



Fra ide til forskningsenhed 2021-2024





Indhold

Forord.....	2
Historien.....	4
National Kliniske Forskningsenhed	6
Arbejdspladsen.....	7
Teamet	11
Forskningsenhedens økonomi.....	16
Protokolleret behandling.....	17
Kompleks medicin	19
Formidling og netværk.....	20
Firmainitierede projekter.....	22
Kvalitetsovervågning	23
Støtte i hverdagen	24
Et indblik i aktuelle forskningsaktiviteter	26
Forskningsresumeer	28
Igangværende Postdoc.....	36
Igangværende PhD-studier	40
Afsluttede PHD-studier (2021-24).....	49
Udvalgte projektbeskrivelser.....	58
Professorudnævnelse	60

Hvorfor udgive et årsskrift fra Forskningsenheden for Børn og Unge med kræft?

Vi håber, at vi med dette årsskrift kan bidrage til yderligere forståelse og opbakning omkring vores arbejde med den protokollerede behandling og forskningen i Center for Børn og Unge med kræft, Aarhus Universitetshospital. Vi vil også gerne tegne et billede af det omfattende arbejde, som alle omkring Forskningsenheden har ydet, så vi på blot 3 år er kommet fra en ide til en veletableret forskningsenhed.

Lægerne og vores eneste projektsygeplejerske på det tidspunkt havde i en del år arbejdet med initiering af behandlingsprotokoller og forskningsprojekter i et klassisk set up, hvor de enkelte (groft sagt) var overladt til sig selv.

Vores ide var at skabe en støtteenhed for alle protokolansvarlige læger og forskere. Men også en enhed, som vil kunne udvikle og forbedre relationerne til alle, der er involveret i behandlingen og forskningen i afdelingen, på resten af AUH og blandt alle vores eksterne samarbejdspartnere.

Afdelingens speciallæger, projektsygeplejerske og afdelingsledelsen gav os opgaven at beskrive – konkret – hvordan vi kunne organisere sådan en støtteenhed, og i løbet af de første måneder af 2021 blev ideen konkretiseret. I juni 2021 blev rammebeskrivelsen godkendt af hospitalsledelsen. Vi er – i dag 3 år senere – blevet til en enhed med 10 engagerede kolleger, som hver dag løfter et væld af opgaver. Med en vis stolthed kan vi konstatere, at vores mål om at forbedre kvaliteten, samarbejdet og formidlingen af den protokollerede behandling og forskningsaktiviteterne er indfriet og vokser hver eneste dag.

Bedst og vigtigst af alt er dog, at fokus hele tiden er på patienten og forældrene. Samlet bidrager Forskningsenheden til, at vores behandlinger bliver bedre og bedre.

Vi har forsøgt at komme omkring historien, vores tanker og strategier med enheden og vise – både hvordan vi arbejder og støtter den protokollerede behandling og forskningen samt give et indblik i de mange forskningsresultater, der er opnået i de seneste 3 år.

Vi er stolte af den enhed, som vi i fællesskab har fået bygget op. Vi har et virkelig dygtigt team med høj faglighed, og vi arbejder rigtig godt sammen.

Det har været 3 år, hvor de mange gode oplevelser heldigvis har været i klart overtal. Men det skal ikke være nogen hemmelighed, at der også har været perioder med alt for meget arbejde, og vi har til tider oplevet os som 'iværksættere', på ukendt grund. Men vi er lykkedes – og så overtager de gode oplevelser jo hurtigt historien.

Vi har fået mange nye medarbejdere til at arbejde som et stærkt team, vi har indrettet kontorer, skabt interne dokumenter for arbejdsprocesser, kompetenceudviklet os i form af diverse kurser og workshops, opbygget og styrket vores netværk.

Vi har initieret en masse nye behandlingsprotokoller, og vi har udviklet nye forbedrede arbejdsgange i Center for Børn og Unge med kræft. Vi har ligeledes initieret flere forskningsstudier på alle de 4 Børneonkologiske centre.

Vi har oplevet, at der er stor opbakning og nysgerrighed fra hele afsnittet, omkring de nye behandlinger og forskningsaktiviteterne. Det gælder både i hverdagen, og når vi samler 100+ kolleger til forskningssymposier.

Vi har fra starten haft en ambition om at skabe en arbejdsplads, hvor tillid og gode relationer er

grundstenen, og hvor der er plads til at blotte sine usikkerheder. Derfor arbejder vi aktivt med en kultur præget af nysgerrighed, refleksion, dialog og respekt.

Det gode samarbejde gælder ikke alene internt i Center for Børn og Unge med kræft men også uden for vores Center på AUH. Vi har delt og deler mere og mere med vores gode kolleger – nationalt og internationalt: Viden, erfaringer og gode relationer.

Tak til alle jer, som hver dag gør vores arbejde meningsfyldt, og som er med til, at vi sammen er lykkedes.

Meget sigende for vores arbejde i Forskningsenheden, så blev vores ide om at lave dette årsskrift også taget godt imod (selv om de fleste med rette kan sige, at vi alle har nok andet at give sig til).

Vi skylder en stor tak til alle jer, der har leveret bidragene om forskning, og som samlet viser hvilken bredde og dybde, der allerede er i og omkring vores forskningsindsats på Børn og Unge med kræft.

Tak!

*Professor Birgitte Klug Albertsen
Oversygeplejerske Karen Ottosen Møller*

Historien om Forskningsenheden 2021-24

Arhus Universitetshospital har i mange år bidraget til den omfattende forskning inden for behandling af børn og unge med kræft. Det høje forskningsniveau har ført til banebrydende fremskridt for kræftbehandling på internationalt plan, hvilket betyder, at overlevelsen for kræft-ramte børn og unge er steget markant, ligesom viden om behandlingsrelaterede bivirkninger er øget. Disse forskningsresultater skyldes i høj grad et tæt samarbejde mellem forskningsmiljøerne nationalt og internationalt.

For at sikre, at vores patienter altid tilbydes behandling efter den bedste internationale standard, og at forskningsaktiviteten vedbliver med at være høj, blev Forskningsenheden for Børn og Unge

med kræft oprettet i juni 2021. Dette var muligt ved tildeling af konsolideringsmidler som led i en strategi om at imødekomme de særlige udfordringer, der er inden for det børneonkologiske område med mange sjældne diagnoser.

I hverdagen fungerer Forskningsenheden som støtteenhed for dels de involverede parter i åbningen af nye protokollerede behandlinger og dels for de mange forskningsprojekter, som gennemføres på Center for Børn og Unge med kræft.

Baggrunden for at etablere afdelingen var stigende krav til initiering af de mange nye behandlingsprotokoller som DAPHO (Dansk Selskab for Pædiatrisk Hæmatologi og Onkologi) nationalt har besluttet skal åbne i Danmark, således at vores patienter til enhver tid tilbydes den bedste behandling baseret på den viden man har på et givent tidspunkt. Der er aktuelt 14 åbne behandlingsprotokoller (fase III studier, som typisk

Fokusområder

Forskningsenhedens to overordnede fokusområder er den protokollerede behandling samt den kliniske forskning ved Center for Børn og Unge med kræft.

- Den protokollerede behandling**
Forskningsenhedens arbejde bidrager til at sikre kvaliteten af patienternes kræftbehandling (den protokollerede behandling). Når patienten deltager i forsøgsprotokoller, sikrer Forskningsenheden ligeledes at behandlingsforsøgene lever op til "Good Clinical Practice" (GCP), som er den internationale anerkendte kvalitetsstandard for kliniske lægemiddelforsøg med mennesker.
- Den kliniske forskning**
Forskningsenheden fungerer som en service- og koordineringsenhed for de tilknyttede læger og ph.d.-studerende, som udfører forskning ved Center for Børn og Unge med kræft. På den måde bidrager Forskningsenheden til at løfte kvaliteten af de enkelte kliniske studier samt tiltrækker og fastholder et attraktivt forskningsmiljø.

også omfatter forskningsspørgsmål), 9 guidelines (lukkede behandlingsprotokoller) og 7 registreringsstudier åbne i Danmark, og i dag er alle åbne på Center for Børn og Unge med kræft ved AUH.

Initiativet til at få Forskningsenheden skabt kom fra afdelingens speciallæger, afdelingens på daværende tidspunkt eneste projektsygeplejerske og afdelingsledelsen. Det var en spændende proces at få enhedens organisering og rammebeskrivelse lavet. Alle parter deltog konstruktivt og med stort engagement, og der var mange bolde i luften. Efter en længere proces blev organiseringen og rammebeskrivelsen godkendt af afdelingsledelsen og sidenhen af hospitalsledelsen. Det skete i juni 2021.

Fra den spæde begyndelse og til i dag – 3 år senere – er Forskningsenheden vokset. I dag er vi en fuldt integreret del af Center for Børn og Unge med kræft og bidrager sammen med resten af organisationen til at opretholde og udvikle AUH's høje mål for behandling og forskning inden for kræftområdet.

Vi kan i dag glæde os over, at processen tilbage i 2021 var så grundig som den var, samt at alle relevante parter deltog aktivt i arbejdet. Forskningsenhedens ståsted er rigtig godt og alle har

Organiseringen af Forskningsenheden:



Efter etableringen blev projektsygeplejerske Karen Ottosen Møller ansat som oversygeplejerske og overlæge Birgitte Klug Albertsen udpeget som forskningsansvarlig leder.

Forskningsenhedens hjemmeside:
<https://www.fagperson.auh.dk/afdelinger/born-og-unge/forskningsenheden-for-born-og-unge-med-kraft/>

en 'aktie' i enheden, hvilket har vist sig at være en stor styrke.

Forskningsenhedens overordnede formål er at sikre høj kvalitet i patientbehandlingen og den protokollerede behandling samt den kliniske forskning i Center for Børn og Unge med kræft ved AUH.

I forbindelse med forskerinitierede studier (initieret internationalt, nationalt eller lokalt) kan forskere ved betaling få hjælp til initiering og gennemførelse af studierne af kompetente projektsygeplejersker og/eller bioanalytikere.

Enheden tilbyder i dag støtte inden for meget forskellige områder som PK-analyser, prøvetagning, præparation af celler, koordinering af studierne, opbygning af REDCap databaser og opsamling af data.

National Kliniske Forskningsenhed (KFE)

I 2019 støttede Børnecancerfonden etableringen af den National Kliniske Forskningsenhed (KFE) på Rigshospitalet for at facilitere åbningen af børneonkologiske behandlingsprotokoller, hvilket er meget tidskrævende. KFE'en hjælper med kontakt til myndighederne, kontakt til sponsor og udarbejdelse af patientinformationsmateriale. Der resterer dog fortsat en stor arbejdsbyrde hos den nationale og lokale PI samt dennes forskningsenhed. I Forskningsenheden for Børn og Unge med kræft har vi da også opbygget et tæt og godt samarbejde med KFE'en på Rigshospitalet.

Et lokalt set up med uddannet og kompetent personale er altafgørende for deltagelse i internationale behandlingsprotokoller, da disse bliver tiltagende komplicerede. Blandt andet inden for:

- Prøvetagning (varetagelse af diagnostisk væv, særlige præparation af dette, forsendelse til laboratorier nationalt og internationalt)
- Udarbejdelse af kurskemaer af den lokale PI med sigte på efterfølgende indarbejdelse i Komplex Medicin.
- Implementering og undervisning af det kliniske personale.
- Indhentning af samtykker (aktuelt indhentes 11 samtykker hos ALL patienter og typisk 3-4 for øvrige diagnosegrupper).
- Tiltagende omfattende registrering til databaser, som skal være helt opdaterede, da protokollerne ofte justeres løbende på baggrund af det indberettede.
- Alle studier skal ligeledes monitoreres i henhold til GCP.



ved alt, men som team har vi ambitioner om at besidde alle relevante kompetencer. Derfor kan vi også med en vis stolthed præsentere

Stort fokus på teamets trivsel og performance

Fra Forskningsenhedens spæde begyndelse har vi haft høje ambitioner om at være en arbejdsplads, hvor tillid og gode relationer er grundstenen i vores enhed.

Vi arbejder derfor aktivt med at dyrke og styrke en kultur præget af nysgerrighed, refleksion og dialog. Alle, der arbejder i Forskningsenheden, har ansvaret for egne arbejdsopgaver, men samtidig har vi et tæt og aktivt samarbejde både tvær- og monofagligt.

For at balancere det store individuelle ansvar med et gnidningsfrit samarbejde holder vi løbende interne workshops, hvor vi har fokus på relationsarbejde, værdien af forskellighed, inddragelse af netværk og styrkelse af samarbejdet.

Vi gør meget for at skabe et godt arbejdsmiljø, som alle har lyst til at være en del af. Det er vigtigt for os at tiltrække og fastholde dygtige medarbejdere, da et godt team er altafgørende for en velfungerende arbejdsplads.

Vi har bevidst søgt efter medarbejdere med forskellige kompetencer og baggrunde. Ingen kan og

en Forskningsenhed og et team, som rummer og mestrer: Forskningserfaring, initiering af studier, patientinklusion, monitorering, databaseregistrering, laboratoriekompetencer, onkologisk erfaring, pædiatrisk erfaring og ikke mindst gå-på-mod og godt humør.

Paletten af kompetencer er stor, og netop de forskellige kompetencer i teamet er en stor styrke i det faglige arbejde, hvor vi dagligt løser mange tværfunktionelle opgaver. Det er vigtigt for os, at alle opgaver bliver løst bedst muligt og med en stor grad af professionalisme og faglig kvalitet.

Vores hverdag er også præget af ønsket om, at vi som enhed står stærkt samlet, samtidig med at vi anerkender den enkeltes kompetencer og ressourcer.

Vi holder ugentlige korte driftsmøder for alle i forskningsenheden. Møderne er fastsat til 45 min og har en fast dagsorden med tid afsat til aktuelle problemstillinger. Der bliver ikke taget referat, men de fremmødte er beslutningsdygtige. Vi kalder disse møder 'stående møder', selvom vi sidder på skamler i en rundkreds på det ene projektkontor.

Vi har ligeledes en tradition for at spise frokost sammen dagligt. Vi er ofte spredt for alle vinde og sidder på fire forskellige lokaliteter, så disse faste rammer er af stor betydning for os.



Vores dør er altid åben

Vi er heldige med, at vores projektkontorer ligger i tæt relation til Børn og Unge sengeafdeling og dagafsnit. Det betyder utrolig meget for vores arbejde at være så tæt på patienterne og det øvrige personale i afdelingen; både fordi vi arbejder tæt sammen med de mange tværfaglige kollegaer i Børn og Unge, og men også fordi vi med en åben dør kan være i tæt dialog med børnene, de unge, forældre og pårørende.

Det er ikke altid, vi kan svare på de mange spørgsmål, vi får, men vi kan altid finde en, der kan. Det er faktisk en af grundpillerne i vores måde at arbejde på. Nemlig at bringe de rette mennesker sammen på det rette tidspunkt.



Vores ledelsesstil

Vi ønsker at fremstå som en både synlig og handlingsorienteret ledelse. Det kræver fælles fodslag og enighed om prioriteringer, processer og praktiske opgaver.

Derfor mødes vi flere gange om ugen til morgenkaffe, inden dagens opgaver går i gang. Disse morgenstunder på kontoret, før andre møder ind, bruger vi til alt fra planlægning af de mange projekter, til at udvikle og fastholde kvaliteten af arbejdet i forskningsenheden og til at vende stort og småt.

Det er helt afgørende for os at have en tæt kontakt, og det har medvirket til, at vi kan træffe hurtige beslutninger, når det har været nødvendigt.

Ud over den tætte, daglige sparring har vi siden opstarten af Forskningsenheden to gange om året holdt strategi- og arbejds møder, som vi har brugt til at strategiudvikle samt budgetplanlægge på kort og lidt længere bane. Vi holder disse møder uden for AUH og meget gerne i sommerhus eller i privat regi.

