960, som nu definitionsmæssigt er en obligatorisk abnormitet ved CML, rettede interessen sig i de følgende år mod AML. I Danmark blev der etableret selvstændige hæmatologiske kromosomlaboratorier, først på Rigshospitalet og siden i Aarhus og Odense. Det blev her som i udlandet vist, at 50-60 % af patienter med AML har karakteristiske klonale kromosomabnormiteter af 2 hovedtyper: De balancerede aberrationer uden synligt tab eller gevinst af kromosommateriale, hvor der for hver enkelt kan konstateres identiske brudsteder på kromosomerne fra tilfælde til tilfælde, og de ubalancerede aberrationer med gevinst eller tab af hele kromosomer eller dele af kromosomer. De sidstnævnte forandringer viste sig ofte at have varierende brudsted fra tilfælde til tilfælde.

Cytogenetiske karakteristika blev de følgende år i talrige studier vist at repræsentere vigtige, uafhængige prognostiske parametre for respons på intensiv cytostatisk behandling og for overlevelse. Samtidigt illustreredes sygdommens store heterogenitet med alternative genetiske pathways fra tilfælde til tilfælde sammenlignet med f.eks. CML, hvor alle tilfælde har samme abnormitet. Generelt viste prognosen efter intensiv kemoterapi sig bedst for patienter med de balancerede translokationer eller inversioner, ofte identificeret hos yngre personer. Intermediær prognose blev påvist hos patienter med normal karyotype og dårligst prognose hos ofte ældre patienter med ubalancerede forandringer, primært tab af kromosomerne 5 eller 7 eller varierende dele af disse kromosomers lange arm.

Siden 1990 har molekylærbioologisk kloning af de typiske brudsteder for de balancerede aberrationer ved AML i reglen demonstreret kimært rearrangement mellem 2 forskellige gener på brudstederne. Karakteristisk koder det ene gen for en hæmatopoietisk transkriptionsfactor, der gennem fusionen inaktiveres og hermed resulterer i en dominant hæmning af myeloid differentiering. Hvad angår de ubalancerede kromosomforandringer ved AML er den kritiske betydning af et tab eller gevinst af hundredevis af gener på den ene allel i de fleste tilfælde uafklaret. Som en vigtig undtagelse er tab af

materiale på den korte arm af kromosom 17, der i de fleste tilfælde er kombineret med mutation af p53 genet på det andet, normale kromosom 17. Dette er bl.a. vist i studier fra København. Sådanne tilfælde frembyder i regelen meget komplekse kromosomabnormiteter og er forbundet med en særdeles dårlig prognose. Diagnostisk har den hæmatologiske enhed i Aarhus udviklet den såkaldte ”multiplex – PCR” til rutinemæssig identifikation af de hyppigst forekommende balancerede kromosomforandringer ved AML.

De molekylærbiologiske forandringer hos patienter med AML og normale kromosomforhold var længe en gåde. Forskning indenfor de sidste 10-15 år har imidlertid specielt for denne patientgruppe vist abnormiteter af to typer. Dels såkaldte type I mutationer aktiverende gener der regulerer cellulær proliferation. Det drejer sig om tyrosinkinaser samt gener mere downstream i RAS/RAF – Mek/Erk pathwayen, f.eks. FLT3. Dels såkaldte type II mutationer inaktiverende vigtige hæmatopoietiske transkriptionsfaktorer som f. ex. RUNX1 og resulterende i en defekt differentiering i myelopoiesen. Sjældent ses hos samme patient 2 eller flere mutationer af enten type I eller type II, men derimod ses ofte en kombination af de to slags abnormiteter. Dette tyder stærkt på en Kooperation mellem de to typer genforandringer, og er fra dansk hold beskrevet mere detaljeret i undersøgelser af terapirelateret AML (t-AML) fra Rigshospitalet og de-novo AML fra Aarhus. De molekylærbiologiske abnormiteter har muliggjort meget følsomme analyser for ”minimal restsygdom” i behandlingsforløbet, analyser som nu for fleres vedkommende indgår i den daglige rutine.

Indtil midten af 60erne blev patienter med AML søgt behandlet med antimetabolitter som 6-mercaptopurin og methotrexat, med alkylerende midler og med prednison. Der blev kun sjældent opnået mere end kortvarig, inkomplet hæmatologisk remission. Som led i Finseninstitutets medlemskab af kemoterapigruppen CALGB blev antracyklinderivatet daunorubicin introduceret i Danmark i 1968. Enkeltstof behandling af AML med dette stof resulterede overraskende i 40-50% komplette remissioner, og også cytosin arabinocid tilhørende gruppen af antimetabolitter blev vist som værende meget effektivt, når det blev administreret som kontinuerlig infusion over 5-7-10 døgn eller som ”high dose” terapi. I de følgende år etableredes kombinationsbehandling med daunorubicin og cytosin arabinocid i form af det såkaldte 3+7 regime som ”the golden standard” for behandlingen af AML, ligeledes på basis af meget omfattende studier fra især CALGB, hvori Finseninstitutet deltog. Med dette regime blev det muligt at inducere komplet hæmatologisk remission hos 45 – 55 % af patienter med AML, hvoraf flere blev langtidsoverlevende. Andre cyostatika og kombinationsregimer blev i de følgende år forsøgt. Eksempelvis analyserede et dansk kooperativt fase II studie fra 1984 effekten af aclarubicin, et nyudviklet antracyklinderivat, som enkeltstof ved behandlingsrefraktær AML. Resultatet var så lovende, at der efterfølgende blev iværksat en landsomfattende fase III undersøgelse publiceret i 1991. Aclarubicin + cytosin arabinosid i et 3+7 regime blev her fundet marginalt bedre end det velkendte 3+7 regime med daunorubicin. Dette resulterede dog ikke i en fortrængning af daunorubicin til fordel for aclarubicin på verdensplan.

Sidst i firserne viste kinesiske og siden franske undersøgelser, at all-trans retinoic acid var i stand til at inducere komplet hæmatologisk remission hos patienter med AML af undertypen promyelocyt-leukæmi. Mekanismen var en uddifferentiering med apoptose af den leukæmiske celle. Den molekylærbiologiske forklaring herpå viste sig at være en binding af retinoic acid til receptoren RAR-alfa, en transkriptionsfaktor, som muterer som følge af translokationen t(15:17). Disse erfaringer bragte ny optimisme og fremdrift i udforskningen af mere gen-orienterede behandlingsformer for AML. Også stamcelletransplantation, som omtalt andetsteds i dette skrift, har været medvirkende til en dramatisk forbedring af prognosen for AML.

Ætiologien til AML var tidligere ukendt bortset fra erfaringerne fra ioniserende stråling ved atombombardementerne af Hiroshima og Nagasaki i 1945 og fra enkelttilfælde af ekstensiv røntgeneksposition. Fra 1977-1980 blev opmærksomheden i udlandet såvel som i Danmark i tiltagende grad rettet mod begrebet t-AML. I starten anså man intensiv røntgenterapi administreret til store patientkohorter for at være årsagen til en øget forekomst af t-AML. Nøjere analyse bl. a. på Finseninstitutet viste imidlertid, at intensiv behandling med alkylerende cytostatika var hovedårsagen. t-AML blev de følgende år observeret så hyppigt, at op til 20 % af alle nydiagnosticerede tilfælde af AML i større hæmatologiske centre verden over var terapirelaterede. Der blev observeret en mere end 100 gange øget risiko for AML hos cancerpatienter behandlet med alkylerende midler sammenlignet med risikoen for AML i normalbefolkningen. Der blev iagttaget et dosis-response fænomen med en risiko for t-AML stigende proportionalt med den kumulative dosis af indgivet cytostatikum og stigende eksponentielt med patientens alder. De fleste patienter med denne type t-AML blev vist at debutere som terapirelateret myelodysplasi (t-MDS) med ubalancerede kromosomaberrationer, hyppigst defekter af den lange arm på kromosomerne 5 og 7.

Efter arbejder fra Chicago, Memphis og Rigshospitalet 1986 – 1990 rettede interessen sig i stigende grad mod en mulig leukæmogen effekt også af topoisomerase II hæmmere som epipodofyllotoksiner, antracykliner og mitoxantron. Behandling med disse stoffer viste sig at resultere i en markant øget risiko for t-AML. Denne form for t-AML blev ofte diagnosticeret hos yngre personer debuterende med fulminant leukæmi. Kromosomalt frembød sådanne patienter typisk en af de balancerede translokationer eller inversioner karakteristiske for de-novo AML. Undersøgelserne gav herved et indblik i, hvorledes balancerede kromosomaberrationer kan opstå: som illegitime rekombinationer af topoisomerase II - inducerede dobbeltstrengbrud af DNA på 2 forskellige kromosomer. For den 3. cytogenetiske undergruppe af patienter med t-AML, patienter med en normal karyotype, er det hidtil ikke lykkedes at finde nogen specifik eksposition som ansvarlig for sygdommens opståen. En sikker leukæmogen effekt af andre grupper af cytostatika end alkylerende midler og topoisomerase II – hæmmere er ikke påvist.

Myelodysplasi (MDS)

Omfatter en heterogen gruppe myeloproliferative sygdomme med et stærkt varierende potentiale for transformation til AML. Sammenlignet med AML er sygdomsbilledet her præget af insufficient hæmatopoiese og apoptose med delvist bevaret differentiering i myelopoiesen. Det brogede cytologiske billede har ført til flere klassifikationer, herunder FAB klassifikationen fra 1982 og WHO klassifikationen fra 1999, udviklet parallelt med klassifikationerne af AML. Generelt viste procenten af myeloblaster i knoglemarven sig som den afgørende prognostiske faktor for transformation til AML og for overlevelse ved de forskellige undertyper af MDS. Cytogenetisk påvistes hos ca. 40% af patienterne klonale kromosomabnormiteter i knoglemarven. Det drejede sig primært om ubalancerede forandringer af samme type som ved AML. Kromosomabnormiteterne viste sig at udgøre en anden væsentlig og uafhængig prognostisk factor ved MDS. Som ved AML er de kritiske molekylærbiologiske forandringer bag de ubalancerede kromosomabnormiteter ved MDS i de fleste tilfælde uafklarede. Udover kromosomforandringer er der ved MDS ofte påviselige punktmutationer af gener henhørende under klasse I eller klasse II som ved AML. Også disse forandringer har i nogle tilfælde prognostisk betydning. Endelig har epigenetiske fænomener som metylering af gener af betydning i hæmatopoiesen vist sig at være et interessant og vigtigt fænomen ved MDS. Flere danske publikationer har beskæftiget sig hermed. Det er i forlængelse heraf vist, at nogle patienter med MDS responderer favorabelt på demetylerende terapi. Tidligere var der udover ren symptomatisk behandling kun beskedne fremskridt i

terapien af MDS. Først allogene stamcelletransplantation og siden lenalidomid administreret til patienter med deletion af den lange arm af kromosom 5 har nu i nogen grad ændret dette billede.