*Oversygeplejerske Karen Ottosen Møller
og professor Birgitte Klug Albertsen*

Tak til det bedste team

Vi gør vores bedste i hverdagen for at anerkende den enkelte kollega, men også på denne plads vil vi benytte lejligheden til at udtrykke, at vi er meget glade for og heldige med det team, vi har.

Der er fortsat rigtig mange ting, vi mangler at få sat i system, og der er rigtig mange idéer, der endnu ikke er kommet ud over rampen. Men "Rom blev jo heller ikke bygget på en dag".



Organisering

Vi har organiseret vores team med øje for at robustgøre alle funktioner så vidt muligt. Vi (projektsygeplejerskerne og bioanalytikerne) har hver især primæropgaver, hvor vores kompetencer og ansvarsområder er knyttet tæt sammen. Men vi sikrer os altid, at flere har en sekundær rolle i projekter og opgaver. På den måde sikrer vi en robust enhed, som til enhver tid kan levere de ønskede ydelser.

Kompetenceudvikling

Vi arbejder kontinuerligt med at udvikle vores kompetencer. Det er ikke kun gennem kurser, men også gennem vores daglige arbejde, hvor vidensdeling og sparring med kollegaer fylder meget.

Alle projektansatte har gennemført kurset "Good Clinical Practice" ved GCP-enheden på AUH. Flere har ligeledes gennemført Kræftafdelingen AUHs GCP-kursus.

Flere projektsygeplejersker har med støtte fra Børnecancerfonden gennemført kurser afholdt af ATRIUM, København: "Clinical Project Management – lead your Projekt Team" og "Diploma in ICH-GCP managed trials".

I hverdagen bruger vi tid på at tale om opgaverne; til at få hinandens input til løsninger, og til at få hinandens øjne på opsætning af studierne og på det færdige produkt.

Det kræver tillid og åbenhed at arbejde på denne måde. Og det kræver, at vi alle gør os umage med at række ud og tilbyde hjælp, når hverdagen kræver det. Men tager du et kig indenfor på et af Forskningsenhedens kontorer, vil du opleve, hvordan tonen i løbet af dagen veksler mellem dyb koncentration og højlydt sparring.

Vi har – helt lavpraktisk – fået noise cancelling høretelefoner, så vi på den måde kan få ro til vores arbejde, samtidig med at andre arbejder sammen.

Kompetencer i Forskningsenheden:

- Good Clinical Practice (GCP)
- Initiering og gennemførelse af "Fase 2 studier" og "Fase 3 studier"
- Sikring af biopsimateriale til diagnostik og MOMA-analyse
- Patientinklusion og samtykkeindhentning
- Database registrering
- Oprettelse af behandlingsskemaer i kompleks medicin
- Opbygning af RedCap databaser
- Therapeutic Drug Monitoring (TDM)
- Budget forhandlinger med firmainitierede studier
- Gennemførelse af MDT-konferencer

- Blodprøvetagning og blodprøve præparation på forskningslaboratoriet
- Børneonkologisk erfaring
- Pædiatrisk erfaring
- Undervisning og formidling
- Udarbejdelse af hjælpeværktøjer (SOP vejledninger, flow skemaer, udarbejdelse af behandlingsvejledninger m.m.)
- RKKP-database registrering og analyse
- Opsætning af forskningsstudier lokalt, nationalt og internationalt



Mød teamet

Medarbejdere og forskere, tilknyttet Forskningsenheden for Børn og Unge med kræft pr. 1. juni 2024.



Oversygeplejerske Karen Margrethe Ottosen Møller

Karens primære arbejdsområder er ledelse og økonomistyring af Forskningsenhedens daglige drift samt initiering af behandlingsprotokollerne. Karen sidder i styregruppen i DBCR og har en national kvalitetskoordinerende funktion.

E-mail: karemoel@rm.dk

Professor, overlæge, PhD, forskningsansvarlig leder Birgitte Klug Albertsen

Birgitte indgår i den daglige ledelse af Forskningsenheden. Birgittes kliniske ansvarsområder er akut lymfoblastær leukæmi (ALL) og Non-Hodgkin Lymfom (NHL). Hun er desuden leder af "Asparaginase laboratoriet" på AUH.

E-mail: biralber@rm.dk | Se Birgittes side på pure.au.dk



Projektsygeplejerske Helene Holm Pedersen

Helenes primære arbejdsområde er initiering og facilitering af behandlingsprotokollerne på Center for Børn og Unge med kræft samt overvågning af TDM af asparaginase for NOPHO og registrering i Castor. Helene arbejder ligeledes med at udvikle og opsætte nye strukturforbedringer i driften af studierne.

E-mail: Helene.Holm@rm.dk

Projektsygeplejerske Gunhild Lykkegaard Sørensen

Gunhilds primære arbejdsområder er implementering af kliniske forskningsstudier lokalt og nationalt samt at bistå forskerne i at udarbejde forsøgsprotokoller og anmelde studier. Gunhild arbejder ligeledes med cancer registrering og RKKP-databasen DBCR. Gunhild har ligeledes ansvar for kompleksmedicin.

E-mail: gunhsoer@rm.dk



**Projektsygeplejerske Katrine Mikkelsen**

Katrine's primære arbejdsopgaver er patientinklusion, prøvetagning og databaseregistrering i kliniske studier samt opsætning og implementering af nye kliniske studier. Katrine arbejder ligeledes med validering af "TDM of Asparaginase". Katrine arbejder med opsætning i kompleks medicin. Katrine skal på barsel til august 2024.

E-mail: katrmk@rm.dk

**Forskningsbioanalytiker Dorte Emilie Wulff**

Dortes primære arbejdsområder er blodprøvetagning, blodprocessering og sikring af prøvemateriale i henhold til de protokollerede behandlinger. Dorte arbejder med validering af "TDM of asparaginase" databasen og har et tæt samarbejde med en lang række afdelinger i ind og udland der sender blodprøver til analyse på AUH.

E-mail: dorwul@rm.dk

Projektsygeplejerske Christina Skjøtt Gregersen

Christinas primære arbejdsopgaver er patientinklusion, prøvetagning og databaseregistrering i kliniske studier samt opsætning og implementering af nye kliniske studier. Christina arbejder ligeledes med at sikre inklusion, prøvetagning til NGC-analyser samt afholdelse af MDT-konferencer. Christina arbejder med opsætning i kompleksmedicin.

E-mail: chrigreg@rm.dk

**Forskningsbioanalytiker Jane Hagelskjær Knudsen**

Janes primære arbejdsområder er blodprøvetagning, blodprocessering og EKG samt vedligeholdelse af biobankerne. Jane er tilknyttet mange studier i hele Børn og Unge afdelingen

E-mail: janeknen@rm.dk

**Projektsygeplejerske Anne Ingemann Knudsen**

Annes primære arbejdsopgaver er patientinklusion, prøvetagning og databaseregistrering i kliniske studier samt opsætning og implementering af nye kliniske studier. Anne arbejder ligeledes med at sikre inklusion, prøvetagning til NGC-analyser samt afholdelse af MDT-konferencer. Anne skal på barsel til august 2024.

E-mail: aninkn@rm.dk

**Professorsekretær Pia Pedersen**

Pias primære arbejdsområder er tilknyttet hele Børn og Unge afdelingen. Vi er i Forskningsenheden meget glade for den støtte som Pia bidrager med i form af økonomistyring, mødeindkaldelser og personaleadministrative opgaver.

E-mail: piapeder@rm.dk

Projektsygeplejerske Sussi Borup Kratholm

Sussis arbejder i en delt stilling imellem BU sengeafsnit som forløbskoordinator og som projektsygeplejerske tilknyttet søskende projektet SUPREME.

E-mail: sussi.borup@auh.rm.dk

**Professor, overlæge, PhD, Henrik Hasle**

Henriks kliniske ansvarsområder er akut myeloid leukæmi (AML), myeloid dysplastiske syndromer (MDS), knoglesarkomer, autologe knoglemarvstransplantationer og benign hæmatologi.

E-mail: henrik.hasle@rm.dk | Se Henriks side på pure.au.dk

**Projektsygeplejerske Lene Krarup Impgaard**

Lenes primære arbejdsområder er koordinering, udvikling og gennemførelse af RESPECT-projektet i tæt samarbejde med øvrige kræftafdelinger for børn og unge i Danmark.

E-mail: leneimpg@rm.dk

**Overlæge, PhD, Ines Ackerl Kristensen**

Ines' kliniske ansvarsområder er hjernetumorer, retinoblastom, Langerhanscelle histiocytose og senfølger efter behandling for kræft i barnealderen.

E-mail: inekri@rm.dk

**Overlæge Pernille Wendtland**

Pernilles kliniske ansvarsområder er knogle- og bløddelssarkomer, Hodgkin lymfom og benign hæmatologi.

E-mail: pern.edsl@rm.dk

**Afdelingslæge Louise Lindholt Hansen**

Louises kliniske ansvarsområder er neuroblastom, hepatoblastom, Wilms tumor, retinoblastom, kimcelletumorer, knoglesarkomer og hæmofili.

Mail: Loliha@rm.dk

Overlæge Karin Bækgaard Nissen

Karins kliniske ansvarsområder er neuroblastom, hepatoblastom, Wilms tumor, bløddelssarkomer, kimcelletumorer og autologe stamcelletransplantationer.

E-mail: karins@rm.dk

**Afdelingslæge, PhD, Postdoc Karen Schow Jensen**

Karens kliniske ansvarsområder er ALL og NHL.

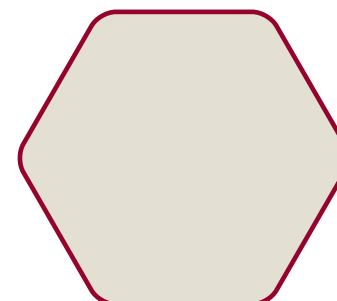
E-mail: KASCJE@rm.dk | Se Karens side på pure.

**Afdelingslæge, PhD, Lektor Torben Stamm Mikkelsen**

Torbens kliniske ansvarsområder er hjernetumorer, Langerhanscelle histiocytose og hæmofili.

Torben har ligeledes en delt stilling imellem MOMA og BU1

E-mail: torbmikk@rm.dk | Se Torbens side på pure.au.dk

**Overlæge, PhD, Lektor Katja von Hoff**

Katjas kliniske ansvarsområder er hjernetumorer og senfølger efter behandling for kræft i barnealderen.

Afdelingslæge, PhD, Postdoc Louise Tram Henriksen

Louises kliniske ansvarsområder er hjernetumorer og senfølger efter behandling for kræft i barnealderen.

E-mail: louhen@rm.dk | Se Louises side på pure.au.dk

**Ledende overlæge, PhD Torjus Skajaa**

Torjus' kliniske ansvarsområder er ALL, NHL, HL og senfølger efter behandling for kræft i barnealderen.

E-mail: torjus.skajaa@viborg.rm.dk | Se Torjus' side på pure.au.dk

En robust og veldrevet enhed

Forskningsenhedens økonomiske fundament er baseret på både driftsmidler og forskningsbevillinger.

Oversygeplejerske Karen Ottosen Møller har budgetansvar for Forskningsenhedens økonomi og ansvar for enhedens forskningskonto. Med dette ansvar følger et overordnet ansvar for et hensigtsmæssigt forbrug af økonomiske og personalemæssige ressourcer i relation til de enkelte kliniske forsøg.

For at sikre en professionel økonomistyring har vi et tæt samarbejde med professorsekretær Pia Pedersen, regnskabsassistent Helle Pedersen og AC-fuldmægtig cand. Scient. Pol. Daniel Düring Kjær.

Forskningsbevillinger

De forskningsrelaterede opgaver finansieres efter indgåelse af samarbejdsaftaler med de enkelte forskere.

Forud for indgåelse af en samarbejdsaftale omkring et forskningsprojekt, skal projektet altid godkendes af forskningsansvarlig professor Birgitte Klug Albertsen.

Når vi indgår en aftale med en forsker omkring en opgave, som vedkommende ønsker vi skal varetage, tager vi altid et opstartsmøde, hvor vi ser på relevante kontrakter, tilladelser og projektbeskrivelsen. Her gennemgår vi opgavens omfang og kortlægger, hvilke kompetencer der er brug for at inddrage fra

forskningsenhedens personale. Vi arbejder altid med at robustgøre forskningsprojekterne, således at driften af projekterne ikke er personafhængige. Derved kan vi også sikre, at projekterne kan køre hele året uafhængigt af ferier eller eventuel sygdom eller fravær.

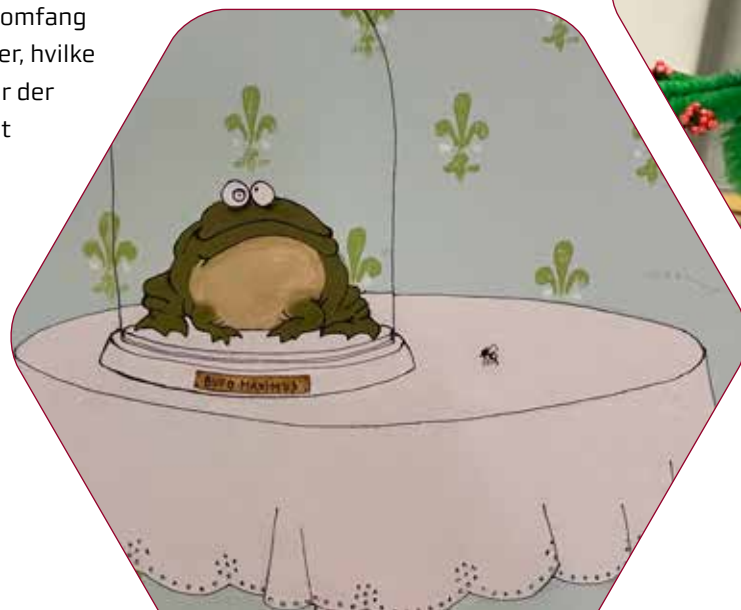
Forskningsenhedens timesats for 2024 er 345 kr.

Efter gennemgang af opgaverne indgår vi en samarbejdsaftale med forskeren. Vi aftaler ligeledes, hvornår vi skal evaluere aftalen og det udførte arbejde.

Vi hjælper ligeledes med at indgå budgetaftaler med Sponsor ved firmainitierede studier.

Driftsmidler og -opgaver

Driftsopgaver i forbindelse med de protokollerede behandlinger, er for en stor dels vedkommende finansieret af driftsmidler.



Den protokollerede behandling

Behandlingen af børn og unge med kræft er i Danmark centraliseret på fire børneafdelinger, som er Aalborg Universitetshospital, Odense Universitetshospital, Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital. Det er ikke alle patientgrupper og alle dele af de enkelte behandlinger, der varetages på alle fire centre. Dette er beskrevet i specialeplanen for området.

De fire børneonkologiske centre arbejder meget tæt sammen og behandler efter de samme behandlingsprotokoller. Det er den multidisciplinære cancergruppe (DMCG), Dansk Selskab for Pædiatrisk Hæmatologi Onkologi (DAPHO), der beslutter, hvilke behandlingsprotokoller der skal åbnes i Danmark.

Tilbage i 2019 blev det besluttet i DAPHO at etablere den nationale kliniske forskningsenhed for børnekræft (KFE) og at denne skulle ligge på Rigshospitalet. Denne nationale KFE har siden etableringen stået i spidsen for selve anmeldelsen af mange nye behandlingsprotokoller i Danmark i tæt samarbejde med de lokale kliniske forskningsenheder.

Efter myndighedernes nationale godkendelse af forsøgsoptart ligger der imidlertid et stort arbejde i at initiere studierne lokalt. Det er dette arbejde, som vi i Forskningsenheden for Børn og Unge med kræft siden vores etablering har stået for.

Speciallægerne i Center for Børn og Unge med kræft er ansvarlige for de åbne behandlingsprotokoller. De ansvarlige læger er "Principle Investigators" (PI's), og de har et tæt samarbejde med projektsygeplejerskerne i Forskningsenheden.