Kronisk myeloid leukæmi (CML)

Karakteriseret af Philadelphia-kromosomet er CML nok den myeloproliferative sygdom, for hvilken der er sket de største fremskridt, hvad angår en klarlæggelse af sygdommens patogenese og terapi. Den balancerede translokation t(9;22)(q34;q11) resulterer i en fusion af BCR genet på kromosom 22 med ABL genet på kromosom 9. Resultatet er en aktivering af ABL der koder for en tyrosinkinase. Aktiveringen medfører øget cellulær proliferation. Fusionsgenet kan detekteres med PCR teknik, hvilket tillader diagnosticering og efterfølgende monitorering af behandlingen gennem målinger af ”minimal restsygdom”, foruden tidligt at kunne varsko om et begyndende recidiv. Sådanne målinger har længe været rutine på alle danske hæmatologiske afdelinger.

Behandlingen af CML var tidligere rent symptomatisk med anvendelse af alkylerende cytostatika eller hydroxyurea. Dette medførte ikke remission eller udsættelse af tidspunktet for transformation til AML og forbedrede hermed ikke overlevelsen. Siden introduceredes terapi med alfa-interferon. Først behandling med allogene stamcelletransplantation og siden behandling med tyrosinkinasehæmmeren imatinib og analoge forbindelser skulle vise sig at have stort terapeutisk potentiale med reduktion eller elimination af CML-transkriptet og hindring af transformationen til AML. Behandling med tyrosinkinaseinhibitorer er nu primærbehandling ved CML, og med 10 års erfaring udvikler få resistens, og ved elimination af CML-transkriptet nærmer resultatet sig kurativ behandling.

Polycytæmia vera (PV), primær myelofibrose (MF) og essentiel trombocytose (ET)

Er nært beslægtede myeloproliferative sygdomme, for hvilke der nu i mange tilfælde er påvist en fælles genetisk abnormitet. Herudover er der i tiltagende grad demonstreret et betydeligt behov for tidlig aktiv behandling specielt af PV og ET for at undgå ofte invaliderende trombosetilfælde.

Patogenetisk er en aktiverende mutation af genet for Janus kinasen JAK2 påvist hos 90 - 95 % af patienter med PV, 50 % af patienter med MF og 50 % af patienter med ET. I tillæg hertil er der hos 15 % af patienter med ET påvist en aktiverende mutation i genet for trombopoietin-receptoren. Disse fund må på sigt give store muligheder for udvikling af en gen-rettet terapi i lighed med tyrosinkinasehæmning ved CML.

Hos patienter med PV og ET var behandlingen tidligere et alkylerende middel eller hydroxyurea, ved PV venesection. Flere undersøgelser, specielt et omfattende arbejde fra polycytæmia vera studiegruppen i 1979, har fastslået, at langtidsbehandling med alkylerende midler af patienter med PV medfører en meget stor risiko for t-AML. Derimod er en tilsvarende risiko ikke med sikkerhed påvist for hydroxyurea. Den høje risiko for t-AML ved behandling af PV med alkylerende midler skal ses i en interessant modsætning til CML, hvor alkylerende cytostatika aldrig med sikkerhed er vist at disponere til leukæmisk transformation. Udover venesection ved PV og acetylsalicylsyre, warfarin eller clopidogrel til hæmning af tromboseberedskabet ved ET, har behandlingen med alfa-interferon og senest anagrelid vist sig effektive ved PV og ET.

Hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Allogen stamcelletransplantation

Allerede i slutningen af 1950'erne forsøgte Thomas og medarbejdere i Seattle og Mathé's gruppe i Paris allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (knoglemarvstransplantation) til patienter med henholdsvis leukæmi og akut strålingssyndrom, men transplantationerne mislykkedes, især fordi man manglede den nødvendige indsigt i vævstypernes betydning.

Det var opdagelsen af de humane vævstyper (HLA) og erkendelsen af vigtigheden af vævs-typeforlidelighed samt forbedring af den understøttende behandling bl.a. med bredspektrede antibiotika og trombocyttransfusioner, der skabte grundlaget for den nuværende udvikling. De første centre, der gennemførte knoglemarvstransplantation efter disse principper var Leiden (1968), Minnesota (1968) og Seattle (1969). Det drejede sig om patienter med henholdsvis svær aplastisk anæmi, medfødt immundefekt og leukæmi.

Den første stamcelletransplantation i Danmark blev udført i 1971 af Viggo Fabers gruppe på Epidemiafdelingen på Blegdamshospitalet i samarbejde med Vævstypelaboratoriet på Rigshospitalet. Baggrunden for at initiativet udgik herfra, var Fabers særlige interesse for børn med svær medfødt immundefekt (SCID). Disse patienter havde på grund af deres immundefekt nedsat risiko for at afstøde den transplanterede marv, hvilket gjorde forudgående immunsuppressiv behandling (konditionering) mindre påkrævet. Den første patient afstødte den transplanterede marv og døde, men den næste patient gennemgik samme år en vellykket transplantation og lever fortsat. Epidemiafdelingen blev i 1975 overflyttet til Rigshospitalet.

Indtil 1980 var der blot foretaget 9 transplantationer i Danmark (3 patienter med immundefekter, 4 patienter med svær aplastisk anæmi og 2 patienter med MDS eller begyndende AML). Lovende internationale resultater samt pres fra især pædiatriske afdelinger medførte imidlertid, at der blev henvist et stigende antal patienter med maligne hæmatologiske sygdomme, især akut leukæmi.

DHS nedsatte på denne baggrund i foråret 1980 et udvalg med henblik på at få afklaret spørgsmål vedrørende indikationer, behov og fremtidig placering af stamcelletransplantation i Danmark. Lægerådet på Rigshospitalet nedsatte samme år et udvalg med samme opgave. Dette udvalg skulle desuden tage de givne økonomiske rammer og ressourcemuligheder i betragtning. Spørgsmålet om indikation og behov gav anledning til flere diskussioner, men udvalgene kunne afslutte arbejdet i første halvdel af 1981, og konklusionen blev, at stamcelletransplantation burde kunne udføres i Danmark. Opgaven blev anset for at være en landsfunktion, der indtil videre skulle være placeret på Epidemiafdelingen. Behovet for transplantationer skønnedes at være 17 – 25 patienter om året inden for de næste 2 år. Betænkningen fra Dansk Hæmatologisk Selskabs udvalg blev godkendt af Selskabets bestyrelse 7. maj 1981 og kort efter, sammen med ovennævnte indstilling fra Rigshospitalets lægeråd, taget til efterretning i Rigshospitalets direktion og bestyrelse, i Sundhedsstyrelsen og i Undervisningsministeriet, hvilket betød, at vejen var banet for tilførsel af nødvendige resurser til udvidelse af transplantationsafsnittet.

Sundhedsstyrelsen ønskede, at tilladelsen til den fortsatte transplantationsaktivitet blev begrænset til en prøvetid på 2 år, hvorefter aktiviteten skulle vurderes påny. Der blev derfor i januar 1984 i en rapport fra lægerådets transplantationsudvalg redegjort for de resultater, der var opnået i denne prøveperiode. Det fremtidige behov blev i denne rapport skønnet til 33 transplantationer pr. år. Lægerådet støttede, at transplantationsaktiviteten skulle fortsætte, og at kapaciteten skulle øges, så den dækkede det nævnte behov. Lægerådets transplantationsudvalg fortsatte som et visitationsudvalg, der mødtes

ca. en gang om måneden. Ved siden af lægerådets udvalg nedsatte DHS i 1982 et nyt udvalg, der udarbejdede overordnede faglige anbefalinger for stamcelletransplantation i Danmark, herunder især vedrørende indikationer. Det første udvalg på i alt seks medlemmer havde Mogens Mørk Hansen som formand. Udvalget har eksisteret lige siden med forskellig sammensætning, men altid med repræsentation af både voksen-hæmatologer og pædiatere fra hele landet, og har haft stor betydning for en overordnet national konsensus trods uenighed vedrørende enkeltheder.

I 1982 fik transplantationsenheden på epidemiafdelingen normeret en 1. reservelægestilling. Stillingen blev besat med en hæmatolog (Niels Jacobsen), som i 1987 fortsatte i en nyoprettet overlægestilling samme sted. I december 1989 flyttede enheden til Rigshospitalets sydfløj sammen med den nydannede medicinsk-hæmatologiske afdeling L med Nis I. Nissen som chef. Lægerådets transplantationsudvalg blev samtidig opløst og erstattet af et visitationsudvalg bestående af læger fra afdeling L suppleret med læger fra børneafdeling og blodbank.

Pædiatriske transplantationer udgjorde en integreret del af transplantationsafsnittets funktion indtil omkring år 2000, hvorefter funktionen gradvist blev overtaget af pædiatrisk afdeling på Rigshospitalet. Der er stadig et tæt samarbejde mellem de to afdelinger.

Det blev som nævnt tidligt erkendt, at vævstypeidentitet var afgørende for transplantationsresultatet. En fjerdedel af alle helsøskendepar er genetisk identiske med hensyn til vævstyper. Sandsynligheden for at finde en egnet søskendedonor til en patient, der kun har en søskende, er således kun 25 procent. Det blev derfor hurtigt klart, at det var nødvendigt at søge andre donormuligheder. Allerede i 1971 anvendte man med held en familiedonor, der var identisk med patienten på HLA-DR (bestemt med "mixed leukocyte culture", MLC), men forskellig med hensyn til klasse I HLA antigener. Man fortsatte forsøgene med delvis HLA-forligelige haploidentiske familiedonorer, typisk med en af forældrene som donor. Resultaterne var acceptable til pædiatriske patienter, men der var svære komplikationer hos de voksne. Fra midten af 1980'erne blev der i udlandet etableret donorkorps bestående af donorer, der accepterede at give knoglemarv til ubeslægtede patienter. Det blev muligt at søge efter HLA forligelig donor i disse registre, men HLA-typningen var alene baseret på serologisk teknik kombineret med MLC-undersøgelse, et undersøgelsesrepertoire der senere viste sig helt utilstrækkeligt. I Danmark blev den første transplantation med ubeslægtet donor gennemført i 1987. Det var først, da man i løbet af 1990'erne kunne bestemme HLA-typer ved hjælp af DNA-teknologi, at det blev muligt at identificere den optimale donor til en patient. Resultaterne med ubeslægtet donor er nu tilsyneladende ligeså gode som de resultater, der opnås med HLA-identisk søskendedonor. Samtidig har donorregistrene gjort det muligt at finde egnet donor til hovedparten af de patienter, hvor der er indikation for transplantation.