Medarbejderne i Forskningsenheden varetager blandt andet koordinering af protokolspecifikke behandlinger og undersøgelser i forhold til "Good



Clinical Practice" (ICH-GCP). Arbejdet består i at udføre de forskellige undersøgelsesprotokoller samt sikre, at familierne får den hjælp og information, som de har behov for og krav på. Der vil ofte være protokolspecifikke prøver og spørgeskemaundersøgelser. Prøverne skal sikres i henhold til den protokollerede behandling.

Vores arbejdsopgaver består dels af patientnære opgaver og dels af protokolspecifikke opgaver:

- At sikre at alle patienter, der kan inkluderes i en behandlingsprotokol, tilbydes inklusion. Dette er helt centralt for vores arbejde og omfatter rettidig indhentning af samtykke, sikring af relevante prøver, planlægning af protokolspecifikke behandlinger og undersøgelser. Dette arbejde foregår i tæt samarbejde med kontaktlægen og den protokolansvarlige speciallæge (PI)
- At sikre at patientspecifikke protokoldata indberettes til de internationale registre og databaser

- At sikre rettidig initiering af nye behandlingsprotokoller på Aarhus Universitetshospital efter national godkendelse til forsøgsopstart
- At sikre at de nye behandlinger bliver implementeret i afdelingen og oprettet i kompleks medicin i EPJ
- At sikre at alle dokumenter er opdaterede og til stede i "Trial Master File" (TMF)
- At varetage koordineringen af monitorering i samarbejde med GCP-enheden ved Institut for Klinisk Medicin.
- At sikre at Sub Site agreements og databehandlertaftaler igennem det juridiske system "Technology Transfer Office" (TTO) ved AU Forskning er indhentet

- At sikre udarbejdelse af samarbejdsaftaler med relevante afdelinger på AUH
- At sikre at forsøgsafslutning foregår i henhold til GCP-reglerne
- At sikre den årlige sikkerhedsrapportering til LMS og VEK.

Center for Børn og Unge med kræft, Aarhus Universitetshospital har initieret alle behandlingsprotokoller som er åbne nationalt. I skrivende stund omfatter det i alt 30 protokoller:

- Fase 3 lægemiddelforsøg til 1. linje behandling: 14 behandlingsprotokoller
- Forskningsprotokoller + -registre: 7 forskningsprotokoller
 - Lukkede forsøg – hvor protokol bruges som guideline: 9 forskningsprotokoller

Og der er flere i pipeline til forventet initiering efteråret 2024. Der er forventeligt 3-4 nye fase 3 studier, der åbner årligt.

Samarbejde med alle faggrupper

Vi har et meget tæt samarbejde med alle speciallæger ansat i Center for Børn og Unge med kræft, da alle har forskellige roller som national PI eller lokal PI på de mange åbne studier.

Der ligger et stort arbejde i at være national PI eller lokal PI på en behandlingsprotokol. Dette er både i forhold til selve protokoldelen men også i overfor til de inkluderede patienter og deres behandling og dataregistrering.

Vi har ligeledes et tæt samarbejde med afdelingens sygeplejersker, operationspersonale, koordinatore og forløbskoordinatorer i forhold til planlægningen og gennemførelsen af de mange forskellige behandlinger.

For at sikre det gode samarbejde er vores dør i Forskningsenheden altid åben for vores mange gode kollegaer. Og vi har gennem enhedens tre første år oplevet, hvordan vores samarbejde hele tiden udvikler sig positivt.

Vi skylder alle en stor tak for at være imødekommende, når vi har brug for hjælp.

Kompleks Medicin

I 2019 blev en milepæl inden for MidtEPJ opnået på vejen mod den papirløse patientjournal, da Kompleks Medicin blev tilføjet til den brede vifte af muligheder i MidtEPJ.

I Kompleks Medicin kan alle behandlingsskemaer (kurskemaer) oprettes. Disse skemaer er helt essentielle for at sikre den korrekte behandling til patienter tilknyttet Center for Børn og Unge med kræft.

Forskningsenheden har påtaget sig den omfattende opgave at få alle børneafdelingens godt 600 skemaer overført til Kompleks Medicin - og vi er godt på vej.

Gennem årene har vi set, at de børneonkologiske behandlingsprotokoller, der åbnes, bliver mere komplekse og stiller større krav til forskellige undersøgelser, test, prøver mv, dermed også til dokumentation heraf. Dette stiller større krav til de behandlingsansvarlige læger, sygeplejersker, operationspersonale, projektsygeplejersker mv.

Kompleks Medicin er et vigtigt hjælpeværktøj, fordi vi her har mulighed for at tilpasse de enkelte skemaer til de specifikke behandlingsprotokoller. Kompleks Medicin kan hjælpe med at sikre overblikket over behandlingen, både på den enkelte dag samt hjælpe til planlægningen fremadrettet.

Derfor er det vores mål i Forskningsenheden, at alle behandlingsprotokoller, der opstarter, får oprettet behandlingsskemaer i Kompleks Medicin. Dette sker i tæt samarbejde med den protokolansvarlige læge i afdelingen, som også i sidste ende skal godkende skemaerne inden de udgives til brug i børneafdelingen.

Hjælp til familierne

For at hjælpe familierne tilknyttet Center for Børn og Unge med kræft med at skabe overblik over behandlingsforløbet, har der været en lang tradition

for at udlevere kopier af behandlingsskemaerne til familierne. Disse skemaer har været identiske med de skemaer som læger og plejepersonale i afdelingen benytter sig af, og dermed står der også meget tekst på skemaerne, der ikke er relevant for familierne.

Det er ikke muligt at lave udprint af behandlingsskemaerne i Kompleks Medicin i MidtEPJ. Derfor udarbejder vi særlige versioner af skemaerne tilpasset familierne. Disse skemaer udarbejdes med øje for, at det skal være visuelt forståeligt for familierne.

Det er vigtigt, at skemaerne i Kompleks Medicin er et fælles arbejdsredskab for både læger og plejepersonale i afdelingen. Derfor er vi også i løbende dialog med sygeplejersker og forløbskoordinatorerne i afdelingen i forhold til, hvad der giver mening, når de skal anvende skemaerne. Både i forhold til hvad der skal fremgå af skemaerne, men også i forhold til f.eks. hvilke hydreringsskemaer der er brug for.

I behandlingsskemaerne i Kompleks Medicin er der mulighed for at linke til forskellige dokumenter. Her har vi sparret med sygeplejersker i afdelingen ifht. hvilke dokumenter der giver mening for dem at linke til.

Det er et rigtig spændende arbejde at være en del af.

Tak til alle læger og plejepersonale for jeres velvillighed til at svare på alle mulige spørgsmål og komme med idéer til, hvordan skemaerne kan opbygges bedst muligt. Blive endelig ved med det!

Vi deler viden

Formidling og deling af viden har fra Forskningsenhedens opstart været en prioriteret del af vores arbejde.

Vi tror på, at videndeling på tværs af faggrupper – både internt og eksternt – bidrager til et bedre miljø. Vi har derfor gennem årene stået for forskellige undervisningsseancer og forsknings-symposier.

Senest har overlæge Karin Bækgaard Nissen og forskningsenheden afholdt en undervisnings-eftermiddag omkring behandlingsprotokollen af neuroblastom, da vi gennem de seneste år har haft en del patienter inkluderet i denne protokol. Vi er rigtig glade for den store opbakning som afsnittets personale udviser for sådanne arrangementer. Det forpligter, og vi håber, at vi i fremtiden får endnu flere af sådanne eftermiddage.

Forskningsenheden har siden 2021 afholdt et årligt Forskningssymposium for Center for Børn og Unge med kræft. Vi har været heldige at få disse faglige eftermiddage og efterfølgende middage, sponsoreret af eksterne firmaer og Børnecancer-fonden.

Vi vil gerne benytte lejligheden til at takke alle indlægsholderne for deres spændende indlæg, og alle vores kollegaer, som har valgt at bruge en eftermiddag og aften sammen med os og hinanden i forskningens tegn. Vi vil ligeledes gerne takke for de sponsorer, som har gjort det muligt for os at invitere til disse Forskningssymposier, hvor der har været deltagelse af ca. 100 kollegaer. Vi vil ligeledes gerne takke ungekoordinator Lise Jensen for praktisk hjælp med at afvikle disse forskningssymposier.

Årets forskningssymposium er planlagt til onsdag d. 4. september 2024.

Eksterne oplægsholdere

Vi har også været heldige at få besøg fra den internationale forskningsscene. I maj 2023 afholdt Lynda Vrooman Senior Consultant, Associate Professor, DFCI, Boston, USA en forelæsning med titlen "Treatment-Related Toxicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Perspectives from the DFCI ALL Consortium Experience. Including optimization of asparaginase administration and toxicity".

Til denne forskningseftermiddag havde vi ligeledes fornøjelsen af et indlæg af Thomas Baad-Hansen, Professor, AUH med titlen "Osteonecrosis from a surgeons perspective"

Vi vil fortsat gøre vores bedste for at facilitere sådanne eftermiddage med fokus på forskning. Vi sætter stor pris på den betydelige støtte, vi har modtaget - både fra de engagerede oplægsholdere og alle deltagere, der tager sig tid til at være med i en travl hverdag.



Netværksarbejde

Forskningsenheden gør meget for at styrke vores netværk lokalt, nationalt og internationalt.

Vi har et meget tæt samarbejde med de forskellige forskningsenheder på de andre børneonkologiske centre nationalt. Vi er helt afhængig af at hjælpe hinanden og dele viden inden for de meget komplekse behandlingsprotokoller nationalt, og det er derfor af stor betydning, at vi arbejder tæt sammen.

Forskningsenheden har i 2022 afholdt en national workshop for projektsygeplejersker. Her var der stor deltagelse fra alle de fire børneonkologiske centre, og derfor vil igen i 2025 invitere til en ny workshop på AUH.

Vi søger ligeledes inspiration hos andre forskningsenheder på AUH og har i den forbindelse nydt godt af de mange kompetencer som Blodsygdomme's Kliniske Forskningsenhed (KFE) har. Tak for jeres inspiration og støtte i vores etablering.

Grundlæggende tror vi meget på netværk og at arbejde bevidst med at styrke vores netværk. Vi vil gerne søge gode erfaringer og viden fra andre og ligeledes dele vores erfaringer og kompetencer med andre.



Vidensdeling er en væsentlig del af vores kompetenceudvikling. Derfor blev vi også særligt glade for at modtage en invitation fra Projektorganisationen for det fremtidige Børn og Unge Hospital AUH, som har en ambition om at skabe et netværk på tværs af specialer og fag med forskning i sygdom og sundhed hos børn og unge som fællesnævner.

Vi glæder os til at blive en aktiv del af dette netværk bestående af 40 forskningsgrupper på tværs af fag og specialer.

Vi glæder os til at lære, dele og samarbejde og bringe patientbehandlingen og forskningen til et nyt niveau.

Forskningsenhedens samarbejde med industrien omkring kliniske forsøg

Børneonkologien er organiseret således at størstedelen af de åbne fase II studier i Danmark foregår på Rigshospitalet. Forskningsenheden har dog gennem årene haft enkelte firmainitierede studier åbne på vores Site. Vi har aktuelt 3 firmainitierede studier åbne.

Her har vi hjulpet den lokale PI med forskellige praktiske opgaver så som:

- Kontraktforhandling med sponsor. Kontrakter der indebærer rettighedsoverdragelse, skal godkendes af institutlederen på Klinisk Institut før projektet iværksættes.
- Efterlevelse af gældende lovgivning vedrørende firmainitierede studier i henhold til GCP-reglerne.
- Projektmedicin håndtering, PK-prøvetagning, datasikkerhed og monitorering.
- Fakturering af udgifter til sponsor i henhold til kontrakten.
- Gennemførelse af patientbesøg

Kvalitetsovervågning

Forskningsenheden står vi for kvalitetsovervågning af udredningsgarantien og protokoldeltagelse via data fra den sundsfaglige kvalitetsdatabase Dansk Børnecancer Register (DBCR) under Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram.

DBCR under Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP) omfatter patienter under 18 år, der er diagnosticeret med kræft fra 1985 og frem, og som er behandlet på en af de fire børneonkologiske afdelinger i Danmark.

Forskningsenheden står for, i tæt samarbejde med afdelingens speciallæger, at registrere alle børn og unge med kræft, der diagnosticeres og behandles på Center for Børn og Unge med kræft.

Deltagelse i internationale studier/behandlingsprotokoller sikrer, at Danmark kan ligge helt i front med den nyeste viden, samt at dansk forskning og udvikling kan styrkes internationalt. For alle de maligne sygdomme, vi behandler, har data rapporteret til de internationale databaser direkte indflydelse på den næste behandlingsprotokol.

Det børneonkologiske område indeholder over 30 forskellige diagnosegrupper. Deltagelse i internationale behandlingsforsøg (protokoller) er den bedste måde at sikre den nyeste diagnostik og behandling, og dermed den bedste behandlingskvalitet i standardbehandlingen for disse meget sjældne sygdomme.

Af de 178 nydiagnosticerede patienter i årsrapporten fra 2023, havde 108 qua deres diagnose mulighed for at deltage i en international behandlingsprotokol (eller blive registreret til internationalt register) svarende til 58% af den samlede population i 2023. Af de 108 patienter var der 4 som ikke kunne indgå i forsøget, da de ikke opfyldte inklusionskriterierne. Af de resterende 104 mulige

patienter som kunne deltage i en protokol, deltog alle 104, svarende til et indikatorniveau på 100% for hele landet.

Der laves årligt follow-up på alle patienter ved journal opslag 10 år tilbage samt samkøring med forskellige patientregistre for at sikre korrekte og gode data.

Karen Ottosen Møller (national koordinator funktion) og Torben Stamm Mikkelsen (AUH's repræsentant) er begge medlemmer af styregruppen for DBCR.

Hele årsrapporten kan læses på sundhed.dk (<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/kvalitet/kliniske-kvalitetsdatabaser/kraeft/boernecancer/>)



Vi er støtteenhed for forskerne i afdelingen

Hos Center for Børn og Unge med kræft har vi mange dygtige og meget aktive forskere tilknyttet. De bidrager med vigtig forskning, og vi gør meget ud af at have et tæt samarbejde med dem alle.

I Forskningsenheden kan man som forsker få hjælp til at gennemføre sine forskningsstudier. Man kan altid komme forbi til sparring, rådgivning og hjælp til opsætning af sine studier. Dette er helt uden omkostning. Ved større praktisk hjælp til drift er der en fast timepris for at have en projekt-sygeplejerske til rådighed.

Hvis den praktiske hjælp er afgørende for et forskningsstudie, er det en god idé at komme forbi Forskningsenhedens kontor på forhånd og få hjælp at fastsætte omfanget af arbejdet, inden man søger fondsmidler. Her kan vi være behjælpelig med at understøtte hvordan de enkelte studier skal forløbe rent praktisk på Centeret for Børn og Unge med kræft. Vi kan ligeledes stå for at indgå samarbejdsaftaler med diverse samarbejdspartnere (scanningsafdelinger, forskningslab, biokemiskafdeling).

Vi kan hjælpe med datahåndtering i form af vejledning til opbygning af REDCap databaser eller stå for hele opbygningen, udarbejdelse af flowcharts og andre hjælpeværktøjer. Udarbejdelse af patientinformationer og sparring i forbindelse med at skrive selve forskningsprotokollen.

Når forskningsstudiet er godkendt og skal opstartes, kan vi hjælpe med den praktiske gennemførelse i form af:

- Daglig screening af patienter i forbindelse med inklusion i studiet
- Undervisning/information til personalet i Centeret for Børn og Unge med kræft
- Opsamling af prøver og prøvehåndtering på forskningslaboratoriet
- Journalføring og dataopsamling
- Bistå monitor fra GCP-enheden

Ved opstart af studier nationalt, med national PI på Center for Børn og Unge med kræft, tager vi aktivt del i den nationale implementering med vores mange gode nationale samarbejdspartnere.