Navlesnorsblod er en alternativ stamcellekilde, der kan anvendes til transplantation. I Danmark blev navlesnorsblod første gang anvendt til pædiatriske patienter i 1998. I 2010 er der påbegyndt en protokol til transplantation af navlesnorsstamceller fra ubeslægtede donorer til voksne patienter.

En anden stamcellekilde er perifert blod fra donorer, der forinden er behandlet med vækstfaktor. Det er endnu uvist, om denne stamcellekilde indebærer en fordel for patienten i sammenligning med stamceller fra knoglemarv. Den første allogene stamcelletransplantation med stamceller fra perifert blod fandt herhjemme sted i 1996.

Non-myeloablative stamcelletransplantation

I 2000 udførtes med Lars Vindeløv som faglig ansvarlig den første såkaldt non-myeloablative stamcelletransplantation eller "mini-KMT" herhjemme, hvor konditionering med helkropsbestråling og kemoterapi før transplantationen gennemføres med reduceret intensitet. I stedet fjernes patientens egen

knoglemarv inklusiv eventuelle maligne celler ved en immunologisk reaktion medieret af transplanterede immunkompetente donorceller ("graft versus leukaemia"). Denne behandling har færre konditioneringsrelaterede bivirkninger og kan derfor også benyttes til lidt ældre patienter. "Mini-KMT" er siden 2009 også indført på hæmatologisk afdeling på Aarhus Universitetshospital. Der er i perioden 2000-2010 i alt behandlet 325 patienter med "mini-KMT" i Danmark, heraf 35 i Aarhus.

Tabel 1 og 2 giver en oversigt over antallet af patienter behandlet med allogent stamcelletransplantation i Danmark, fordelt på donorrelation og diagnoser. Tabel 1 illustrerer den øgede anvendelse af ubeslægtede donorer, der næsten helt har erstattet alternative familiedonorer. Tabel 2 viser, hvorledes bl.a. indikationerne CLL og malignt lymfom forekommer hyppigere efter indførelsen af "mini-KMT". Endvidere transplanteres meget færre patienter med CML, efter at den alternative behandling med tyrosinkinasehæmmende medicin blev etableret kort før årtusindskiftet.

Tabel 1. Antal allogent transplanterede patienter fordelt på donorrelation.

Periode	HLA-identisk søskende	Anden beslægtet	Ubeslægtet
1971-1980	8	3	0
1981-1990	153	55	22
1991-2000	221	47	157
2001-2010	333*	9	445**

*Heraf er 14 patienter transplanteret på Aarhus Universitetshospital

** Heraf er 21 patienter transplanteret på Aarhus Universitetshospital

Tabel 2. Antal allogent transplanterede patienter fordelt på diagnoser

Periode	Medfødt immundefekt	Svær aplastisk anæmi	Akut leukæmi	Kronisk myeloid leukæmi	Kronisk lymfatisk leukæmi	Malignt lymfom	Andre diagnoser	I alt i perioden
1971-1980	3	5	1	0	0	0	2	11
1981-1990	5	14	107	26	0	7	71	230
1991-2000	11	19	188	111	4	18	74	425
2001-2010	23	40	367	36	56	86	179	787

Gruppen "Andre diagnoser" udgøres især af MDS. I enkelte tilfælde har en patient modtaget flere allogene transplantationer. I disse tilfælde refererer tallene i tabel 1 og 2 til den første af disse transplantationer

Autolog stamcelletransplantation

Blev første gang i Danmark gennemført på epidemiafdelingen i 1986 på en patient med Burkitts lymfom og kort efter til patienter på hæmatologisk afd. A, RH og medicinsk-hæmatologisk afdeling, Finsseninstituttet. Behandlingen blev etableret som et egentligt behandlingstilbud ved de hæmatologiske afdelinger på Aarhus Amtssygehus og Københavns Amtssygehus i Gentofte i 1988-1989 og udføres nu på alle danske hæmatologiske centre. Sideløbende hermed foregik en udvikling vedr. karakteristik, mobilisering og anvendelse af perifere stamceller. Der blev i perioden 2001-2010 behandlet i alt 1924 patienter med autolog stamcelletransplantationer i Danmark. Hovedindikationerne har været myelomatose og visse maligne lymfomer. Det nævnte tal inkluderer enkelte patienter med ikke hæmatologiske maligne sygdomme, især neuroblastom hos børn, og en enkelt patient med autoimmun sygdom.

Hæmatologi som lægevidenskabeligt speciale i Danmark

Specialets oprettelse

Differentiering af lægelige funktioner tog for alvor sin begyndelse i starten af det 20. århundrede og har i Danmark i de store linier - bestemt af de lægevidenskabelige fremskridt - fulgt udviklingen i den øvrige vestlige verden.

De første skridt i specialiseringen skete ustyret, men i 1915 oprettede Den Almindelige Danske Lægeforening et specialistudvalg, som i 1918 opstillede den første liste over 15 anerkendte specialer, herunder intern medicin. I den forbindelse fik i alt ca. 400 danske læger specialistanerkendelse, hvoraf en brugte betegnelsen speciallæge i blodsygdomme (Einar Meulengracht). Anerkendelse skete på grundlag af dokumenterede erfaringer, idet der på det tidspunkt ikke var formelle uddannelseskra-
v.

Med lægeloven af 14. marts 1934, som trådte i kraft 1. januar 1935, oprettedes Sundhedsstyrelsens Specialistnævn. Speciallægeområdet overgik herved fra professionelt til offentligt regi. Specialistnævnet havde samme størrelse og sammensætning som lægeforeningens specialistudvalg med i alt 7 lægelige medlemmer, udpeget efter indstilling fra det lægevidenskabelige fakultet og lægeforeningen; indenrigsministeren udpegede formanden. Først i 1977 tilkom medlemmer udpeget af sundhedsmyndighederne (Indenrigsministeriet/Sundhedsministeriet, Sundhedsstyrelsen, Amtsrådsforeningen, Københavns Kommunes hospitalsvæsen), men den oprindelige model med 7 lægelige medlemmer bibeholdtes i nævnets udvalg for uddannelsesbedømmelse. Speciallægeanerkendelse i intern medicin blev i de næste årtier i stigende grad suppleret med tillægsbetegnelse for en eller ofte flere delfunktioner, som f.eks. ”særligt i blodsygdomme”, men der var ikke formelle uddannelseskra-
v herfor.

Op gennem 1960'erne blev der i takt med den markante faglige udvikling udtrykt en stigende bekymring for, at uddifferentieringen i form af nye specialer skulle føre til atomisering af de lægelige funktioner med negativ indvirkning på sygehusvæsenets organisation og uddannelsens kvalitet. Situationen blev analyseret af den 1. Speciallægekommission (1973-77), resulterende i forslag om en omfattende reform af speciallægeområdet. Det intern medicinske fagområde skulle opdeles i grundspecialet intern medicin og en række grenspecialer, herunder hæmatologi. Dansk Hæmatologisk Selskab (DHS) var direkte og indirekte via Dansk Selskab for Intern Medicin involveret i denne planlægning.

Af politiske grunde kunne denne model først indføres med speciallægeordningen af 1983. Den minimale uddannelseslængde i hæmatologi blev sat til 6½ år, omfattende 36 måneders intern medicinsk grunduddannelse, heraf 24 måneder i uddannelsesstilling ved landsdelssygehus, 6 måneders laboratorieuddannelse (fælles for intern medicin) samt 36 måneders ansættelse ved to grenspecialiserede hæmatologiske afdelinger, heraf 24 måneder som 1. reservelæge.

Specialistnævnet gennemførte 1982-83 i samarbejde med de to tilforordnede, udpeget efter indstilling fra DHS, en overgangsordning, og med et slag fik det danske sundhedsvæsen et stort antal speciallæger i hæmatologi. Det skete i erkendelse af, at der længe før indførelsen af formelle uddannelseskra-
v var læger, der ikke blot i videnskabelig henseende men også med hensyn til klinisk kompetence måtte opfattes som hæmatologer. Det ændrede selvsagt ikke den kliniske hverdag her og nu, men øgede vel fagets selvrespekt og betød utvivlsomt en politisk styrke for DHS.

I 1990 blev kravene til laboratorieuddannelse ændret. Uddannelsen skulle nu være specialeorienteret, men kunne, foruden ved laboratorieafdeling, foregå ved ansættelse i klinisk hæmatologisk afdeling med tilknyttet laboratoriefunktion.

Denne ordning fortsatte frem til 2004, hvor en ny reform af speciallægeuddannelserne blev gennemført på grundlag af anbefalinger fra den 2. Speciallægekommission, som afgav sin betænkning i 2000. Grundspecialet intern medicin blev ophævet og erstattet af en række selvstændige intern medicinske dobbeltspecialer, herunder intern medicin: hæmatologi.

Strukturen i uddannelsesforløbet i hæmatologi blev ændret ved en opdeling i en fælles intern medicinsk introduktionsfase på 1 år efterfulgt af en 5-årig hoveduddannelse, bestående af 2 års intern medicin og 1 år på afdeling med decentraliseret hæmatologisk funktion efterfulgt af 2 år på hæmatologisk landsdelsafdeling. De tre uddannelsesregioner (Region Øst, Region Nord og Region Syd) har på lidt forskellig vis måttet modificere ansættelsesforløbet afhængig af den enkelte regions aktuelle sygehusstruktur. Uddannelsen er tilrettelagt i blokke (i øjeblikket 5 i Region Øst, 3 i Region Nord og 2 i Region Syd) med en gennemsnitlig produktion af ca. 2 speciallæger i hæmatologi per år. Hertil kommer teoretiske kurser, hvoraf 6 obligatoriske i hæmatologi. Det har med den nye ordning været intentionen, at uddannelsen skal styres af kompetencemåling i forhold til specialets målbeskrivelse; af hensyn til internationale samarbejdsaftaler (EU; EØS) har man dog opretholdt et samlet tidskrav på minimum 6 år.