Udviklingsmiljø for ph.d.-studerende

De ph.d.-studerende er en del af et tæt fagligt netværk, som jævnligt mødes og drøfter udvalgte emner. Derudover er der som ph.d.-studerende mulighed for at deltage i blandt andet Journal Club og faglige fora. Der er ligeledes en årelang tradition for en fælles sommerhustur arrangeret af professor Henrik Hasle

Der afholdes også tilbagevendende møder med seniorforskere på afdelingen, som er en oplagt mulighed for at gå i dybden med spørgsmål og relevante emner. Her deltager professor Henrik Hasle, professor Birgitte Klug Albertsen og consultant, PhD, Head of Research Mia Bonde Glerup.



Et indblik i forskningsaktiviteterne på Center for Børn og Unge med kræft

På de følgende sider har vi bedt forskerne, der er tilknyttet Forskningsenheden for Børn og Unge med kræft, om korte beskrivelser af deres forskningsaktiviteter.

Indlæg og forskningsresumeer fra

- Overlæge, PhD, Professor Henrik Hasle
- Afdelingslæge, PhD, Lektor Torben Stamm Mikelsen
- Overlægte, Professor Birgitte Klug Albertsen
- Klinisk akademiker, MSc, PhD Søren Brandt Poulsen

Læge, PhD-studerende, Clara Laursen.
‘Glucose intolerance and diabetes related to treatment with steroids and PEG-asparaginase in children and adolescents with ALL and lymphoma’.

Læge, PhD-studerende, Anne Mols Karup.
‘Effective asparaginase treatment and prediction of side effects in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia’.

Igangværende Post Doc

Læge, PhD, Karen Schow Jensen.
‘Omsætning af dexamethason hos børn og unge med akut lymfatisk leukæmi og reduktion i knogle-mineralindholdet’.

Læge, PhD, Katrine Schou Sandgaard.
En innovativ tilgang til at forudsige immunologisk sårbarhed hos børn med ALL

Læge, PhD, Louise Tramm Henriksen
Forskning med særlig fokus på ‘et godt liv efter kræft’.

Læge, PhD, Line Stensig.
Hvordan påvirker forskellige faktorer effekten af asparaginase hos unge voksne.

Læge, PhD-studerende, Sonja Izquierdo Riis Meyer.
‘ALL STAR LUNG. Acute Lymphoblastic Leukemia Survivor Toxicity And Rehabilitation (ALL-STAR)’.

Læge, PhD-studerende, Trine Rasmussen.
‘Dosisafhængig distribution af methotrexat i hjernen efter intravenøs infusion med højdosis methotrexat kombineret med tidlig methotrexat anitdot’.

Læge, PhD-studerende, Ronja Carstensen
‘Detektion af cirkulerende tumor DNA til avanceret diagnostik af børn med CNS tumorer’

Læge, PhD-studerende, Saga Elise Eiset.
‘Congenital malformations and cancer risk in childhood and early adulthood’.

Læge, PhD-studerende, Katrine Weile
‘Early diagnosis of CNS tumors in children; setting up a CNS tumor awareness initiative’.

Sygeplejerske, PhD-studerende, Josefine Tang Rørbech
‘Child and family educational cancer care (FAM-EDU-CARE): A development and feasibility study’.

Igangværende PhD

Læge, PhD-studerende, Kristian Sandahl.
‘Klinisk og molekylærmedicinsk karakteristik af akut myeloid leukæmi med myelodyplasi-relaterede cytogenetiske forandringer hos børn’.

Afsluttede PhD-studier 2021-2024

Læge, PhD, Mette Tiedemann Skipper. 2024
Tildelt PhD -graden for afhandlingen ‘Late effects after treatment for acute lymphoblastic leukemia’.

Læge, PhD, Merete Eybye Dam. 2023
Tildelt PhD -graden for afhandlingen ‘PEG-asparaginase pharmacokinetics and sequelae after venous thromboembolism in patients treated for acute lymphoblastic leukemia’.

Læge, PhD, Morten Krogh Herlin. 2022
Tildelt PhD -graden for afhandlingen ‘Molecular genetics in pediatric acute myeloid leukemia without recurrent cytogenetic aberrations’.

Læge, PhD, Ninna Brix. 2022
Tildelt PhD -graden for afhandlingen ‘Arthropathy in children with cancer. Methods to differentiate children with leukemia and arthropathy from children with juvenile idiopathic arthritis’.

Læge, PhD, Stine Høgsholt. 2022
Tildelt PhD-graden for afhandlingen ‘Health Condition in Long-Term Survivors of Wilms Tumor’.

Læge, PhD, Anne Sophie Hellingsø. 2022
Tildelt PhD -graden for afhandlingen ‘Late effects after treatment for childhood brain tumor’.

Læge, PhD, Line Stensig Lynggaard. 2022
Tildelt PhD -graden for afhandlingen ‘Asparaginase treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia’.

Læge, PhD, Anne-Sofie Skou. 2022
Tildelt PhD-graden for afhandlingen ‘Sensitive methods for monitoring residual disease in childhood acute myeloid leukemia’.

Læge, PhD, Sabine Frølich Maarbjerg. 2021
Tildelt PhD -graden for afhandlingen ‘Piperacillin pharmacokinetics and target attainment in childhood cancer’.

Læge, PhD, Karen Schow Jensen. 2021
Tildelt PhD -graden for afhandlingen ‘Childhood acute lymphoblastic leukemia and surveillance regimens’.

Læge, PhD, Marianne Agerlund Petersen. 2021
Tildelt-PhD graden for afhandlingen ‘Exploring the immunophenotypic and proteomic composition of leukemic stem cells in childhood acute myeloid leukemia’.

Læge, PhD, Gitte Vrelits Sørensen. 2021
Tildelt -PhD graden for afhandlingen ‘Late effects in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia’.

Forskningsresume for Henrik Hasle



Uddannet som læge i Odense 1987, overlæge på Børn og Unge Aarhus Universitetshospital siden 2001 og klinisk professor ved Aarhus Universitet siden 2019.

Har været forskningsaktiv i hele arbejdslivet med fokus på myeloide leukæmier (MDS/JMML og AML), kræftisiko ved medfødte genetiske forandringer og senfølger efter cancerbehandling.

Har medvirket ved mere end 350 videnskabelige artikler. Har publiceret ca. 20 artikler om året og citeret mere end 1000 gange om året de seneste fem år.

Forfatter til 15 lærebogskapitler, heriblandt kapitlet om AML og MDS i Principles and Practice of Pediatric Oncology, verdens førende lærebog i børneonkologi.

Har været hovedvejleder for 20 PhD-studerende og 15 forskningsårsstuderende.

Forskningsområder

MDS og JMML

Medstifter af European working group on myelodysplastic syndromes in childhood (EWOG-MDS) i 1993 og i en periode formand for EWOG-MDS gruppen.

Ved etablering af EWOG-MDS var viden om MDS og juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) hos børn meget begrænset. En række undersøgelser i det europæiske samarbejde har ført til en international accepteret klassifikation, beskrivelse af undergrupper defineret ved klinik og genetik, som i dag gør det muligt at give specifik behandling i forhold til undergruppen. Det er blevet til mere

end 60 artikler om MDS og JMML hvor mange er resultat af EWOG-MDS samarbejdet.

AML

Formand for den nordiske AML gruppe, NOPHO-AML, fra 2002 til 2012, siden ansvarlig for NOPHO-AML databasen. Dansk repræsentant i de seneste AML protokoller der er udvidet fra de nordiske lande til at omfatte 16 lande med en befolkning på ca. 140 millioner.

Fra 2015 til 2022 formand for den internationale AML gruppe der koordinerer forskning i AML hos børn og unge på verdensplan.

Ansvarlig for NOPHO-AML 2004 undersøgelsen, som var åben fra 2004 til 2013. Undersøgelsen involverede en lodtrækningsundersøgelse, der viste at målrettet behandling som supplerende behandling efter kemoterapi kunne udskyde tilbagefald, men ikke forhindre det. Den nyeste AML behandling der åbner i 2024 undersøger om der er nytte af målrettet behandling i de første uger.

Aarhus har haft en førende rolle i undersøgelser til tidlig påvisning af tilbagefald af AML, hvilket kan give mulighed for tidlig og bedre behandling. I samarbejde med internationale centre har Aarhus været et af de europæiske reference laboratorier der foretages molekulær genetiske undersøgelser af blodprøver efter AML behandling.

Overlevelse for AML er øget betydeligt over de sidste 20 år, fremskridtet er hovedsagligt sket gennem intensivering af behandlingen. Intensiv behandling kan medføre betydelige bivirkninger og i yderste konsekvens død. En række undersø-

gelser har beskrevet de akutte bivirkning og der er publiceret flere undersøgelser af senfølger efter behandling af AML hos børn og unge.

Senfølger efter cancer hos børn generelt

Sammen med kollegaer fra Cancerregistret er der sikret et stort datasæt af børn med cancer diagnosticeret i de nordiske lande over de sidste 60 år med langtidsoverlevende fulgt i sygdomsregistre de sidste 30 år. Undersøgelser i Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS) har haft tilknyttet mange PhD studerende og beskrevet byrden af senfølger, der spænder fra mange udfordringer hos især børn behandlet for CNS tumorer og til fravær af senfølger hos mange børn med leukæmi.

Medfødte forandringer og risiko for kræft

Ved brug af danske registrer er det lykket at beskrive kræftforekomsten hos personer med medfødte genetiske forandringer. F.eks. har vi vist at personer med Down syndrom har en høj risiko for leukæmi når de er børn, men livet igennem en nedsat risiko for at få andre kræftformer. Vi er i øjeblikket i gang med at undersøge om bestemte misdannelser er forbundet med en øget risiko for at udvikle kræft.

Vigtige danske og internationale samarbejdspartnere

Forskningen har udgangspunkt i klinisk pædiatrisk hæmatologi og onkologi børneafdelingen på Aarhus universitetshospital Skejby men inddrager samarbejdspartnere i Norden (NOPHO), i det øvrige Europa, og i vis grad fra Nordamerika og Japan.

Der anvendes data fra allerede etablerede databaser, som f.eks. NOPHO, dansk børnecancerregister og Cancerregistret.

Der samarbejdes med klinikere fra alle universitetshospitaler i Norden. Desuden et samarbejde med en lang række europæiske kollegaer, først og fremmest fra universitetshospitalerne i Essen, i Freiburg, samt i Utrecht.

Link til Pure:

<https://pure.au.dk/portal/da/persons/henrik.hasle%40clin.au.dk>

Torben Stamm Mikkelsen: Omfattende Genetiske Analyser på Børneonkologisk Afdeling: En nytænkende tilgang til kræftbehandling



Kræft er en sygdom, der opstår på grund af fejl i generne, som kan føre til ukontrolleret cellevækst og tumors dannelse. Disse genetiske fejl kan enten være arvelige eller opstå spontant i kroppens celler. For bedre at forstå og bekæmpe kræft, er det afgørende at identificere de specifikke genetiske mutationer, der driver sygdommen. Derfor har vi på børneonkologisk afdeling siden december 2021 udført omfattende genetiske analyser på tumurvæv fra børn med kræft. Disse analyser, kendt som helgenomsekventering, giver os en dybdegående forståelse af den genetiske profil af hver enkelt tumors DNA. Ved at forstå de unikke genetiske ændringer i hver tumor, har vi mulighed for at skræddersy behandlingsstrategier til det enkelte barn.

Vi har også undersøgt om børnene har haft genetiske mutationer, der er nedarvet fra forældrene, og som disponerer børnene til at udvikle kræft. Ved at identificere sådanne arvelige mutationer kan vi ikke kun tilbyde bedre behandling til det enkelte barn, men også rådgive familier om deres risiko for kræft og behovet for regelmæssige kontrolundersøgelser.

De genetiske analyser har været anvendt til flere vigtige formål:

1. Præcis Diagnostik: Gennem helgenomsekventering har vi været i stand til at diagnosticere kræfttyper mere præcist. Nogle gange kan traditionel patologi være usikker, men med

genetiske data kan vi få en mere nøjagtig diagnose, hvilket er afgørende for at vælge den bedste behandling.

2. Personlig Medicin: Ved at identificere specifikke genetiske mutationer i tumurvæv, kan vi tilpasse behandlingen til hver enkelt patient. Dette kan omfatte målrettede terapier, der direkte angriber de mutationer, som driver kræftvæksten, og dermed øger chancerne for helbredelse og reducerer bivirkninger.

3. Risikovurdering: Undersøgelsen af arvelige kræftgener hjælper os med at vurdere risikoen for, at andre familiemedlemmer kan udvikle kræft. Dette er en vigtig del af forebyggende medicin, da det tillader tidlig intervention og overvågning af højrisikoindivider.

Denne omfattende proces har været mulig gennem et tæt samarbejde mellem børneonkologer, genetikere og molekylærbiologer. Hver faggruppe har bidraget med deres unikke ekspertise for at sikre den mest nøjagtige og effektive analyse af genetiske data. Projektsygeplejerskerne har spillet en afgørende rolle i at håndtere indsamlingen af tumurvæv. Deres engagement og grundighed har sikret, at vi har fået prøver fra næsten alle børn, hvilket er essentielt for at kunne udføre omfattende og repræsentative analyser.

Vi har ansat en klinisk akademiker på Afdeling for molekylærmedicin (MOMA), som arbejder med at

koble forskningsprojekter på de kliniske analyser. Et eksempel på sådanne projekter er brugen af enkelt-celle sekventering til at undersøge tumorer med ekstrakromosomalt DNA. Derudover har vi projekter, hvor vi undersøger om cirkulerende tumor-DNA fra kræftcellerne kan bruges til at monitorere effekten af behandlingen. Vi undersøger specifikt, om mutationerne i det cirkulerende tumor-DNA matcher de mutationer, vi finder ved helgenomsekventering af tumorerne.

Det ultimative mål er at tilbyde alle børn en målrettet behandling. Flere børn med recidiv af kræft eller progredierende sygdom har på baggrund af de genomiske undersøgelser fået mulighed for behandling med ny målrettet medicin via kliniske forsøg.

Link til Pure:

<https://www.au.dk/en/torben.mikkelsen@clin.au.dk>

Forskningsresumé for Birgitte Klug Albertsen



Jeg blev uddannet læge fra Aarhus Universitet i 1990, og blev overlæge på Børn og Unge i 2011. Den 1. maj 2023 blev jeg ansat som klinisk professor ved Aarhus Universitet. Jeg været forskningsansvarlig overlæge i Forskningsenheden for Børn og Unge med kræft siden etableringen den 1. juni 2021.

Gennem alle mine forskningsaktive år har min forskning primært været relateret til behandlingen af børn og unge med akut lymfoblastær leukæmi (ALL), som er den hyppigste ondartede sygdom i barnealderen. Det har altid været med det for øje at forbedre behandlingen af den enkelte patient og samtidig at minimere risikoen for bivirkninger, såvel akutte som senfølger. Jeg har været/er aktuelt hovedvejleder for 9 PhD-studerende og 3 postdoc's.