I Danmark udviklede hæmatologien sig som en grenfunktion af intern medicin, mens faget i nogle lande er knyttet til onkologien. Den 1. Speciallægekommission analyserede det hæmatologiske fagområdes relationer til specialet terapeutisk radiologi, som senere fik betegnelsen onkologi, og til ekspertområdet medicinsk onkologi. Sidstnævnte forsøgte gennem flere år at opnå anerkendelse som speciale, bl.a. ved at henvise til et slægtskab med hæmatologi. Specialistnævnet fastholdt imidlertid, at der kun skulle være et onkologisk speciale i Danmark, og pegede på det betænkkelige i at oprette et speciale baseret på en bestemt behandlingsmodalitet, idet der samtidig henvistes til, at specialet hæmatologi også omfatter benigne sygdomme.

Kærnen i speciallægeuddannelsen var oprindeligt den praktisk kliniske uddannelse, og først med 2004 ordningen indførtes som nævnt krav om supplerende, specialespecifik teoretisk uddannelse. Der havde dog i mange år været et teoretisk kursusprogram i faget, idet Dansk Selskab for Intern Medicin kursusledelse fra ca. 1970 arrangerede et årligt kursus i hæmatologi for uddannelsessøgende i intern medicin. Fra 1980 blev dette erstattet af et tværfagligt ugekursus i hæmatologi for uddannelsessøgende i intern medicin, klinisk immunologi, klinisk kemi, onkologi, patologisk anatomi og pædiatri, arrangeret af Sundhedsstyrelsen og Specialistnævnet. Målet var ikke blot en rationaliseringsgevinst, men også at fremme gensidig forståelse blandt forskellige specialister, der i praksis arbejder tæt sammen. Pædiaterne faldt aldrig rigtig til og trak sig efter nogle år ud af ordningen, som i øvrigt fortsatte med 1-2 kurser årligt indtil den nye speciallægeuddannelse af 2004 trådte i kraft.

Samlet er det uddannelsesmæssige grundlag for danske hæmatologer blevet styrket med den formelle anerkendelse af specialet, men den seneste ordning og kravet om relativt tidligt specialevalg har formentlig betydet, at rekruttering til faget i mindre grad sker på grundlag af dokumenteret videnskabelig interesse. På den anden side har den nye uddannelsesmodel for de intern medicinske fag efter manges mening svækket kvaliteten af uddannelsen i moderspecialet intern medicin i det danske sundhedsvæsen ved at favorisere et for tidligt engagement i grenspecialerne med heraf følgende risiko for et højtspecialiseret tunnelsyn som slutresultat. Ordningen har også skabt visse tilpasningsproblemer til det europæiske arbejdsmarked og er endnu ikke korrekt beskrevet i EU's lægedirektiv.

Specialebegrebet er inden for det sidste årti igen kommet under pres, men nu i erkendelse af behovet for højere differentiering. Den hastige faglige udvikling har nødvendiggjort en fokusering på enkeltområder inden for faget (f.eks. malignt lymfom) ved arbejdstilrettelæggelsen i de hæmatologiske afdelinger, et forhold der forstærkes af sygehusvæsenets bestræbelser på effektivitet i de gennemførte patientforløb. Medvirkende til denne udvikling har også været et ønske om opnåelse af højere kvalitet

i det kliniske arbejde gennem etablering af ekspert-teams omfattende hæmatolog, hæmato-patolog, billeddiagnostiker og onkolog (radioterapeut). Foreløbig søger man uddannelsesmæssigt at holde sammen på faget ved at indbygge subspecialer-orienterede rotationsordninger i de enkelte uddannelsesafdelinger, men på længere sigt vil det være en nærliggende konsekvens af denne udvikling, at den fælles speciallægeuddannelse ophæves til fordel for en individualiseret ekspertuddannelse i snævrere fagområder, hvilket det danske videreuddannelsessystem giver mulighed for.

Historien om de danske hæmatologiske afdelinger

Her beskrives hvordan de danske hæmatologiske afdelinger opstod, spredte sig over hele landet for igen, hovedsageligt funktionelt, men også delvis geografisk, at samles igen.

Hæmatologi som selvstændigt fag

Som andre intern medicinske grenspecialer udviklede hæmatologien sig fra moderspecialiet intern medicin i et forløb, som har betydet, at der nu kun eksisterer dobbeltspecialer og ikke moderspecialiet intern medicin som selvstændigt fag. Udviklingen af hæmatologien i Danmark har været præget af flere samspillende faktorer: pionerånd hos enkeltpersoner, den videnskabelige og faglige udvikling, specialudviklingen generelt og den administrative strukturændring i Danmark. Alt dette under indflydelse af "tidsånden", ikke mindst den 68-inspirerede antiautoritære/antielitære indstilling, som i mange år prægede diskussionen om strukturen af hæmatologien i Danmark, en indstilling som i det 21. århundredes begyndelse blev afløst af en tydelig modsatrettet tendens med mere centralistisk/elitær indstilling.

Mens udviklingen fra intern medicinsk afdeling til rent grenspecialiseret hæmatologisk afdeling skete parallelt med udviklingen af de øvrige intern medicinske grenspecialer, var der ikke nogen naturlig udvikling, der definerede hæmatologien som et selvstændigt speciale i forhold til onkologien. Mange steder i udlandet findes der onkologisk-hæmatologiske afdelinger, og i visse dele af Danmark blev hæmatologien faktisk i mange år helt (Odense) eller delvist (Aarhus, Aalborg især hvad angår lymfomer) varetaget på onkologiske afdelinger. Især omkring den 1. speciallægekommisions arbejde og ved den efterfølgende fastlæggelse af specialer og subspecialer i 1980'erne var der kræfter blandt onkologer, der arbejdede for en inkorporering af hæmatologi i et onkologisk speciale. Når det ikke skete, skyldtes det flere forhold: ca. 1/3 af de hæmatologiske patienter har ikke-maligne sygdomme, hæmatologisk diagnostik kræver betydelig specialviden, og hæmatologiske patienter er ofte i deres forløb præget af svær sygdom, der involverer flere organsystemer, hvilket bedst varetages af læger med solid intern medicinsk forankring. Der er nu alle steder udviklet et fint samarbejde mellem hæmatologer og onkologer, især hvad angår stråleterapien.

Indtil 1989 var pædiatere med hæmatologisk interesse repræsenteret i bestyrelsen i DHS, og der var et vist samarbejde om de teoretiske kurser. Allerede i 1970'erne skete der imidlertid en tiltagende bevægelse hen imod et uafhængigt hæmatologisk-onkologisk pædiatrisk speciale. Det er vel uden tvivl hensigtsmæssigt at børn med hæmatologiske sygdomme bliver behandlet på (få) pædiatriske afdelinger. Der synes i de senere år igen at være en spæd udvikling af et naturligt klinisk videnskabeligt fællesskab mellem de to fag.

Hæmatologiske afdelinger i Danmark: Centerafdelinger

København. Hæmatologi i moderne forstand som videnskabelig og organisatorisk enhed havde sin oprindelse i 1950'erne og 1960'erne på medicinsk afd. A, Rigshospitalet, som også var moderafdeling for flere andre grenspecialer i København. Hæmatologien blev udviklet af Aage Videbæk, som i 1962 flyttede til Københavns Amts Sygehus i Gentofte, hvor hæmatologien blev etableret på medicinsk afdeling C, som flere år senere fik betegnelsen medicinsk-hæmatologisk afdeling C.

Hæmatologien på Rigshospitalet blev videreudviklet af Sven-Aage Killmann, som på det tidspunkt var kommet hjem fra et flerårigt studieophold i USA.

I 1965 blev Nis Nissen overlæge på medicinsk afdeling, Finseninstitutet og etablerede i løbet af få år en ren hæmatologisk afdeling.

Endelig oprettedes efter en start på medicinsk afdeling C, Bispebjerg Hospital en hæmatologisk afdeling på Hvidovre Hospital i 1975 med Aage Drivsholm som overlæge. Denne afdeling indgik som en del af den store medicinske blok på Hvidovre Hospital.

Omkring tidspunktet for dannelsen af Dansk Hæmatologisk Selskab var situationen i københavnsområdet altså, at der var fire hæmatologiske afdelinger, der som en væsentlig del af deres funktion også varetog alment intern medicinske opgaver. Dette beroede i høj grad på enkeltpersoners interesse og dynamik, men skyldtes også i høj grad at der i hovedstadsområdet var flere selvstændige administrative enheder: Staten (Rigshospitalet og Finseninstitutet), Københavns kommune (Hvidovre) og Københavns amt (Gentofte).

I 1980'erne opstod der imidlertid en faglig erkendelse af, at en struktur med fire forskellige afdelinger integreret i intern medicin ikke var hensigtsmæssig, og selvom de administrative systemer endnu i en periode ikke var samlet, blev beslutningen, at der fremtidigt kun skulle være 2 rent grenspecialiserede hæmatologiske afdelinger i København. Dette blev i 1989 effektueret ved at afdelingen på Finseninstitutet og knoglemarvstransplantationsafsnittet på epidemiafdelingen, Rigshospitalet blev smeltet sammen med hæmatologien på afdeling A, Rigshospitalet til den nu rent grenspecialiserede hæmatologiske afd. L; ved at afdelingen på Hvidovre i 1990 blev overflyttet til samme afdeling; og ved at den medicinsk-hæmatologiske afdeling i Gentofte i 1992 blev overflyttet til Herlev som en ren hæmatologisk afdeling L.

Først med kommunalreformen i 2005 blev sygehusene i københavnsområdet integreret som en administrativ enhed under navnet Region Hovedstaden. Dette førte til en yderligere centralisering, da den hæmatologiske funktion i Hillerød blev overflyttet til medicinsk-hæmatologisk afd. L, Herlev.

Aarhus: Hæmatologien i Aarhus blev udviklet på medicinsk-hæmatologisk afdeling II, Aarhus Amtssygehus, hvor Poul Bastrup Madsen blev overlæge i 1968. Derudover blev især patienter med lymfomer varetaget på Radiumstationen (onkologisk afdeling), hvor Kaj Bjørn Jensen var overlæge. Det blev senere besluttet, at alle hæmatologiske patienter skulle varetages på en grenspecialiseret hæmatologisk afd. R, Aarhus Amtssygehus, senere som en del af Aarhus Universitetshospital.

Aalborg: Hæmatologien i Aalborg begyndte på medicinsk-hæmatologisk afdeling B ved Mogens Krogh Jensens ansættelse som overlæge i 1973. Fra 1980 også funktion med udredning af hæmostaseproblemer. I en periode blev behandlingen af lymfopatienter varetaget både på hæmatologisk og onkologisk afdeling, men overgik i 2001 til den nu rent grenspecialiserede hæmatologiske afdeling.

Odense: I modsætning til udviklingen på de øvrige centre udvikledes hæmatologien på onkologisk afdeling, hvor overlæge Hans Brincker (onkolog) varetog de hæmatologiske patienter, i begyndelsen

som en del af onkologisk afdeling, fra 1982 som onkologisk-hæmatologisk afd R og fra 2003 som selvstændig, grenspecialiseret hæmatologisk afdeling X

Decentrale afdelinger

I løbet af 1980'erne og 1990'erne blev der oprettet hæmatologiske afsnit/afdelinger, oftest som led i en større intern medicinsk afdeling, flere forskellige steder i landet: Hillerød, Roskilde, Næstved, Haderslev, Esbjerg, Vejle, Viborg og Holstebro.

Baggrunden for oprettelsen af disse afdelinger var både faglig og især administrativ/økonomisk. Den faglige begrundelse var, at den interne medicin i denne periode blev stedse mere grenspecialiseret, således at det ikke kunne forventes, at almen intern medicinere fagligt forsvarligt kunne varetage hæmatologisk diagnostik og behandling. For at opretholde tilfredsstillende varetagelse af hæmatologien på de mange store intern medicinske afdelinger udenfor de 5 centre måtte der nødvendigvis indgå hæmatologiske speciallæger i stabene på disse afdelinger. Samtidig var der uddannet et ret stort antal hæmatologiske speciallæger, således at det var muligt at besætte mange stillinger udenfor centrene med hæmatologisk kyndige læger.

I høj grad medvirkende til denne spredning af specialet var økonomisk/administrative grunde, idet sygehusvæsenet i Danmark var organiseret i 17 selvstændige administrative enheder (14 amter, Københavns Kommune, Frederiksberg Kommune samt Staten). Der var en økonomisk tilskyndelse til at "trække egne patienter hjem" og derved undgå at betale for behandlingen udenamts på centrene. I denne periode var der også en relativ svag central styring af sygehusvæsenet i Danmark, hvor den væsentligste planlægning (bortset fra en ret stærk styring af specialedefinitionerne) foregik i amterne, uden at hverken Indenrigsministeriet/Sundhedsministeriet eller Sundhedsstyrelsen udøvede meget andet end rådgivning og uden at vise væsentlig evne og vilje til indblanding. Dette skulle først fra omkring 2005 ændre sig betydeligt.

DHS mellem centralister og decentralister

Omkring 1990 og i i et par år derefter blev diskussionen mellem hæmatologer på de 5 centerafdelinger på den ene side og hæmatologer på de efterhånden ganske mange "decentrale" afdelinger på den anden side meget intens, i perioder ganske ophedet. Der blev holdt møder udenfor DHS alene blandt de "decentrale" hæmatologer, og fra centrene blev der udsendt erklæringer, der argumenterede for en centralisering af hæmatologien til maksimalt fem centre i Danmark.

"Centralisternes" argumentation tog deres udgangspunkt i, at et speciale med kun ca. 2000 nye patienter pr. år bedst kunne varetages på 5 centre, at diagnostikken blev stedse mere sofistikeret og behandlingen mere intensiv og kompliceret. Dette kunne bedst varetages gennem velbemandede centre, der også ville kunne stå for en vis subspecialisering med specialkyndige indenfor de store sygdomsgrupper. Den videnskabelige udvikling ville have gavn af en samling af resurserne. Endelig kunne man også bedst på denne måde opretholde kontakten til onkologien, som varetog stråleterapien af hæmatologiske patienter.

De "decentrale" hæmatologer fremførte, at det var nødvendigt med hæmatologiske speciallæger for at opretholde hæmatologisk ekspertise på de store intern medicinske afdelinger, at mange patienter med kroniske hæmatologiske lidelser med fordel kunne varetages lokalt frem for at blive tilset af en reservelæge efter rejser på 4-5 timer til et center, og at centerpatienter alligevel blev indlagt på lokal-sygehuse i mange tilfælde, f.eks. ved febrile komplikationer til kemoterapi eller i terminalfasen.

Bestyrelsen i DHS prøvede at holde sammen på selskabet ved at foreslå, at nye hæmatologiske patienter primært burde diagnosticeres på et center, men at der fortsat skulle bestå decentrale afdelinger som led i en intern medicinsk blok; disse skulle indgå i et tæt forpligtende samarbejde med et center. DHS så på et tidspunkt ud til at splittes herpå, men spørgsmålet fandt en rimelig afslutning ved, at både centralister og decentralister tilsluttede sig bestyrelsens forslag.

Den endelige (?) struktur

Strukturspørgsmålet ser ud til at have fundet sin løsning i det nye århundrede, nogenlunde som man omsider var blevet enige om i DHS i løbet af 1990'erne: de noget færre decentrale afdelinger indgår i et fast samarbejde med en centerafdeling, og varetagelsen af patienterne foregår i vidt omfang efter ensartede, nationale retningslinjer. At dette lykkedes, skyldtes dels, at Sundhedsstyrelsen i tæt samarbejde med DHS fik formuleret bindende aftaler på uddannelses- og strukturområdet og dels, at der blev skabt et stærkt fagligt fundament herfor.

Ved Sundhedsstyrelsens bestemmelser om uddannelse til speciallæge blev det fastlagt, at uddannelsen til speciallæge i hæmatologi skulle finde sted hovedsageligt på de fem universitetscentre (Rigshospitalet, Herlev, Odense, Aarhus og Aalborg), og at den del af uddannelsen, der kunne finde sted udenfor et af centrene skulle ske i tæt samarbejde med et center.

Ved udsendelsen af en meget detaljeret specialeplanlægning (2010), dækkende alle specialer i landet, fastlagde Sundhedsstyrelsen, at udviklingen af hæmatologien i Danmark hovedsageligt skulle ske omkring centrene, men at der også skulle være decentrale hæmatologiske afdelinger i et tæt formaliseret samarbejde med centrene. Specialeplanen indeholder en særdeles detaljeret udspecificering af, hvor de enkelte hæmatologiske sygdomme kan behandles.

På det faglige område var der i denne periode to initiativer, der væsentligt bidrog til at samle hæmatologien i Danmark og således til at skabe enighed om strukturen og uddannelsen: kræftpakkerne og de hæmatologiske databaser.

I begyndelsen af dette århundrede var det blevet sørgeligt klart, at kræftbehandlingen i Danmark var sakket bagud i forhold til næsten alle referencelande i den vestlige verden. Dette betød, at der fra regeringens og folketingets side blev iværksat en række kræftplaner, der skulle styrke kræftbehandlingen i Danmark. Som led i dette arbejde blev der udarbejdet de såkaldte ”kræftpakker”, der meget detaljeret beskrev diagnose, behandling, organisation og tidsgrænser for diagnostik og behandling af alle kræftsygdomme i Danmark. Initiativerne på kræftområdet blev fulgt op af betydelige økonomiske resurser. Selskabet spillede i samarbejde med Sundhedsstyrelsen en meget betydelig rolle ved udarbejdelsen af disse planer. Selvom hæmatologien ikke i samme omfang som det øvrige kræftområde havde været lidende, er der ikke tvivl om, at denne analyse og planlægning af hver enkelt hæmatologisk malign sygdom betød et væsentligt fagligt løft.

Endelig bidrog etableringen af nationale hæmatologiske databaser væsentligt til samlingen om hæmatologien i Danmark. Den første begyndelse til denne udvikling var LYGRA, et samarbejde vedrørende patienter med mb. Hodgkin fra 1970'erne, som fortsatte over den fra Odense inspirerede LYFO database om lymfomer, til at de nugældende nationale databaser findes vedrørende alle de store hæmatologiske sygdomme. Det har ført til en væsentlig styrkelse af patientbehandlingen efter fælles nationale retningslinjer og tegner billedet af dansk hæmatologi som en enhed. DHS har ydet en vigtig indsats i denne udvikling.

Af betydning blev også, at en væsentlig del af mødeaktiviteten i DHS fra 1994 blev samlet omkring et årligt, flerdages internatmøde på Hindsgavl, midt i landet. Dette møde var langt bedre besøgt end de tidligere mere spredte møder og gav basis for frugtbar diskussion, socialt samvær og samling om principper for diagnostik og behandling.

Endelig har det haft stor betydning, at stabene af speciallæger på de forskellige afdelinger gennem de 40 år er udvidet meget, hvilket har skabt mulighed for en stedse mere nødvendig subspecialisering efter hæmatologiske undergrupper. Det vil utvivlsomt forekomme en yngre hæmatolog ufatteligt, at der i begyndelsen kun var 1-2 overlæger per afdeling. Lige så uforståeligt vil det formentlig også være, at der i begyndelsen kun var 1 professor i faget i landet, mens der i dag er tilknyttet professorer til alle centre.

Status ved 40 års jubilæet

I løbet af de 40 år, der er gået, siden DHS blev stiftet, er der sket en betydelig udvikling, der har betydet, at der i hele Danmark er gode muligheder for hæmatologisk behandling på et ensartet højt plan. Udviklingen har i høj grad været præget af ambitiøse ildsjæle med baggrund i faglige fremskridt, men har også i meget høj grad været præget af skiftende tankegange i "tiden" og af administrative reformer og myndighedernes vilje og evne til at samarbejde med de faglige miljøer, ligesom omvendt DHS har gjort en vigtig indsats for at præge myndighedernes beslutninger.