Mine forskningsområder er:

- Samlet begivenhedsfri overlevelse af ALL
- Tilbagefaldsrisiko ved afkortet asparaginase behandling
- Lægemedelfarmakokinetiske undersøgelser af forskellige asparaginase præparater, piperacillin/tazobactam og dexamethasone
- Akutte bivirkninger relateret til behandlingen, herunder genetiske årsager til toksicitet (asparaginase hypersensitivitet)
- Senfølger efter behandling for ALL

Overlevelse af ALL og tilbagefaldsrisiko ved afkortet asparaginase behandling: Overlevelsen af ALL er steget fra ca. 10% tilbage i 1970'erne til over 90% i dag, hvilket bl.a. er resultatet af en mere intensiv behandling, bedre risikostratificering og bedre understøttende behandling. Der er fortsat grupper af patienter, der får tilbagefald, eller hvor

den primære behandling ikke virker, patienter der dør som komplikationer til behandlingen, og patienter der får svære senfølger efter behandlingen. Jeg har været med til at publicere de overordnede resultater af de tre NOPHO ALL-protokoller, som viser den overordnede forbedrede prognose. Resultaterne fra to NOPHO-studier viste 1) ved randomisering, at det var muligt at reducere asparaginase behandlingen (del af ALL-behandlingen) uden at øge risikoen for tilbagefald, og 2) en vis mængde effektiv asparaginase behandling er nødvendig for at forhindre tilbagefald af behandlingen. På baggrund af disse to studier, som jeg har ledet, blev asparaginase behandlingen i den aktuelle Vesteuropæiske ALLTogether1 protokol tilpasset, sådan at patienter får en vis mængde asparaginase behandling, men en reduceret mængde sammenlignet med, hvad man tidligere har anvendt i internationale ALL-behandlingsprotokoller.

Lægemedelfarmakokinetiske undersøgelser: Omsætningen, virkningen og bivirkningsprofilen af forskellige lægemidler er primært undersøgt på voksne og sjældent på børn til trods for, at man véd at omsætningen er helt anderledes hos børn. Dette gælder også kemoterapeutika, som man med succes har anvendt i årtier i behandlingen af ALL. Det vil sige, at der er viden om, at lægemidlerne er vigtige i behandlingen, men ikke hvilket plasma niveau, der er optimalt både for behandling af sygdom i knoglemarven og i centralnervesystemet (CNS), og hvilket der er hensigtsmæssigt for at minimere hyppigheden og sværhedsgraden af bivirkninger.

Min forskning har således omfattet undersøgelser af omsætningen af forskellige asparagi-

nase præparater, herunder et fase II studie med asparaginase indkapslet i erythrocytter. Alle disse undersøgelser har været baseret på et tæt samarbejde med danske, nordiske og baltiske kollegaer i NOPHO (Nordisk Forening for Pædiatrisk Hæmatologi og Onkologi). Jeg var initiativtager til oprettelsen af "Asparaginase Laboratoriet" på AUH, som har været grundlaget for mange publicerede farmakokinetiske undersøgelser. Laboratorie analyserne er akkrediterede, og laboratoriet er det eneste af sin art i de nordiske/baltiske lande, der udfører real-time Therapeutic Drug Monitoring (TDM) af asparaginase, idet i alt 46 pædiatriske og voksen sites serviceres som led i den obligatoriske monitorering i den aktuelle Vesteuropæiske behandlingsprotokol (ALLTogether1). Data fra TDM af pegyleret asparaginase i NOPHO har dannet grundlag for udvikling af en farmakokinetisk model med henblik på at kunne identificere, hvem der udvikler allergi overfor lægemidlet (den hyppigste bivirkning hos op til 30% af patienterne), og derfor skal skifte til et andet og virksomt præparat for at opretholde optimal behandling og sikre den fortsatte gode overlevelse.

Undersøgelse af farmakokinetikken af piperacillin/tazobactam i tæt samarbejde med andre kollegaer på Center for Børn og Unge med kræft har medført indførelse af kontinuerlig infusion som standard behandling ved neutropen feber, i stedet for bolus behandling med henblik på at forbedre behandlingen, og sekundært at forbedre livskvaliteten hos familierne med hjemmebehandling, når alment tilstanden er god, og endelig at spare sygepleje ressourcer.

Aktuelt pågår farmakokinetiske studier af dexamethason, som er et vigtigt lægemiddel i ALL

induktionsbehandlingen til at få kontrol over sygdommen (nedbringe niveauet af minimal residual sygdom), som er den faktor, der har allermost betydning prognostisk. Studierne omfatter også måling af penetransen til rygmarvsvæsken, idet dexamethason er ét af de tre lægemidler, der har effekt på CNS-sygdom i induktionen. Der er aldrig publiceret undersøgelser om dette foretaget på mennesker, men kun på dyr. Med henblik på at få mere forståelse af behandlingen af CNS-sygdom, idet et evt. tilbagefald hos en tredjedel af tilfældene involverer CNS, undersøges også asparaginasens betydning for behandling af CNS sygdom. Man ved, at netop dette lægemiddel også er vigtigt for elimination af CNS-sygdom (studiet omfatter også voksenpatienter, der oftere har spredning til CNS). Senfølger efter behandling for ALL: Behandlingen af ALL er langvarig og forbundet med mange bivirkninger. Afdækningen af typer, graden, mulige interventioner og anbefaling af opfølgning foregår i tæt samarbejde med de øvrige danske børneonkologiske afdelinger (ALLSTAR) og i NOPHO-regi (NOPHO-databasen).

Vigtige danske og internationale samarbejdspartnere: Der er et tæt samarbejde med de øvrige danske, nordiske og baltiske afdelinger (børn og voksne), herunder også et tæt samarbejde med Uppsala Universitet. Der er tillige et tæt samarbejde i det Vesteuropæiske konsortium ALLTogether (Holland, Storbritannien, Belgien m.fl.), og nære samarbejdspartnere i Boston (DFCI).

Link til Pure:

<https://pure.au.dk/portal/en/persons/birgitte.klug%40clin.au.dk>

Hvilken betydning har MYC-genet og cirkulærtDNA i behandlingsresistens hos børn med hjernekræft?



Børn med hjernekræft behandles intensivt med kirurgi, kemoterapi og strålebehandling. Men hvis kræftcellerne indeholder ekstra kopier af MYC-genet, får tre ud af fire børn tilbagefald af sygdommen. Inden for de seneste år har man opdaget, at MYC-genet i disse patienter ofte ses i cirkulære DNA-strukturer. Dvs. genet ikke sidder sammen med cellernes normale arvemasse. Fælles for kræftgener i cirkulære DNA-strukturer er, at de kan blive meget højt udtrykt og dermed drive kræftsygdommen ukontrollerbart. Af denne grund kan disse patienter være meget svære at behandle.

I vores forskning undersøger vi, hvorfor MYC-genet spiller så central en rolle i de mest alvorlige tilfælde af hjernekræft hos børn. Til dette formål indsamler vi biopsier på tidspunktet hvor patienterne diagnosticeres. I patienter hvor kræften vender tilbage, eller spreder sig, undersøger vi yderligere hvordan kræftcellerne og tumorens opbygning udvikler sig over tid.

Der findes i dag ikke nogen effektiv medicin, der kan ramme cirkulære DNA-strukturer. Nye medikamenter er dog under udvikling. Vi indsamler derfor også levende kræftceller fra patienterne, som vi efterfølgende dyrker i laboratoriet. Vi vil teste virkningen af de nye medikamenter i disse celler. På denne måde får vi et indblik i, om medikamentene kan bekæmpe kræftceller med mange kopier af MYC-genet.

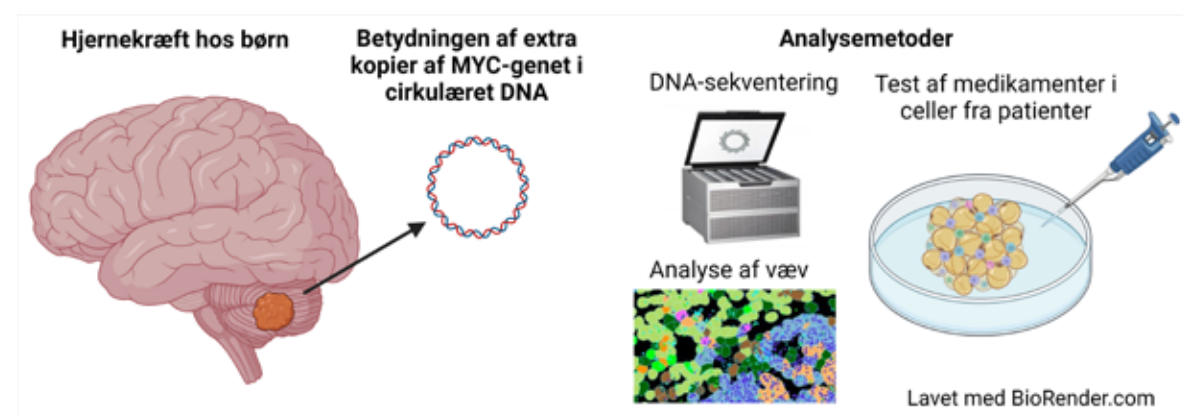
Vores mål på længere sigt er at kunne diagnosticere børn med mange kopier af MYC-genet i cirkulære DNA-strukturer, og på baggrund af dette tilbyde dem ny og bedre behandling.

Link Til Pure, Søren:

<https://pure.au.dk/portal/en/persons/sbpo%40biomed.au.dk>

Link til Pure, Torben:

<https://www.au.dk/en/torben.mikkelsen@clin.au.dk>



Postdoc Karen Schow Jensen
Hovedvejleder: Professor Birgitte Klug Albertsen



Omsætning af dexamethason hos børn og unge med akut lymfatisk leukæmi og reduktion i knoglemineralindholdet

Akut lymfatisk leukæmi er den hyppigste kræftsygdom hos børn og unge med omkring 45 nye tilfælde hvert år i Danmark. Der har de seneste årtier været en stigende overlevelse, således at femårsoverlevelsen nu er over 90%. De tilfælde, hvor overlevelse ikke opnås, skyldes i lige grad sygdommen og behandlingsrelaterede bivirkninger. Behandlingen er en balance; for lidt øger tilbagefaldsrisikoen, for meget øger bivirkninger og senfølger.

Særligt andelen af senfølger der relaterer sig til bevægeapparatet (muskler og knogler) er tiltagende. Et velfungerende bevægeapparat er vigtigt for at overleve fremadrettet kan leve et aktivt liv på niveau med deres jævnaldrende.

Binyrebarkhormonet, dexamethason, er en vigtig del af behandlingen af akut lymfatisk leukæmi, men også et af de lægemidler, hvor mange børn og unge oplever bivirkninger både på kort og på lang sigt. Herunder udvikling af nedsat knoglestyrke. Vi ved, at forskellige børn og unge omsætter dexamethason i kroppen med forskellig hastighed, selvom de får den samme dosis. Dette betyder, at mængden af dexamethason i kroppen og hvor længe det bliver i kroppen, kan variere.

I vores undersøgelse vil vi løbende undersøge patienternes knoglemineralindhold og tage blodprøver fra et centralt kateter (som altid anlægges til behandling med kemoterapi) for at måle mængden af dexamethason i blodet. Ved at måle dexamethason-niveauerne under behandlingen håber vi på sigt at kunne tilpasse doseringen individuelt. Børn og unge med lave niveauer i blodet kan muligvis få en højere dosis, mens dem med høje niveauer kan få en lavere dosis.

Resultaterne fra dette projekt kan hjælpe med at skabe grundlag for en mere individuelt tilpasset behandling. Det er vigtigt at projektet gennemføres, da der i behandlingen af akut lymfatisk leukæmi i tiltagende grad anvendes dexamethason. Projektet udgår fra Børn og Unge Aarhus Universitetshospital, som har betydelig erfaring med at overvåge lægemidler under akut lymfatisk leukæmi-behandling. Projektet er nationalt med planlagt inklusion af børn og unge fra alle de fire børneonkologiske centre.

Link til Pure:

<https://pure.au.dk/portal/da/persons/karenschowjensen%40clin.au.dk/publications/>

Postdoc Katrine Schou Sandgaard
Hovedvejleder: Birgitte Klug Albertsen



En karakteristik af immunforsvaret hos børn med Akut Lymfoblastisk Leukæmi: En innovativ tilgang til at forudsige immunologisk sårbarhed hos børn med ALL

Katrine Schou Sandgaard har forsket i børns immunforsvar siden 2011 og har blandt andet boet 5 år i London, hvor hun forskede på Great Ormond Street Hospital for Children i samarbejde med professorerne Nigel Klein, Stuart Adams, og Robin Callard, samt immunologisk professor Benny Chain på University College London (UCL). Med sit nuværende projekt ønsker Katrine at finde og hjælpe børn med akut lymfoblastisk leukæmi (ALL), som har et sårbart immunforsvar. Målet er at tilbyde en mere skræddersyet og effektiv behandlingsstrategi. Børn med ALL viser betydelig variation i deres respons på kemoterapi og de tilhørende bivirkninger, hvilket gør det afgørende at forstå de underliggende faktorer, der styrer deres immunforsvar. Projektet fokuserer på at identificere og forudsige, hvilke børn der er mest immunologisk sårbare og som er i risiko for infektioner, organskader og tilbagefald efter kemoterapi. Dette er særligt relevant for børn med højrisiko B ALL-sygdom, der modtager immunterapi, da kun omkring halvdelen af disse børn reagerer positivt på behandlingen.

Katrine har introduceret avancerede teknologier i Danmark, såsom sekventering af T- og B-celle receptor repertoire, for at analysere de komplekse interaktioner mellem immunforsvaret, ALL og behandlingen. Hun kombinerer metoder fra Great Ormond Street Hospital og UCL, hvor både T-celler og B-celler samt deres subtyper sekventeres. Udover minimal residual disease (MRD) kan metoden

anvendes til at måle immunforsvarets diversitet af celler samt antigenspecifikke clonotyper, hvilket er relevant for at finde T-celler, der kan bekæmpe kræftceller og infektioner.

Studiets formål

Få studier har udforsket immunforsvarets reaktion på kemoterapi og immunterapi i direkte relation til komplikationer og tilbagefald hos overlevende børn med ALL. Dette projekt sigter mod at afsløre de faktorer, der hæmmer genoprettelsen af immunsystemet, og identificere børn i risiko for infektioner, organskader og tilbagefald. Projektets gennemførelse vil implementere fundene i skræddersyet præcisionsterapi for børn med ALL.

- Identificere immunologisk sårbare børn med ALL i risiko for komplikationer og relaps
- Estimere immunstatus hos børn, der modtager immunterapi og identificere dem, der reagerer positivt på immunterapi, og anbefale alternative behandlinger for dem, der ikke gør det
- Implementere fundene i en individualiseret behandlingsstrategi baseret på forståelse af immunforsvarets reaktion på sygdom og behandling.

Link til Pure:

<https://pure.au.dk/portal/da/persons/katrineschousandgaard%40clin.au.dk>

*Postdoc Louise Tram Henriksen
Hovedvejleder: Henrik Hasle*



Forskning med særlig fokus på "et godt liv efter kræft"

Louise har lavet forsket i behandling af akut lymfatisk leukæmi i forbindelse med ph.d. I de seneste 5 år i forbindelse med postdoc har der været særlig fokus på tumorer i centralnervesystemet - CNS (hjerne og rygmærve), samt senfølger og tidlig diagnostik. Louise er aktiv i flere forskningsprojekter projekter nationalt og internationalt.

Primære postdoc projekt

Care4Brains - Undersøgelse af kognitive og psykosociale senfølger hos børn med hjernetumor
Hvert år rammes ca. 50 børn og unge i Danmark af en hjernetumor. De sidste årtier er der sket forbedringer mht. operationsteknikker, kemoterapi og bestråling. Mange overlever, men man ved at der er risiko for væsentlige senfølger herunder særligt kognitive problemer såsom koncentrationsbesvær, problemer med opmærksomhed, koncentration og indlæring. Det er også kendt at der kan være psykiske og sociale senfølger efter en hjernetumor, men sammenhæng med de kognitive problemer, tumortype, placering og nyere behandlingsmetoder er ikke velbelyst. Særligt strålebehandling af hjernen er kendt for at give kognitive problemer, men med nyere og forbedrede behandlingsmetoder herunder protonbehandling forventes der færre kognitive senfølger. I Danmark er der ikke et ensartet systematisk opfølgningsprogram med neuropsykologisk undersøgelse af børn med hjernetumor. Dette betyder at nogle børn formentlig ikke får den rette støtte og rehabilitering.

Hvad er formålet?

I) At undersøge kognitiv funktion (hukommelse, opmærksomhed, koncentration, indlæring) med

neuropsykologisk undersøgelse og sammenhænge med behandling (operation, kemoterapi, bestråling)

II) At undersøge værdien af den neuropsykologiske undersøgelse i forhold til rehabilitering i skole og hjem - fra patient/ forældre perspektiv

III) At undersøge psykosocial trivsel og livskvalitet

IV) At undersøge mulige sammenhænge mellem kognitiv funktion, og forandringer på MR scanbilleder af hjernen.

Hvem kan deltage?

Alle børn i Danmark der diagnosticeres med hjernetumor

Hvad kan vi bruge undersøgelsen til?

Vi forventer, at dette forskningsprojekt vil give ny viden om kognitive og psykosociale senfølger samt livskvalitet hos børn med hjernetumorer. Denne viden kan være med til at identificere områder hvor der er brug for forbedring af behandlingen. Den er desuden vigtig for implementering af et systematisk ensartet nationalt opfølgningsprogram med relevant støtte og tidlig rehabilitering så disse børn får de bedste muligheder fremadrettet i livet.

Funding: Projektet er støttet af Børnecancerfonden og CONTROL

Øvrige projekter:

hjernetegn.dk - Tidlig opsporing af hjernetumorer hos børn og unge

Louise er del af forskergruppen bag hjernetegn.dk og vejleder for Ph.d.-studerende, Kathrine Synne Weile (se side 47).

Projektet er støttet af Børnecancerfonden, Knæk Cancer og CONTROL

HARMONIC - Health effects of cardiac fluoroscopy and modern radiotherapy in paediatrics
harmonicproject.eu

Louise er involveret i den del der omhandler senfølger efter strålebehandling i et samarbejde med primære forsøgsansvarlig i Danmark, Yasmin Lassen, ph.d., Overlæge i onkologi, Dansk Center for Partikel terapi. Projektet undersøger senfølger, herunder forekomst af hormonsygdomme, hjertesygdomme, neurovaskulære sygdomme, sekundær cancer samt påvirkning af livskvalitet. Projektet er et European Horizon funded project.

E-Quol - e-health tools to promote Equality in Quality of Life for childhood to young adulthood cancer patients

Louise er primære forsøgsansvarlig på projektet i Danmark. Målet med projektet er helt kort "empowerment" og lighed i sundhed og livskvalitet hos børn og unge voksne i livet efter kræft. Med projektet planlægges udbredelse og forbedring af de eksisterende digitale løsninger til senfølge opfølgning "survivorship passports" der indeholder information om behandlingsforløb og anbefaling for opfølgning. Derudover skal der udvikles en digital løsning med særlig fokus på de psykosociale udfordringer hvor kræftoverlevende, deres pårørende og sundhedsprofessionelle fra mange europæiske lande deltager aktivt gennem co-creation workshops. Målgruppen er alle kræftoverlevende i alder fra 15 år og diagnosticeret med kræft som barn eller ung (0-25 år) samt deres familier. Projektet er et European Horizon funded project.

Link til Pure:

<https://pure.au.dk/portal/da/persons/louisetram%40clin.au.dk/>



*Postdoc Line Stensig Lynggaard
Hovedvejleder: Birgitte Klug Albertsen*

Hvordan påvirker forskellige faktorer effekten af asparaginase hos unge voksne.

Overlevelsesseraterne hos unge voksne med akut lymfoblastisk leukæmi er lavere end hos børn til trods for, at man har indført pædiatriske behandlingsprotokoller, som bl.a. indeholder intensiv asparaginase behandling. Der er derfor et stort behov for at forbedre behandlingen til denne patientgruppe. Foreløbige resultater fra vores forskningsgruppe peger på, at suboptimal asparaginase behandling er en af kerneårsagerne. Med baggrund i min erfaring fra mit PhD forløb vil vi undersøge, hvordan forskellige faktorer påvirker effekten af asparaginase hos unge voksne, for dermed at kunne optimere og individualisere behandlingen. Det vil forhåbentlig medføre, at man kan undgå unødige bivirkninger, og samtidig forbedre overlevelsen.

I studierne indgår data fra patienter i de Nordiske og Baltiske lande. Projektet udføres som et samarbejde mellem Line Stensig Lynggaard, som er ansat på afdeling for Blodsygdomme på AUH og Professor Birgitte Klug Albertsen.

Link til Pure:

<https://pure.au.dk/portal/da/persons/line.stensig%40clin.au.dk>

Kristian Juul Sandahl, PhD-studerende
Hovedvejleder: Henrik Hasle



Klinisk og molekylærmedicinsk karakteristik af akut myeloid leukæmi med myelodysplasi-relaterede cytogenetiske forandringer hos børn

Formålet er at udføre en klinisk og molekylær-genetisk karakteristik en alvorlig type af leukæmi hos børn kaldet akut myeloid leukæmi (AML) defineret ved specifikke kromosomforandringer (MDSk), for at identificere nye behandlingsmuligheder. AML er en alvorlig kræftsygdom hos børn. I dag helbredes omkring 80 % af børnene med intensiv kemoterapi og i nogle tilfælde med efterfølgende stamcelletransplantation. Godt 20% af børnene får et tilbagefald af sygdommen, hvilket udgør den hyppigste årsag til behandlingssvigt og død. Årsagen til AML er genetiske forandringer i de bloddannende celler i knoglemarven. Sygdommen forårsages af forskellige gener hos børn og voksne. Vores viden om AML MDSk hos børn er yderst sparsom, fordi sygdommen er sjælden i barnealderen, og fordi viden om AML MDSk hos voksne ikke kan direkte overføres til børn. Det begrænser vores forudsætninger for at udvikle målrettet behandling.

Vi indsamler data og biologisk materiale gennem et verdensomspændende netværk af AML interesserede børnelæger fra flere end 34 lande. Vi vil undersøge hvordan børn med AML MDSk er behandlet, og hvordan det er gået dem. Ved udviklede genetiske undersøgelser af biologisk materiale vil vi prøve at øge forståelsen af AML MDSk. Projektet arbejder mod at muliggøre nye behandlinger, der kan redde liv, reducere bivirkninger, og forbedre livskvaliteten for børn med AML MDSk.

Link til Pure:

<https://pure.au.dk/portal/da/persons/kristiansandahl%40clin.au.dk>

Clara Laursen, PhD-studerende
Hovedvejleder: Birgitte Klug Albertsen



Glucose intolerance and diabetes related to treatment with steroids and PEG-asparaginase in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and lymphoma

Mit ph.d.-projekt beskæftiger sig med akut lymfoblastær leukæmi (ALL) og lymfekirtelkræft hos børn og unge. Jeg laver et nationalt klinisk studie, hvor vi kortlægger, hvordan blodsukkeret påvirkes af den medicinske behandling børnene gennemgår, og hvor vi ser på hyppigheden og sværhedsgraden af medicin induceret prædiabetes og diabetes. Deltagerne i projektet er børn og unge med ny diagnosticeret ALL eller lymfekirtelkræft, som behandles på en af landets fire børnekræftafdelinger.

Medicin induceret diabetes er en komplikation til den medicinske behandling med binyrebarkhormon og asparaginase, som er en del af den omfattende behandling patienterne gennemgår. Selvom medicinsk induceret diabetes ofte er forbigående og ofte ophører, når den udløsende medicinske behandling stopper, er diabetes under behandlingen associeret med metabolisk syndrom og type 2 diabetes senere i livet.

I projektet benytter vi teknologien kontinuerlig glukose monitorering, hvor patienterne får påsat en glukosemåler, til at undersøge hvordan blod-sukkerniveauet ændres under den medicinske behandling.

Glukosemålerne skal skiftes jævnligt og til det arbejde samt til blodprøvetagning, får jeg hjælp af projektsygeplejersker fra Forskningsenheden for børn og unge med kræft samt fra projektsygeplejersker på de andre danske børnekræftafdelinger. I dag er der ingen standard for måling og behandling af blodsukkeret hos disse patienter. Resultaterne kan få betydning for tilrettelæggelsen af blodsukkermåling, behandlingen og opfølgningen hos patienterne i fremtiden.

Link til Pure:

<https://pure.au.dk/portal/da/persons/clalau%40clin.au.dk>

Anne Mols Krarup, PhD-studerende
Hovedvejleder: Birgitte Klug Albertsen



Effektiv asparaginase behandling og forudsigelse af bivirkninger hos børn og unge voksne med akut lymfoblastær leukæmi.

Akut lymfoblastær leukæmi (ALL) er den hyppigste ondartede sygdom hos børn i alderen 0-17.9 år (ca. 45 nye tilfælde/år i Danmark). Derudover diagnosticeres ca. 8 unge voksne (18-44.9 år) årligt med ALL. Overlevelsen for børn er nu over 90% og over 70% for unge voksne. Det skyldes bl.a. den stadig mere intensive behandling med kemoterapi, som også medfører mange akutte og potentielt dødelige bivirkninger hos ca. 50% af patienterne. Endvidere får op til 50% af patienterne senfølger med fysiske mén og nedsat livskvalitet.

Dette projekt omhandler enzymet asparaginase (PEG-asparaginase), der er en vigtig del af behandlingen af ALL. Det er særligt vigtigt for at forebygge tilbagefald af ALL i centralnervesystemet (CNS). Behandlingen er dog forbundet med en betydelig risiko for alvorlige bivirkninger, bl.a. i form af blodpropper i hjernen og potentielt livstruende allergiske reaktioner. Når en patient udvikler allergi over for lægemidlet, inaktiveres det, og patienten har ikke længere nogen effekt af behandlingen. Behandlingen med PEG-asparaginase skal stoppes før tid og erstattes af et andet asparaginase præparat (Erwinase), som har flere bivirkninger, medfører flere behandlingsdage på hospitalet og er væsentligt dyrere. Tidligere studier har vist, at hvis asparaginase behandlingen afkortes, medfører det en større risiko for tilbagefald.

PhD projektet omfatter følgende tre delstudier:

1. Validering af en farmakokinetisk model mhp i fremtiden at kunne individualisere PEG-asparaginase behandlingen og sikre effektiv behandling og undgå allergiske reaktioner.
2. Vigtigheden af asparaginase for behandling af CNS leukæmi og for sammenhængen med tilbagefald ved at inddrage måling af restsygdom i spinalvæsken (minimal residual restsygdom (MRD flow)).
3. Ved hjælp af en ny metode (APTASHAPE teknologi) at identificere biomarkører, der kan forudsige udvikling af blodpropper i hjernen, og om muligt finde nye markører til at måle restsygdom i rygmarvsvæsken.

Sonja Izquierdo Riis Meyer, PdD-studerende
Hovedvejleder: Sune Rubak



ALL-STAR Lungs - Late Pulmonary Adverse Effects in Childhood ALL survivors

Late Pulmonary Adverse Effects in Childhood Survivors of Acute Lymphoblastic Leukaemia: A national cross-sectional NOPHO ALL2008 study (ALL-STAR Lungs)

Predictors of Pulmonary Function Deficit in Childhood and Adolescent Survivors of Acute Lymphoblastic Leukaemia: A retrospective NOPHO ALL2008 cohort study (ALL-STAR Lungs).

Physical health and Pulmonary Function Deficit in Childhood and Adolescent survivors of Acute Lymphoblastic Leukaemia: A national cross-sectional NOPHO ALL2008 study (ALL-STAR Lungs)

Trine Rasmussen, PhD-studerende
Hovedvejleder: Torben Stamm Mikkelsen



Dosisafhængig distribution af methotrexat i hjernen efter intravenøs infusion med højdosis methotrexat kombineret med tidlig methotrexat antidot

I mit forskningsprojekt undersøger vi fordelingen af det cytostatiske lægemiddel methotrexat (MTX) i hjernen i en translationel grisemodel. MTX er et vigtigt lægemiddel i behandlingen af flere kræfttyper, herunder akut lymfatisk leukæmi hos børn med centralnervesystem (CNS)-involvering og hjernetumorer.

Udfordringen

Vores viden om fordelingen og udskillelsen af MTX i hjernen er mangelfuld. Dette begrænser muligheden for at udvikle optimale doseringsstrategier. Desuden er højdosis MTX (HD-MTX), selvom det er effektivt, kendt for at forårsage akut CNS-toksicitet hos nogle patienter. De præcise mekanismer bag denne toksicitet er ikke fuldt belyst, men er muligvis forbundet med MTX-medierede ændringer i hjernemetabolismen.

Formål

I dette studie undersøger vi derfor MTX-niveauer i hjernen hos raske, bedøvede grise efter en enten standard HD-MTX intravenøs infusion eller en fire ganget forøget dosis kaldet meget-højdosis MTX (MHD-MTX). Formålet er at få en bedre forståelse for:

- 1) Hvor stor en del af den indgivne MTX trænger ind i hjernen ved forskellige doseringer.
- 2) Om øget MTX-dosis kombineret med systemisk MTX antidot kan opretholde et terapeutisk niveau af MTX i CNS.

Metode:

Vi anvender en mikrodialyseprobe indsat i den cerebrale frontallap til at måle MTX-koncentrationen i den ekstracellulære væske i hjernen. Derudover indsamles blodprøver, urinprøver samt spinalvæske. MTX-niveauerne samt ændringer i metabolismen måles ved hjælp af massespektrometri-baseret metabolomics.

Foreløbige resultater

Foreløbige resultater viser en dosisafhængig stigning i MTX-eksponeringen i den cerebrale frontallap. Dette understøtter vores hypotese om, at højere doser kan give øget penetration til hjernen. Studiet er en del af en større undersøgelse af brugen af MHD-MTX til behandling af CNS-kræftformer. Resultaterne baner vejen for yderligere undersøgelser af potentialet ved MHD-MTX infusion kombineret med metoder til at håndtere systemisk toksicitet.

Link til Pure:

<https://pure.au.dk/portal/da/persons/tras%40clin.au.dk>

Ronja Carstensen, PhD-studerende
Hovedvejleder: Torben Stamm Mikkelsen



Detektion af cirkulerende tumor DNA til avanceret diagnostik af børn med CNS tumorer

I mit PhD-projekt vil jeg undersøge om rygmarsvæskens væske fra børn med hjernetumorer kan bruges til at stille en diagnose. Vi vil udtage rygmarsvæske før operation, så diagnosen stilles inden operation. Vi vil undersøge om rygmarsvæskens indeholder cirkulerende DNA fra tumorens celler, isolere det og herefter analysere det med den nye og ultrahurtige sekventeringsteknik Oxford Nanopore Sequencing. Med denne metode vil vi kunne stille en diagnose på under 72 timer. Aktuelt bruger man væv fra tumoren til at stille diagnosen, hvilket betyder, at der ved operation ikke er klarhed over, hvilken tumortype der er tale om. Kirurgerne ved altså ikke om der er tale om en tumor, hvor prognosen blandt andet afhænger af om hele tumoren fjernes eller om der kan efterlades lidt resttumor uden betydning for det videre forløb. Denne problemstilling vil jeg i den anden del af mit projekt belyse.

Det vil jeg gøre ved at opsætte en hurtig diagnostisk metode, som kan anvendes under operation. Målet er at kunne stille en diagnose intraoperativt, hvilket vil kunne betyde, at kirurgerne på operationsstuen kan revurdere den kirurgiske tilgang ved behov. Overordnet set vil mit ph.d.-projekt kunne betyde at patienterne får deres diagnose uger tidligere, at behandlingen kan startes før og den kirurgiske tilgang kan blive mere præcis.

*Saga Elise Eiset, PhD-studerende
Hovedvejleder Henrik Hasle*



Congenital malformations and cancer risk in childhood and early adulthood

I dette projekt kombinerer vi registerstudier og genetiske undersøgelser med det formål at identificere nye kræftdisponerende genetiske syndromer. Med projektet ønsker vi at klarlægge om børn med visse medfødte misdannelser har så høj en risiko for at udvikle kræft, at der bør tilbydes forbyggende screening for at sikre tidlig diagnose. De genetiske undersøgelser kan ikke blot klarlægge om der er tale om en arvelig tilstand, men i nogle tilfælde også give mulighed for målrettet kræftbehandling.