Centraliseringsdiskussionen er atter blusset op i tilslutning til folketingsvalget 2011, hvor der var fremsat forslag om nedlæggelse af regionerne og indførelse af 3 statsstyrede enheder, evt. en fuldstændig administrativ samling af Danmarks sygehusvæsen. Uanset at forslaget ikke kom igennem ved valget, er diskussionen om de 5 regioner næppe død. En reduktion til færre administrative enheder kan således ændre noget i den nuværende hæmatologiske struktur i retning af færre enheder, men næppe afgørende hvad angår sammenknytningen mellem centre og decentrale enheder, som er rimeligt fagligt begrundet og ikke alene fastlagt af administrative strukturer.

Det er i øvrigt interessant at notere, at denne 40 årige udvikling er endt nogenlunde som foreslået i den rapport, der lå til grund for dannelsen af selskabet i 1972.

Dansk Hæmatologisk Selskabs historie

Oprettelsen

I slutningen af 1960'erne og begyndelsen af 1970'erne var hæmatologien i en rivende udvikling. Som eksempel havde nye metoder i stråleterapien og kemoterapien drastisk ændret prognosen for maligne lymfomer og for børneleukæmi. Nationale og internationale hæmatologiske selskaber dannedes, og kongresaktiviteten tiltog. I Danmark var hæmatologien endnu ikke anerkendt som grenspeciale. I 1970 foretog en arbejdsgruppe bestående af Peter Ernst, Kaj Bjørn Jensen, Sven-Aage Killmann, Nis I. Nissen og Aage Videbæk en analyse af behovet for hæmatologiske afdelinger og hæmatologiske sengepladser og indstillede til Indenrigsministeriets Udvalg for Sygehusplanlægning, at der på landsbasis blev oprettet 6 hæmatologiske specialafdelinger med tilsammen ca. 260 senge. I forlængelse af dette arbejde drøftede Killmann, Nissen og Videbæk behovet for et hæmatologisk selskab og vedtog at søge dette oprettet ved en stiftende generalforsamling. Mogens Krogh Jensen og Hans Karle modtog opfordringen til at udarbejde et forslag til selskabets vedtægter.

Efter annoncering i Ugeskrift for Læger fandt den stiftende generalforsamling sted 10. november 1972 på Københavns Amts Sygehus i Gentofte med et deltagerantal på 35. Videbæk indledte og gav baggrund for behovet. Nissen blev valgt som dirigent og gennemgik og tilrettede efter forsamlingens forslag vedtægterne paragraf for paragraf, og derefter blev det samlede lovforslag sat under afstemning og vedtaget eenstemmigt. Det nye selskab var dannet, og alle 35 fremmødte tegnede sig på de fremlagte medlemslister. På det efterfølgende valg blev Aage Videbæk eenstemmigt valgt som formand, og blandt ni opstillede valgte forsamlingen Aage Drivsholm, Mogens Krogh Jensen, Sven-Aage Killmann og Nis I. Nissen til den første bestyrelse.

Selskabets formålsparagraf blev:

- At samle danske læger med særlig interesse for blodsygdomme
- At øve indflydelse på hæmatologiens placering i det danske sygehusvæsen og i uddannelse af intern medicinere
- At repræsentere dansk hæmatologi i internationale relationer
- At fremme den teoretiske og kliniske forskning indenfor hæmatologien

Første bestyrelsesmøde blev afholdt 25.11.1972 og havde som emner bl.a. arrangering af det første videnskabelige møde 23.2.1973 samt invitation til Nordisk Hæmatologisk Vårnøde i Helsingfors juni 1973.

Selskabets aktiviteter

Selskabets første videnskabelige møde blev som nævnt afholdt 23. februar 1973. Emnerne for de 4 tilmeldte frie foredrag var myelomatose, splenomegali, neutrofile granulocytter og stamceller i navlestrengsblod.

Videnskabelige møder blev derefter i en lang årrække afholdt regelmæssigt 2-4 gange årligt med inviterede eller frie foredrag. Herudover skal følgende aktiviteter nævnes:

1974: Nedsatte selskabet et udvalg til forberedelse af ansøgning om anerkendelse af hæmatologi som grenspeciale.

1976: Valgte selskabet sit første permanente paragraf 14 råd.

1976: Nedsatte selskabet et udvalg til vurdering af hæmatologiens omfang og placering i Danmark.

1976: Afholdt selskabet det 7. nordiske hæmatologiske vårmøde på Scanticon, Aarhus med hovedtema: Leukæmier

1978: Afgav det i 1976 nedsatte udvalg betænkning, som var baseret på enquete til afdelinger med hæmatologisk funktion. Efter langvarig debat på generalforsamlingen sendte bestyrelsen enqueten til sundhedsmyndigheder og hospitalsvæsen.

1979: Nedsatte selskabet udvalg til beskrivelse af den ambulante hæmatologiske virksomhed (som fandtes utilstrækkeligt belyst i betænkningen af 1978).

1980: Nedsatte selskabet udvalg til beskrivelse af knoglemarvstransplantationens fremtidige organisering og omfang i Danmark.

1980: Afholdt selskabet det 11. nordiske hæmatologiske vårmøde på Aalborg sygehus med hovedtema: Cytogenetik

1981: Modtog selskabet Specialistnævnets forslag til nye speciallægebestemmelser, som også omfattede anerkendelse af hæmatologien som grenspeciale.

1981: Drøftede generalforsamlingen det første udkast til betænkning fra knoglemarvstransplantationsudvalget, men kunne ikke godkende betænkningen p.g.a. væsentlige mangler. Et nyt udvalg med repræsentation fra alle de hæmatologiske afdelinger blev nedsat, hvorefter en ny betænkning blev vedtaget af selskabets bestyrelse i maj 1981.

1982: Blev specialistnævnets forslag til speciallægebestemmelser bl.a. for grenspecialet hæmatologi endelig vedtaget (Indenrigsministeriets bekendtgørelse om speciallæger). DHS udpegede tilforordnede til Sundhedsstyrelsens Specialistnævn.

1982-83: Deltog selskabet i arbejde omkring arbejdstilsynets anvisning for omgang med cytostatika.

1983: Afleverede knoglemarvstransplantationsudvalget en delrapport.

1984: Afleverede knoglemarvstransplantationsudvalget sin endelige betænkning, udvalget fortsatte arbejdet som et stående udvalg.

1984: Arrangerede selskabet 15. nordiske hæmatologiske vårmøde i København, hovedtema: Maligne lymfomer.

1984-85: Udvalgsarbejde om uddannelseskraft i specialet.

1987: Afgav selskabet en redegørelse til Sundhedsministeriets udvalg om lægers uddannelse og arbejdstilrettelæggelse.

1988: Arrangerede selskabet 19. nordiske hæmatologiske vårmøde i Aarhus, hovedtemaer: Biological Response Modifiers samt autolog knoglemarvstransplantation

1988: Etablerede selskabet "Den postgraduate hæmatologiske uddannelse i Danmark".

1990: E.D. Thomas taler i København over emnet "Bone marrow transplantation, past, present and future" på vej hjem til Seattle fra Stockholm, hvor han fik Nobelprisen det år.

1991: Henvendelse fra Selskabet til Sundhedsministeriet, Sundhedsstyrelsen og Amtsrådsforeningen med forslag til organisation af hæmatologien i Danmark i 5 centre (RH, Herlev, Odense, Aarhus og Aalborg) og 7 decentrale afdelinger. Der foreslås en funktionel samling af diagnostisk og terapeutisk

virksomhed mellem centre og lokalt tilknyttede afdelinger samt nationale ensartede retningslinjer vedrørende dette. Planen tiltrådt af generalforsamling 1992 og afgivet som hørings svar i nogenlunde samme form til Sundhedsstyrelsen 1995.

1992: Nordisk vårmøde i København, hovedemner: Hæmatologi og immunologi. Prognostiske faktorer i hæmatologien.

1994: Første internatmøde på Hindsgaul med generalforsamling og 2 dages videnskabeligt møde. Et sådant samlet årligt møde er derefter fortsat i DHS.

1994: Etablering af inspektorordningen til kliniske afdelinger.

1994: Planlægning af hæmatologiske databaser.

1996: Vårmøde i Odense, hovedemne: genterapi.

1997: Målbeskrivelse for hæmatologi (DHS og Sundhedsstyrelsen).

1999: Målbeskrivelse for uddannelsen til speciallæge i hæmatologi

2000: Nordisk vårmøde i København, hovedemner: Supportive care, stamceller.

2000: Den nationale kræftplan (Kræftplan 1).

2000: Den 2. Speciallægekommision afgiver betænkning. Hæmatologi som selvstændigt speciale. Selskabet tilslutter sig Dansk Medicins Selskabs mindretalsudtalelse, som går imod nedlæggelse af intern medicin som speciale. Det samme gør de fleste andre intern medicinske specialer. Specialistnævnet nedlægges og erstattes af det Nationale Råd for Lægers Videreuddannelse per 1. jan 2001.

2003: Dansk Lymfom Gruppe (DLG) etableres.

2004: Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG) etableres.

2004: Nordisk vårmøde i Aarhus, hovedemne: Infektioner hos hæmatologiske patienter.

2005: Kræftplan 2.

2005: Akut Leukæmi Gruppen (ALG)

2005: Dansk Studiegroupe for Kronisk Myeloid Sygdom (DSKMS) etableres.

2005: DMCG fremsender forslag om national biobank på kræftområdet til Sundhedsministeriet.

2006: Etablering af Hæm-DMCG som formelt samarbejde for de allerede eksisterende hæmatologiske sygdomsspecifikke grupper (og tilsvarende databaser) i relation til DMCG (Danske Multidisciplinære Cancer Grupper).

2008: Nordisk vårmøde i Aalborg, tema: Palliative Care.

2009: Sundhedsstyrelsen udgiver ”Pakkeforløb for hæmatologiske kræftsygdomme”.

2010: Kræftplan 3.

2010: Sundhedsstyrelsen specialevejledning for intern medicin: hæmatologi med inddeling i hovedfunktioner, regionsfunktioner og højt specialiserede funktioner. Regionsfunktioner tildeles 1 – 2 hæmatologiske afdelinger pr. region, hvorimod de højt specialiserede funktioner tildeles 1 – 2 hæmatologiske afdelinger i Danmark.