I projektets første publikation, Congenital Tooth Agenesis and Risk of Early-Onset Cancer (JAMA Network Open, 2024), har vi påvist hidtil ukendte associationer mellem manglende tandanlæg og tidlig forekomst af flere forskellige kræfttyper. Studiet skal følges op med genetisk undersøgelse i afficerede familier, for at klarlægge om associationerne hænger sammen med ændringer i arvematerialet.

*Katrine Weile, PhD-studerende
Hovedvejleder er Henrik Hasle*



Early diagnosis of CNS tumors in children; setting up a CNS tumor awareness initiative

I Danmark diagnosticeres ca. 50 børn under 18 år hvert år med en tumor i centralnervesystemet (CNS). Primære tumorer i CNS udgør de hyppigste solide tumorer hos børn. 5 års overlevelsen overstiger nu 70 % i Danmark, men lang-tids overlevelse har stor risiko for, som følge omfattende behandling, at få senfølger som påvirker deres hverdagsliv. Tidlig diagnostik er af afgørende betydning for mængden af følger, hos overlevende efter børnekræft.

I min ph.d. har jeg udført spørgeskemastudier, for at kortlægge vejen til diagnose som diagnostiske intervaller og symptomer hos alle børn (0–17 år) diagnosticeret med en CNS-tumor i Danmark i 2015–2019 og i det første år af COVID-19 epidemien.

Derudover har vi lanceret det danske CNS-tumor initiativ hjernetegn.dk, et beslutningsstøtte-værktøj til sundhedsprofessionelle.

Kort om hjernetegn.dk

Hjernetegn.dk er et onlineværktøj til vurdering af børn og unge med symptomer på en hjernetumor, der blev lanceret i 2023.

Hjernetegn.dk er udviklet i et samarbejde mellem alle børnekræftafdelingerne i Danmark, Dansk Pædiatrisk Hæmatologisk Onkologisk Selskab, Kræftens Bekæmpelse, Børnecancerfonden og forskningskonsortiet 5C (Danish Collaborative Comprehensive Childhood CNS tumor Consortium).

Hjernetegn.dk er inspireret af det britiske initiativ Headsmart, som blev lanceret i 2013, udgående fra Nottingham, med signifikant reduktion af diagnostisk delay til følge.

Hjernetegn.dk er igangsat som et forskningsprojekt og er fremadrettet forankret i de børneonkologiske afdelinger i Danmark.

I forskningsprojektet overvåges effekten af indsatsen, så det er muligt at vurdere, om indsatsen har gjort en forskel i forhold til henvisningsmønstre og tidligere diagnostik.

Indsatsen og forskningsprojektet er støttet økonomisk af Børnecancerfonden og Kræftens Bekæmpelse via Knæk Cancer.

Josefine Tang Rørbech, PhD-studerende
Hovedvejleder Pia Dreyer, professor i sygepleje



Child and family educational cancer care (FAM-EDU-CARE): A development and feasibility study

Psykosocial støtte er afgørende for at familier med børnekræft kan tilpasse sig i et ofte langvarigt sygdomsforløb. Hospitalsindlæggelser er tidspunkter hvor familien særligt udfordres og psykosocial støtte er afgørende for at familier kan tilpasse sig i en kritisk tid. Desværre opleves den som mangelfuld. På lige fod med den medicinske behandling, efterspørges støtte, information og viden om psykosociale forhold - målrettet hele familien. Projektets overordnede formål er derfor at forbedre denne støtte gennem udvikling og afprøvning af en evidensbaseret intervention til børn og unge med kræft samt deres familier. Gennem fire studier identificeres og frembringes nødvendig og specifik viden til udvikling af interventionen. Første studie er et litteraturstudie der har kortlagt eksisterende sygepleje interventioner til børn og unge samt familier med børnekræft.

Studie to er et kvalitativt studie hvor mine anvendte forskningsmetoder er praksis- og patientnære. Familier inkluderes men subpopulationerne: børn og unge patienter, søskende og forældre interviewes og data analyseres separat. Det har indtil videre givet nogle meget interessante og værdifulde indsigter. Inddragelse af familiernes perspektiver og erfaringer og resultaterne fra litteraturstudiet, vil blive anvendt når interventionen skal udvikles, således at der i denne udviklingsproces skabes en meningsfuld intervention der imødekommer og understøtter børnekræftfamiliernes psykosociale behov. Dette arbejde påbegynder jeg i efteråret 2024.

Jeg har været privilegeret med gode muligheder for at formidle min forskning både nationalt og internationalt i diverse symposier og konferencer. Det har været desuden været givende at samarbejde med forskningsenheden i forbindelse med rekruttering og opstart af projektet. Projektet er økonomisk støttet af Aarhus Universitetshospital og Børnecancerfonden. Jeg ser frem til at arbejde videre med projektet, og særligt med henblik på at frembringe viden om børn og unges perspektiver som ofte ikke medtages i forskning.

Mette Tiedemann Skipper, PhD 2024
Hovedvejleder: Birgitte Klug Albertsen



Late effects after treatment for acute lymphoblastic leukemia

Med den høje overlevelseshastighed hos børn med akut lymfoblastær leukæmi (ALL) er fokus nu udvidet til også at omfatte livet efter kræft. Det overordnede mål med undersøgelserne inkluderet i denne ph.d.-afhandling var at undersøge sene bivirkninger/senfølger hos ALL overleverer. Som en stor del af Ph.d.-projektet iværksatte vi en national, klinisk kohorteundersøgelse; "Acute Lymphoblastic Leukemia – Survivor Toxicity And Rehabilitation (ALL-STAR) study", for at undersøge senfølger hos ALL overleverer behandlet efter en moderne behandlingsprotokol. Undersøgelsen kørte sideløbende på Rigshospitalet og AUH.

Primære fund i ph.d.-projektet:

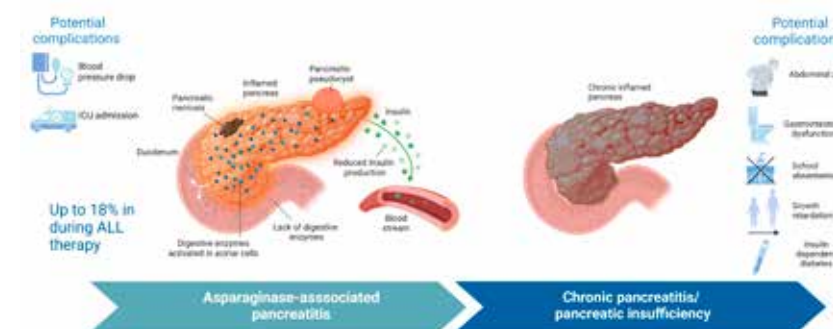
- I. Det er sikkert at fortsætte behandlingen efter blodprop i hjernen (CSV) under behandling for ALL, lav risiko for re-trombose under blodfortyndende behandling og yderligere en god prognose, med begrænset nedsat fysisk funktion i livet efter CSV. Publikation: Skipper MT et. al, EJHaem, 2021

- II. Høj prævalens på 28% for at have vedvarende bugspytkirtel-relaterede senfølger hos overleverer med asparaginase-associeret bugspytkirtelbetændelse (AAP) i modsætning til henholdsvis 5% og 3% med påvirkede bugspytkirtel-parametre hos hhv. ALL overleverer uden AAP og kontrolpersoner. Publikation: Skipper MT et. al, EurJHaem, 2024
- III. Lav, men cirka fordoblet forekomst af Metabolisk Syndrom (MetS) og komponenterne indeholdt i MetS blandt ALL overleverer sammenlignet med kontrolpersoner. De ALL overleverer der fik helkrops-bestråling som led i deres behandling havde betydelig øget risiko ift. øvrige ALL overleverer.

Som led i studie II lavede vi en litteraturgennemgang og etablerede anbefalinger med henblik på at følge ALL overleverer der havde asparaginase-associeret bugspytkirtelbetændelse under deres ALL behandling:

Link til Pure:

<https://pure.au.dk/portal/da/persons/mettskip%40rm.dk>



Figur ændret fra Skipper MT et. al, Ped Blood Cancer, 2023, lavet ved hjælp af Biorender.com

Merete Dam, PhD 2023
Hovedvejleder: Birgitte Klug Albertsen



PEG-asparaginase pharmacokinetics and sequelae after venous thromboembolism in patients treated for acute lymphoblastic leukemia

Mit navn er Merete Dam. Jeg blev læge i 2012, påbegyndte hoveduddannelse i pædiatri i 2018 og startede min PhD med Birgitte Klug Albertsen som hovedvejleder i april 2020.

Mit PhD-projekt handlede om et enzym ved navn asparaginase, som anvendes i behandlingen af børneleukæmi. Udover de mange gavnlige effekter af asparaginasebehandlingen er der også bivirkninger, herunder allergiske reaktioner og blodpropper.

De allergiske reaktioner kan forekomme hos alle patienter, men vi ved ikke, hvordan vi på forhånd kan identificere præcis hvilke patienter, der vil udvikle allergi overfor asparaginase. Desværre betyder allergi, at lægemidlet ikke længere virker mod kræften. Dette ved vi, fordi vi måler effekten af asparaginase hos alle patienter, der modtager behandlingen.

Sammen med eksperter fra Uppsala har vi anvendt disse effektmålings-blodprøver til at udvikle en matematisk model, som viste sig at kunne forudsige sandsynligheden for, om asparaginasebehandlingen kan gennemføres som planlagt, eller om der er risiko for, at lægemidlet bliver inaktiveret.

Nogle patienter er uheldige at få en blodprop i forbindelse med asparaginasebehandlingen, sandsynligvis fordi asparaginase påvirker blodets evne til at størkne. Vi ved, at de fleste ikke får synlige mén, men vi ved faktisk ikke, om børnene og de

unge voksne patienter efter behandlingen stadig mærker noget til den blodprop, de havde under behandlingen. Derfor inviterede vi 25 patienter, som havde haft leukæmi, modtaget behandling med asparaginase og oplevet en blodprop, til en undersøgelse. Vi analyserede også deres livskvalitet og sammenlignede den med patienter, der også havde haft leukæmi og modtaget asparaginase, men ikke haft en blodprop.

Heldigvis viste det sig, at ingen af overleverne var væsentligt påvirkede af den tidligere blodprop i deres dagligdag, og deres livskvalitet var heller ikke lavere end hos de overlevende, der ikke havde haft en blodprop.

Jeg har publiceret:

“Increase in peg-asparaginase clearance as a predictor for inactivation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2024;38(4):712-9”

“Sequelae and post-thrombotic syndrome after venous thromboembolism in acute lymphoblastic leukemia survivors treated on the NOPHO ALL2008 protocol. *Pediatr Blood Cancer*. 2024 Jun;71(6):e30937. doi: 10.1002/pbc.30937. Epub 2024 Mar 13. PMID: 38480517”

I 2022 præsenterede jeg mit studie om den matematiske model på NOPHOs årsmøde og vandt prisen for bedste orale præsentation. I 2023 vandt jeg Børnecancerfondens forskerbattle.

Derudover har jeg været så heldig at få lov at præsentere mit projekt på SIOP i Canada i 2023. Jeg har deltaget med Poster præsentation på ASH i 2022, NOPHO i 2023, SIOP i 2022 og til CLEAR i 2023.

Stine Høgsholt, PhD 2022
Hovedvejleder: Henrik Hasle



Sundhedstilstanden hos langtidsoverlevende af Wilms tumor.

Formålet med projektet var at undersøge risiko og risikofaktorer for senfølger hos personer behandlet for Wilms tumor for 20+ år siden, med især fokus på nyrefunktion, hjertefunktion og metabolisk funktion.

Wilms tumor er den femte hyppigste nyrekræftform i barndommen og diagnosticeres hos omkring 10 børn om året i Danmark. Behandlingen består af kemoterapi, efterfulgt af fjernelse af den syge nyre og i de svære stadier også strålebehandling. Behandlingen er effektiv og op mod 90% helbredes, men ikke uden en pris i alle tilfælde.

Som et tværsnitsstudie etablerede vi en kohorte af danske 20+ års overlevende af Wilms tumor og inviterede deres søskende som kontroller. Deltagelse omfattede besvarelse af et omfattende helbredsspørgeskema og en klinisk undersøgelse. Denne omfattede blodtryksmåling, biometriske målinger, en blod- og urinprøve og analyser for en bred vifte af organspecifikke sygdomme, samt ultralydsscanning af hjertet.

I alt deltog 99 danske overlevende af Wilms tumor og 38 søskendekontroller og gennemførte spørgeskema- og klinisk undersøgelse.

Overordnet set konkluderede vi at langt størstedelen af Wilms tumor overleverne havde nyre-, hjerte- og metabolisk funktion inden for normalområdet.

Afhandlingen viste opmuntrende resultater på, at på trods af den omfattende kræftbehandling, der er modtaget, har størstedelen af langtidsoverlevende af Wilms tumor en sammenlignelig helbredstilstand med deres søskende, når man hovedsageligt fokuserer på nyre-, hjerte- og stofskiftefunktionen. Dette er betryggende information for forældre til et barn med ny-diagnosticeret Wilms tumor og for sundhedspersonalet, der behandler disse børn.

Vi fandt dog at gruppen af Wilms tumor overlevende havde en øget risiko for nedsat nyrefunktion, nedsat pumpefunktion af hjertet samt risiko for øget forekomst af sukkersyge hos personerne behandlet for Wilms tumor sammenlignet med deres søskende.

Set i lyset af at nogle af Wilms tumor overlevende viste sig at have øget risiko for senfølger, og at Wilms tumor overlevende lever med en enkelt nyre, understregede vi derfor vigtigheden af opfølgning af Wilms tumor overlevende, selvom de er mere end 20 år fra diagnosen. Risikobaseret opfølgning kunne omfatte identifikation af modificerbare risikofaktorer som forhøjet blodtryk og sukkersyge. Dette er fordelagtigt, da tidlig anerkendelse og rettidig påbegyndelse af behandling kan bremse og måske endda mindske risikoen for udvikling af bivirkninger.

Link til Pure

:<https://pure.au.dk/portal/da/persons/stinehogsholt%40clin.au.dk>

Anne Sophie Hellingsø, PhD 2022
Hovedvejleder Henrik Hasle



Late effects after treatment for childhood brain tumor, 2022

Hvert år bliver 50 børn diagnosticeret med en hjernetumor i Danmark, og det er således den anden hyppigste kræftform hos børn og unge. Jeg har i min ph.d. (2019-2022) og i tiden efter forsket i, hvilke senfølger børn og unge som rammes af en hjernetumor kan risikere at få.

Projektet udsprang af en større national bevilning fra Børnecancerfonden med det formål at forbedre mange aspekter af sygdomsforløbet hos børn og unge med en hjernetumor – både tidlig opsporing, forbedre diagnosticeringsprocessen og behandlingen samt mindske senfølgerne.

Projekterne jeg har været med i er generelt meget tværfaglige og nationale, hvor vi har et godt samarbejde. I mit projekt nød jeg godt af sparring med mine vejledere på AUH Louise Tram Henriksen og Henrik Hasle. Men derudover samarbejder vi også med Bonkolab på Rigshospitalet ved René Mathiasen og med Dansk Center for Partikelterapi med både læger og fysikere. I mit projekt var der særligt fokus på kognitive senfølger og sammen med neuropsykolog Ali Amidi satte vi et undersøgelsesprogram op, som kunne afdække disse. Generelt har jeg lært at det er nødvendigt med alles faglige input og jeg har nydt at have haft muligheden for at lære så meget af andre.