Formænd og bestyrelser 1972 – 2012

Nyt årstal er først anført, når der har været ændringer i bestyrelsens sammensætning

1972 Aage Videbæk (formand)
Mogens Krogh Jensen (sekretær)
Sven-Aage Killmann
Aage Drivsholm
Nis I. Nissen

1975 Jørgen Boye Nielsen (formand)
Niels Ebbe Hansen (sekretær)
Poul Bastrup Madsen
Erik Hippe
Kaj Bjørn Jensen

1977 Jørgen Boye Nielsen (formand)
Niels Ebbe Hansen (sekretær)
Kaj Bjørn Jensen
Henrik Hertz
Jørgen Ellegaard

1978 Mogens Krogh Jensen (formand)
Mogens Mørk Hansen (sekretær)
Hans Karle
Henrik Hertz
Jørgen Ellegaard

1981 Mogens Krogh Jensen (formand)
Mogens Mørk Hansen (sekretær)
Hans Karle
Erik Andersen
Freddy Karup Pedersen

1982 Nis I. Nissen (formand)
Ole Paaske Hansen (sekretær)
Erik Andersen
Freddy Karup Pedersen
Benedicte Laursen

1985 Nis I. Nissen (formand)
Ole Paaske Hansen (sekretær)
Benedicte Laursen
Minna Yssing
Bjarne Egelund Christensen

1986 Jørgen Ellegaard (formand)
Henrik Birgens (sekretær)
Minna Yssing
Bjarne Egelund Christensen
Jens Pedersen-Bjergaard

1989 Jørgen Ellegaard (formand)
Henrik Birgens (sekretær)
Jens Pedersen-Bjergaard
Viggo Jønsson
Niels Tinggard Pedersen

1990 Niels Ebbe Hansen (formand)
Viggo Jønsson (sekretær)
Niels Tinggaard Pedersen
Niels Jacobsen
Johan Lanng Nielsen

1993 Niels Ebbe Hansen (formand)
Peter Gimsing (sekretær)
Niels Jacobsen
Johan Lanng Nielsen
Kaj G. Schmidt

1994 Benedicte Laursen (formand)
Peter Gimsing (sekretær)
Kaj G. Schmidt
Erik Hippe
Niels-Aage Tøffner Clausen

1995 Benedicte Laursen (formand)
Peter Gimsing (sekretær)
Niels-Aage Tøffner Clausen
Erik Hippe
Kaj G. Schmidt

1997 Benedicte Laursen (formand)
Ove Juul Nielsen (sekretær)
Niels-Aage Tøffner-Clausen
Erik Hippe
Anne Marie Boesen

- 1998 Christian Geisler (formand)
Ove Juul Nielsen (sekretær)
Anne Marie Boesen
Erik Andersen
Olav Bergmann
- 2001 Christian Geisler (formand)
Lars Kjeldsen (sekretær)
Erik Andersen
Olav Bergmann
Jens Oluf Pedersen
- 2002 Niels Anker Peterslund (formand)
Lars Kjeldsen (sekretær)
Jens Oluf Pedersen
Hans Hasselbalch
Lars Møller Pedersen
- 2003 Niels Anker Peterslund (formand)
Anne Bukh (sekretær)
Hans Hasselbalch
Lars Møller Pedersen
Torben Mourits-Andersen
Ilse Christiansen
Peter de Nully Brown
- 2004 Niels Anker Peterslund (formand)
Anne Bukh (sekretær)
Torben Mourits-Andersen
Ilse Christiansen
Peter de Nully Brown
Lars Møller Pedersen
Michael Pedersen
- 2005 Niels Anker Peterslund (formand)
Hanne Vestergaard (sekretær)
Anne Bukh
Peter de Nully Brown
Lars Møller Pedersen
Michael Pedersen
Mikael Frederiksen
- 2006 Jørgen Schøler Kristensen (formand)
Hanne Vestergaard (sekretær)
Anne Bukh
Peter de Nully Brown
Michael Pedersen
Mikael Frederiksen
Annette Vangsted
- 2007 Jørgen Schøler Kristensen (formand)
Hanne Vestergaard (sekretær)
Anette Vangsted
Michael Pedersen
Mikael Frederiksen
Dorthe Meyer
Mette Skov Holm
- 2008 Jørgen Schøler Kristensen (formand)
Hanne Vestergaard (sekretær)
Jette Sønderkov
Lisbeth Enggaard
Mette Skov Holm
Peter Møller
Mikael Frederiksen
- 2009: Jørgen Schøler Kristensen (formand)
Jette Sønderkov Gørløv (sekretær)
Peter Møller
Lisbeth Enggaard
Dorthe Rønnow Jessen
Mette Skov Holm
Claus Marcher
- 2011: Anne Bukh (formand)
Henrik Frederiksen (sekretær)
Lisbeth Enggaard
Henrik Gregersen
Jette Sønderkov
Claus Marcher
Ida Sillesen,

Danske disputatser med hæmatologisk emne 1972-2011.

Disputatser, som berører det hæmatologiske system er ikke medtaget, hvis de klart har relation til andre specialer. Undtaget er dog disputatser, som er medtaget, hvis forfatteren er speciallæge i hæmatologi og/eller fagligt er knyttet til hæmatologiske funktioner.

Forsvaret ved Københavns Universitet

1972. Karsten Orla Jensen:	Omsætningen af Bence Jones proteiner
1972. Olav Behnke:	Elektronmikroskopiske undersøgelser af blodplader og megakaryocytter med specielt henblik på microtubuli, filamenter og membransystemer
1972. Hans Karle:	Hæmolyse ved eksperimentel feber. Erythrocytkinetik og hæmolysemekanisme
1973. Mogens Mørk Hansen:	Chronic Lymphocytic Leukaemia
1973. Mikael Rahbek Rørth:	Hemoglobin interactions and red cell metabolism
1974. Bjarne Egelund Christensen:	Overfladeradioaktivitetsmålinger som undersøgelsesmetode ved vurdering af patienter med hæmolytisk anæmi. Anæmiptogenesen ved splenomegali og immunhæmolyse, virkninger af splenectomi.
1974. Lars Henrik Isager:	Iron deficiency growth, and stimulated erythropoiesis. An analysis of the variation in red cell values, serum iron and TIBC before and during adolescence, and the results of therapeutical trials with iron and placebo in Danish children, adolescents, and young adults
1973. Ernst Erik Durell Hippe:	Studier over nogle humane cobalamin bindende proteiner
1973. Niels Christian Nielsen:	Koagulation og fibrinolyse hos mødre og børn efter normale og patologiske svangerskaber
1975. Niels Ebbe Hansen:	De neutrofile granulocytters omsætning og plasma lysozyme
1975. Finn Oluf Hardt:	Lymfocytens og makrofagens rolle i den eksperimentelle amyloidose
1976. Henrik Hertz:	Bilirubins in human serum
1976. Per Dombernowsky:	Cytokinetic studies in ascites tumours with special reference to the non-cycling cells
1976. Niels B. Tinggaard Pedersen:	Undersøgelser over cirkulerende megakaryocytter
1976. Kjeld Bechgaard Danø:	Experimentally developed cellular resistance to daunomycin. Mechanisms of resistance, the daunomycin pump and cross resistance to adriamycin, vincristine and vinblastine
1976. Peter Ernst:	Cytokinetics and chemotherapy of human acute leukemia
1977. Jørgen Cohn:	Trombocytopeni hos børn. En oversigt
1977. Mogens Helweg Claësson:	Lymfoiddt cellehenfald målt ved supravital farveekklusionsteknik med særlig henblik på forholdene i thymus, lymfeknuder og perifert blod

1977. Sixtus Thorsen: Human urokinase and porcine tissue plasminogen activator
1977. Ebbe Dickmeiss: Cellemedieret cytotoxitet in vitro efter alloimmunisering hos mennesket
1978. Bo Dupont: Immunogenetic aspects of the human mixed lymphocyte culture reaction
1978. Ebba Nexø: Transcobalamin I and other human R-binders. Purification, structural, spectral and physiological studies
1978. Christian Koch: Bactericidal activity of human neutrophil granulocytes
1979. Viggo Jønsson: Humane T og B lymfocytter i blod og væv
1979. Otto August Brændstrup: Macrophage – T lymphocyte interaction
1980. Klaus Bendtsen: Biological properties of lymphokines with special reference to the human leukocyte migration inhibitory factor (LIF)
1980. Ole Paaske Hansen: Anæmi ved myelomatosis. Kliniske og eksperimentelle studier
1980. Søren C Knudtzon: Agarkultur undersøgelser af den humane granulopoiese hos normale og ved leukæmi
1981. Torben Skovsgaard Jensen: Eksperimentel resistens over for anthracycliner og vincaalkaloider
1981. Niels Jacobsen: Human granulocytopoietic colony-forming units in diffusion chambers (CFUd) and the stem cell hierarchy
1981. Torben Plesner: Immunochemical studies of human β_2 microglobulin
1981. Gunhild Lange Skovgaard: Proliferation characteristics of human leukaemic blast cells in vitro before and after cytostatic drugs
1982. Peter Wimberley: Fetal haemoglobin, 2,3-diphosphoglycerate and oxygen transport in newborn premature infant
1983. Jens Carsten Feddersen: Proteolytic degradation products from fibrinogen and fibrin with special respect to non-covalently associated complexes. Influence of fibrin crosslinking. Lysability and other properties.
1983. Niels Morling: Primed lymphocyte typing in man
1983. Carsten Röpke: Autoradiografiske undersøgelser af små lymfocytens kinetic i mus, specielt med henblik på knoglemarven
1984. Niels Henrik Valerius: Chemotaxis of neutrophil granulocytes. Measurement, cell biology and clinical significance
1984. Freddy Karup Pedersen: Epidemiology and prevention by vaccination of pneumococcal bacteraemia and meningitis in splenectomised children
1985. Lars L. Vindeløv: Flow cytometrisk DNA analyse af maligne neoplasmer
1986. Karsten Junker: Glucocortoid receptors in lymphoid cells. Cell biological and clinical aspects
1986. Jens Pedersen-Bjergaard: Sekundær akut non-lymfocytær leukæmi

1986. Mogens Sandbjerg Hansen: Platelets and plasma proteins in the early phases of thrombus formation
1988. Susanne Borum Gjedde: Experimental metastasis dissemination and growth of lymphoma cells in mice
1988. Johan H. Wandall: Neutrophilic granulocyte function. Quantitative leukocyte mobilization and function of circulating and exudative neutrophils
1988. Ole Haagen Nielsen: In vitro studies on the significance of arachidonate metabolism and other oxidative processes in the inflammatory response of human neutrophils and macrophages
1989. Elisabeth Methner Ralfkiær: Immunohistological and genotypic studies of cutaneous malignant lymphomas compared with benign cutaneous conditions and cutaneous "pseudo-lymphomas"
1988. Hans Henrik Mortensen: Lymfocyt aktivering in vitro med mikrobielle antigener, med særligt henblik på opnåelse af specifikt respons
1989. Rinette B Andreassen: Monoclonal antibodies in characterization of normal and malignant myeloid cells
1989. Ole Nordfang: Coagulation factor VIII: Studies of its subunits
1990. Carsten Heilmann: Human B and T lymphocyte responses to vaccination with pneumococcal polysaccharides
1990. Henrik Ib Nielsen: Chemotaxis of human blood monocytes. Methodological and clinical aspects
1991. Henrik Sverre Birgens: The interaction of lactoferrin with human monocytes
1991. Ove Juul Nielsen: Recombinant human erythropoietin. Experimental and clinical applications
1991. Johannes Nielsen Mejer: Features of the initial metabolism of 1- β -Darabinofuranosylcytosine in human myeloid leukemic cells
1991. Kaj Winther Hansen: Platelet beta-adrenoceptor function. Experimental and clinical studies with special reference to age and stress
1991. Peer Anders Wille-Jørgensen: Prophylaxis of postoperative thromboembolism
1992. Ellen Taaning: Platelet immunology. ELISA for detection of platelet antibodies, platelet-specific antigens and platelet glycoproteins
1992. Ole Weiss Bjerrum: Human neutrophil structure and function with special reference to cytochrome b559 and β 2-microglobulin
1992. Hans Carl Hasselbalch: Idiopathic myelofibrosis. Clinical aspects and studies on extracellular matrix metabolism
1992. Karl Erik Jensen: Magnetic resonance imaging and spectroscopy of the bone marrow in vivo – with special attention to the possibilities for tissue characterization in patients with leukaemia

1992. Christian Hartmann Geisler: Chronic lymphocytic leukaemia. Newer prognostic approaches in relation to clinical stage
1992. Lena Krog Specht: Prognostic factors in Hodgkin's disease
1992. Henrik Bondo Schultz: Histologisk klassifikation af non-Hodgkin's lymfomer. En simplificeret working formulation
1993. Michael Pedersen: Histamine release from basophil leukocytes from HIV infected patients
1993. Ole Vestergaard Gadeberg: *In vitro* leucocytotoxicity of haemolytic *Escherichia coli*
1993. Peter Kristensen: Localization of components from the plasminogen activation system in mammalian tissues
1994. Klaus Müller: Studies on the role of vitamin D₃ in immunoregulation
1995. Lars Kjeldsen: Galatinase granules in human neutrophils
1995. Ellen Friche Nielsen: Characterization of mechanisms of anthracycline resistance and their modulation
1995. Peter Marckmann: Diet, blood coagulation and fibrinolysis
1996. Henrik Sengeløv: Secretory vesicles of human neutrophils
1997. Mads Torkild Hansen: Humant transcobalamin og dets isopeptider
1998. Tom Klausen: The feed-back regulation of erythropoietin production in healthy humans
1998. Kjeld Schmiegelow: Maintenance chemotherapy of acute lymphoblastic leukaemia in children. Clinical and pharmacological aspects of the monitoring and adjustment of oral methotrexate and 6- mercaptopurin dosage
1998. Peter Gimsing: Cobalamin metabolism in chronic myelogenous leukaemia
2002. Susanne Dam Poulsen: Hematopoietic progenitor cells in HIV infection: Function and applications
2002. Charlotte Astrid Russel: Alloreactivity and the prediction value of anti-recipient specific interleukin 2 producing helper T lymphocyte precursor frequencies for alloreactivity after bone marrow transplantation
2003. Lene Meldgaard Knudsen: Mobilisation, harvest and engraftment of peripheral blood stem and progenitor cells in autologous transplantation with special emphasis on B cell malignancies
2003. Henrik Kåre Kjærgård: Patient-derived fibrin sealant: clinical, preclinical, and biophysical aspects
2004. Karsten Nysom: Bone mass and body fatness after leukaemia or lymphoma in childhood. A populations-based study
2005. Kirsten Grønbæk: Molecular mechanisms of lymphomagenesis. From single genes to molecular pathways with implications for phenotype and prognosis
2005. Bent Struer Lind: Hereditary deficiency of anticoagulant protein C - Identification of mutations and characterization of their influence on biosynthesis of protein C

2005. Niels Smedegaard Andersen: Mantle cell lymphoma - molecular, biological and clinical findings
2005. Morten Krogh Jensen: Clinical and pathogenetic aspects of platelet activation in chronic myeloproliferative disorders
2006. Mette Klarskov Andersen: Cytogenetic abnormalities in therapy-related leukaemia. Studies of balanced and unbalanced aberrations
2007. Søren Lykke Petersen: Alloreactivity as therapeutic principle in the treatment of hematologic malignancies. Studies of clinical and immunologic aspects of allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning.
2007. Kim Theilgaard-Mönch: The transcriptional program of terminal granulocytic differentiation and neutrophil immune response
2011. Henrik Hjalmarin: On the aetiology of Hodgkin lymphoma

Forsvaret ved Aarhus Universitet

1972. Jørgen Ellegaard: Funktionel folinsyremangel bedømt ved serinsyntesen i humane lymfocytter
1972. Eivind Bendix Thorling: Paraneoplastic erythrocytosis and inappropriate erythropoietin production. A review
1977. Tom Kristensen: Cell-mediated lympholysis in man. Target determinants other than the established HLA antigens as defined by cytotoxic lymphocytes
1977. Niels Grønnet: Cellemidieret lymfolyse (CML) hos mennesket i relation til HLA antigener og allograft rejektion
1978. Palle Wang: Regulation of the D to I conversion of glycogen synthase from human polymorphnuclear leucocytes
1979. Søren Mogensen: Role of macrophages in natural resistance to virus infections
1981. Knud Kragballe: Monocytens antistof-afhængige cytotoxicitet. Eksperimentelle og kliniske studier
1981. Niels Borregaard: The activated human neutrophil
1981. Peter Hokland: Human peripheral blood lymphocytes. Isolation, subset characterization and in vitro properties. A review of the literature of the 1970s.
1982. Hans Erik Johnsen: Lymphocyte subpopulations in man. Identification by membrane markers and functional characterization
1983. Troels Herlin: The role of cyclic AMP during phagocytosis and cytotoxicity mediated by neutrophils and monocytes
1984. Johan Lannig Nielsen: Nogle undersøgelser af hæmatologiske og immunologiske følger efter splenektomi. Forsøg på reetablering af miltfunktion ved autolog miltvævsimplantation

1985. Anne Marie Boesen: Stereologiske og enzymcytokemiske undersøgelser af humane, normale og neoplastiske lymfoide celler. Elektron- og lysmikroskopisk karakteristik af isolerede T og non-T celle subpopulationer
1985. Marianne Elisabeth Hokland: Immunomodulatory effects of interferons on human mononuclear cells With special reference to the expression of cell surface antigens
1986. Palle Tauris: Plaque-forming cells in man
1987. Jørgen Jespersen: Patophysiology and clinical aspects of fibrinolysis and inhibition of coagulation. Experimental and Clinical studies with special reference to women on oral contraceptives and selected groups of thrombosis prone patients
1988. Knud Bendix-Hansen: Myeloperoxidase deficient polymorphonuclear leucocytes in leukaemia and allied disorders
1989. Gorm Pallesen: Immunophenotypic markers for characterizing malignant lymphoma, malignant histiocytosis and tumors derived from accessory cells
1989. Henrik Schrøder: In vivo methotrexate kinetics and metabolism in human hematopoietic cells. Clinical significance of methotrexate concentrations in erythrocytes
1990. Jørgen Gram: The haemostatic balance in groups of thrombosis-prone patients. With particular reference to fibrinolysis in patients with myocardial infarction
1990. Jørgen Ingerslev: Von Willebrand factor, factor VIII and the factor VIII/ von Willebrand complex
1990. Gitte Birk Kerndrup: The primary myelodysplastic syndromes (MDS)
1991. Olav Jonas Bergmann: Oral infections in haematological patients. Pathogenesis and clinical significance
1992. Anne Bukh: Circulating Complexes and Human Cancer. A Critical review
1993. Jørgen Schøler Kristensen: Immunophenotyping in acute leukaemia, myelodysplastic syndromes and hairy cell leukaemia. The use of monoclonal antibodies against myeloid differentiation antigens
1995. Bendt Nielsen: The biology of hairy cell leukemia. A study of practical aspects of interferon- treatment, its mechanism of action and on the pathogenesis of anemia
1997. Poul Henning Jensen: Structure and function of plasminogen activator inhibitor-2. An intracellular proteinase inhibitor modulating apoptosis
2000. Francesco Annibale d'Amore: Prediction of high-risk disease in non-Hodgkin's lymphoma. Identification of clinicopathologic and molecular pretreatment prognostic factors in specific patient subsets
2002. Gitte Glerup Fornitz: Platelet function and fibrinolytic activity in borderline mild hypertension. The influence of age, exercise, smoking and antihypertensive therapy
2003. Jan Maxwell Nørgaard: Cell biology of chemotherapy resistance in acute myeloid leukemia

2004. Peter-Diedrich M.Jensen: Iron overload caused by blood transfusions in patients with acquired anaemias. Quantification, clinical significance and treatment by iron chelation with desferrioxamine

2006. Niels Abildgaard: The bone disease in multiple myeloma: Pathophysiologic, clinical and prognostic aspects

Forsvaret ved Odense/Syddansk Universitet

1982. Kaj Anker Jørgensen: Studies on the biological balance between thromboxanes prostacyclins in the relation to the platelet vessel wall interaction

1986. Kai Gjerløff Schmidt: Indium-111 labelled platelets: Experimental and clinical studies.

2002. Michael Boe Møller: Molecular control of the cell cycle in cancer: Biological and clinical studies.

Der er særdeles god grund til at ønske Dansk Hæmatologisk Selskab og dets medlemmer tillykke med de første 40 år. Meget er nået i selskabets regi, og dansk hæmatologi har nu en fremtrædende placering og et vægtigt indhold og grundlag, som kan sikre fortsat udvikling.