Resultaterne af projekterne har jeg fremlagt ved flere lejligheder, men jeg vil bl.a. nævne SIOP i Barcelona 2022 som en særlig god oplevelse. Her var vi en del fra AUH afsted sammen og havde muligheden for at høre hinandens oplæg og styrke det sociale sammenhold. Jeg holdte en præsentation om kognitive senfølger hos overlevende af en hjernetumor i barndommen og var så heldig at blive tildelt Young Investigator Award.

Ph.d.-en blev forsvaret i 2022. Jeg er tilbage i klinikken igen og i gang med sidste del af min hoveduddannelse i pædiatri på Regionshospitalet Gødstrup. Heldigvis stopper muligheden for forskning ikke, og vi har flere nye studier på vej de næste år, som jeg glæder mig til at bidrage til.

Line Stensig Lynggaard, PhD 2022
Hovedvejleder: Birgitte Klug Albertsen



Asparaginase treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: a balance between outcome and toxicity

Jeg har været PhD-studerende i perioden 2016 - 2022 og er fortsat tilknyttet forskningsenheden. Mit primære forskningsområde er ALL og asparaginase behandling.

I mit PhD forløb belyste vi asparaginase behandling fra forskellige vinkler og adresserede vigtige faktorer, der påvirker balancen mellem maximal effekt og minimale bivirkninger.

Baggrunden for dette er, at intensiveret asparaginase behandling har historisk øget overlevelsen af ALL, men er forbundet med betydelige bivirkninger, der er en stor byrde for patienterne og kan medføre morbiditet. Disse bivirkninger kan også afbryde den planlagte behandling, hvilket forringer overlevelsen.

Vi opnåede en bredere forståelse for asparaginase og fandt, at flere doser ikke øger overlevelsen for alle patienter, men derimod øger risikoen for bivirkninger. Vi lærte også, hvordan enzymaktivitetsniveauer af asparaginase påvirker behandlingseffekten og risikoen for bivirkninger. Vi gennemførte et stort multinationalt fase II-studie (NOR-GRASPALL 2016) i de nordiske og baltiske

lande om en ny type asparaginase indkapslet i røde blodlegemer (eryaspase). Studiet viste, at patienterne tålte behandlingen godt trods tidligere allergiske reaktioner. Behandlingen var virksom, men yderligere undersøgelser er nødvendige, før den kan bruges i behandling af ALL. Samlet set peger resultaterne i retning af, at optimal asparaginase-dosering kræver en mere individualiseret tilgang, end man bruger i dag.

Aktuelt er jeg er ansat i en uddannelsesstilling i hæmatologi på afdelingen for Blodsygdomme, hvor jeg fortsætter min forskning i ALL og asparaginase. Mit fokus er på unge voksne patienter i alderen 16 til 45 år. Denne patientgruppe har lavere overlevelsesserater end børn og oplever flere bivirkninger ved behandlingen. Derfor er der et stort behov for mere forskning på dette område, da det ikke er så velundersøgt som hos børn.

Priser:

2021: NOPHO prize winner.

Bedste orale præsentation

2020: ASH Abstract achievement award

Link til Pure:

<https://pure.au.dk/portal/da/persons/line.stensig%40clin.au.dk>

Sabine Frølich Maarbjerg, PhD 2021
Hovedvejledere: Henrik Schrøder
og Birgitte Klug Albertsen



Piperacillin Pharmacokinetics and Target Attainment in Childhood Cancer”

Neutropen feber er den mest almindelige akutte bivirkning til intensiv kemoterapi hos børn med kræft og er associeret med både forsinkelser i kemoterapi, længere indlæggelsesforløb og øget dødelighed. Det bredspektrede antibiotikum, piperacillin-tazobactam, bruges i vid udstrækning til behandling af neutropen feber hos børn, men optimal dosering er fortsat en udfordring pga. sparsom viden på området.

Det overordnede formål med mit PhD-studie var at undersøge børns omsætning af piperacillin-tazobactam, samt hvorvidt vi kunne opnå optimale stof-koncentrationer i blodet ved at forlænge infusionstiden.

I studie I undersøgte jeg det mikrobiologiske spektrum og resistensmønstre overfor piperacillin-tazobactam hos børn med kræft. Over et årti, fandt jeg en stigning i andelen af grampositive bakterier, lav infektionsrelateret dødelighed og vedvarende lav resistens overfor piperacillin-tazobactam.

Studie II var et prospektivt, farmakokinetisk studie fra 2016 til 2018, hvor jeg undersøgte børns omsætning af piperacillin-tazobactam ved daværende standardbehandling, som var bolusindgift af piperacillin-tazobactam hver 8. time. Mine resultater viste, at bolusindgift af stoffet resulterede i piperacillin-koncentrationer langt under et effektivt niveau.

I studie III undersøgte jeg, i et prospektivt farmakokinetisk studie fra 2018 til 2020, om kontinuerlig infusion (løbende infusion over 24 timer) af piperacillin-tazobactam på infusionspumpe resulterede i optimale piperacillin-koncentrationer hos børn med kræft. Resultaterne viste, at kontinuerlig infusion af stoffet sikrede optimale piperacillin-koncentrationer i blodet og samt muliggør hjemme-behandling med antibiotika på infusionspumpe.

Perspektiver: Sammenfattende har studierne i min PhD-afhandling bidraget med ny viden omkring børns omsætning af piperacillin-tazobactam. Baseret på mine resultater, er kontinuerlig infusion af piperacillin-tazobactam (monoterapi) blevet indført som standardbehandling til børn med neutropen feber på Aarhus Universitetshospital samt på flere af landets på afdelinger for Børn og Unge med kræft.

Karen Schow Jensen, PhD 2021
Hovedvejledere: Birgitte Klug Albertsen
og Henrik Schrøder



Childhood acute lymphoblastic leukaemia and surveillance regimes

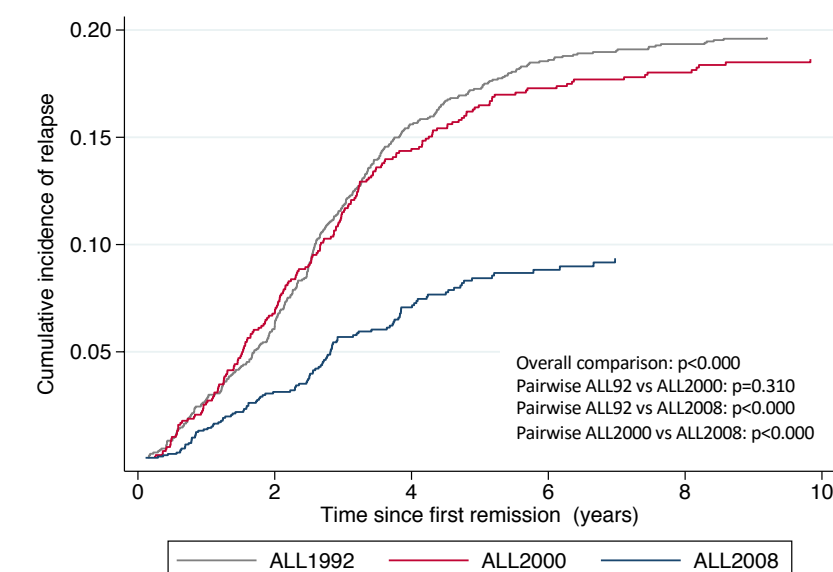
Jeg har i mine ph.d.-studier arbejdet med sygdommen Akut Lymfatisk Leukæmi (ALL), som er den mest almindelige kræftform hos børn. Med forbedret behandling er overlevelsen af ALL i barndommen steget, og risikoen for tilbagefald af sygdommen er reduceret. Risikoen for tilbagefald efter behandling for ALL er størst de første år efter endt behandling. På denne baggrund har det været rutine at følge børnene ambulant hver til hver anden måned de første år efter endt behandling for ALL i håbet om at diagnosticere tilbagefald og senfølger på et tidligt tidspunkt. Men der er kun meget begrænset viden om evidensen for disse opfølgingsprogrammer i forhold til at diagnosticere tilbagefald og forbedre overlevelsen.

Med ph.d.-studiet ønskede vi at opnå en større viden om den diagnostiske vej til ALL-tilbagefaldsdiagnosen. Studierne er gennemført som nordiske populationsbaserede kohortestudier. Vi fandt, at den kumulative forekomst af tilbagefald faldt betydeligt i tidsperioden (se figur), hvilket ændrer forudsætningerne for et screeningsprogram.

Påvisningen af tilbagefald var ligeligt fordelt mellem planlagte besøg og ekstra besøg. Hovedparten af børnene i begge grupper var symptomatiske på tidspunktet for tilbagefaldsdiagnosen. Vi fandt ingen tegn på, at diagnosticeringsmåden var forbundet med overlevelsen efter tilbagefald.

Link til Pure:

<https://pure.au.dk/portal/da/persons/karenschowjensen%40clin.au.dk/publications/>



Cumulative incidence of ALL relapse by NOPHO trial.
NOPHO, Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology.

Yderligere PhD-afhandlinger i perioden 2021-2024

Anne-Sofie Skou.

Tildelt PhD graden for afhandlingen Sensitive methods for monitoring residual disease in childhood acute myeloid leukemia, 17. Marts 2022.
Hovedvejleder Henrik Hasle

Gitte Vrelits Sørensen

Tildelt PhD graden for afhandlingen Late effects in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia, 15. oktober 2021.
Hovedvejleder Henrik Hasle

Marianne Agerlund Petersen

Tildelt PhD graden for afhandlingen Exploring the immunophenotypic and proteomic composition of leukemic stem cells in childhood acute myeloid leukemia, 18. juni 2021.
Hovedvejleder: Henrik Hasle

Morten Krogh Herlin

Tildelt PhD graden for afhandlingen Molecular genetics in pediatric acute myeloid leukemia without recurrent cytogenetic aberrations, 7. juli 2022.
Hovedvejleder Henrik Hasle

Ninna Brix

Tildelt PhD graden for afhandlingen Arthropathy in children with cancer. Methods to differentiate children with leukemia and arthropathy from children with juvenile idiopathic arthritis, 2022
Hovedvejleder Troels Herlin



Fra tanke til forskning og nu et fast tilbud – RESPECT for det!



Optaget af ønsket om at gøre en forskel for børn og unge med kræft, der havde svært ved at vende tilbage til skolen efter et kræftbehandlingsforløb, blev forskningsprojektet „RESPECT” søsat på Rigshospitalet i 2012, og vi i Århus var kontrolgruppe. I 2019 blev det et nationalt projekt, i håb om, at de gode resultater fra Rigshospitalet kunne bredes ud på landsplan.

Ideen blev skabt på baggrund af international forskning der viste, at 50% af børn med kræft har skolefaglige eller sociale problemer, når de genoptager deres skolegang, og at 20% af børnene går en klasse om. Lignende tal sås blandt danske børn i RESPECT projektets kontrolgruppe i Århus.

Det må der kunne gøres noget ved!

RESPECT Projektet har fokus på at støtte op om børn og unges hverdagsliv under behandlingen, vedligeholde deres faglige og sociale kompetencer og relationer til jævnaldrende, så de har lettere ved at vende tilbage til skolen efter endt behandling. Det er for alle børn og unge med kræft tilknyttet et skoletilbud i alderen 6-18 år.

Hvad gør vi så?

Barnets Klasse (og lærer) skal klædes på til opgaven, så de forstår, hvad deres kammerat gennemgår på sygehuset, og ved, hvad de kan gøre for at hjælpe.

Vi tager derfor på besøg i barnets klasse og underviser både generelt om børnekræft og den specifikke sygdom, hvad det betyder for deres kammerat at være syg, og hvordan vi sammen kan hjælpe og være en god ven.

Når man er væk fra klassen, er det svært at føle, man stadig hører til, og bliver man nu glemt? For at sikre, at den syge kammerat fortsat er en del af fællesskabet i klassen, vælges to klassekammerater som ambassadører, der skal være med til at bygge bro mellem skolen og sygehuset. Det gør vi ved, at arrangere besøg på sygehuset hos det syge barn ca. 1-2 gange om måneden. I tæt dialog med ambassadørernes forældre og lærere, sørger vi for, at ambassadørerne bliver hentet på skolen med taxa og kørt hertil, hvor jeg tager imod i døren. Det er trygt for forældrene at vide, at deres barn følges fra voksen til voksen og ordningen fungerer selv for børn i de små klasser.

Tiden på sygehuset går hurtigere og er lidt sjovere, når ens klassekammerater kommer på besøg, og bringer noget af den normalitet med, som man savner. De kan fortælle om det, man er gået glip af i skolen, og ligeledes opdatere resten af klassen, når de kommer retur.

Derved opretholdes relationerne og kontakten til klassen. Det faglige niveau understøttes ved, at ambassadørerne også deltager i undervisningen i skolestuen på sygehuset, hvis det syge barn har overskud til det.



„Projektet er det første i verden, der inkluderer kræftsyge børns skolekammerater i behandlingen”

Nogle af de ting vi ser og oplever når børnene har besøg er

- Humøret stiger og de glæder sig til at se hinanden. Man kan ligefrem se, at de retter sig op og bliver mere udadvendte, når døren går op.
- De afledes ofte fra fysiske gener som fx kvalme og smerter og kan mere end, hvis de ikke havde besøg.
- Appetitten bliver større, når man spiser med sine venner
- Tiden går hurtigere, når der er andre sjove ting at forholde sig til
- De bevæger sig generelt mere, når de har besøg – dels kommer de op og i tøjet og rundt i afdelingen, de går til skolen og vores fysioterapeuter laver ofte aktiviteter med både det syge barn og ambassadørerne, hvilket de synes er sjovt.

- En pige på 6år skulle have en injektion, og vi valgte at lade ambassadørerne se med. Pigen erfarede at det ikke gjorde så ondt som det plejede, måske fordi hun fik en ny rolle, hvor hun skulle vise sine venner at hun godt kunne og var lidt sej. Oplevelsen bringer hun med til næste gang og vennerne syntes slet ikke det var skræmmende.

Projektet er det første i verden, der inkluderer kræftsyge børns skolekammerater i behandlingen.

RESPECT projektet er en succes, og resultaterne så overbevisende, at Børnecancerfonden nu har overtaget ejerskabet og derved gjort RESPECT til et landsdækkende fast tilbud til alle børn og unge med kræft.

Se indslag på TV2Østjylland om RESPECT:
<https://www.tv2ostjylland.dk/vilde-skaebner/skolen-paa-kræftafdelingen>

Kvalitetssikringsprojekt vedr. brug af samtaleværktøj og Split Visits i opfølgende kontroller efter endt kræftforløb for unge mellem 14-19 år



I perioden 1. december 2021- 1 juli 2022 blev brugen af et samtaleværktøj og splitvisit afprøvet i to ambulatorier som et kvalitetssikringsprojekt i opfølgende kontroller efter endt kræftforløb for unge mellem 14-19 år.

Samtaleværktøjet består af en enkel side og bruges i konsultationer med unge med kræft for at hjælpe dem med at identificere, diskutere og prioritere psykosociale problemstillinger, der kan løses sammen med de sundhedsprofessionelle.

Patienten udfyldte værktøjet, som dannede grundlag for en efterfølgende samtale. Formålet var, at undersøge om anvendelse af et samtaleværktøj og split visit fører til, at de unge patienter får talt med lægen og sygeplejersken om de emner og problemer, som de har behov for. Derudover undersøges der om konsultationen kan afholdes med split visit, inden for den angivne tid og om konsultationen kan afholdes med både fokus på patientens og lægens dagsorden. Ved hjælp af forskningsenhedens projektsygeplejersker blev data indsamlet og resultaterne indtastet i redCap.

Resultaterne viste at ved 86 % af konsultationerne at patienten var næsten eller i helt fokus. Tiden overholdes ved 67% af konsultationerne 88% af de unge føler sig hørt og taget alvorligt. Både lægerne og sygeplejerskerne oplever at de unge patienter åbner mere op, der bliver talt om andre ting end det plejer til konsultationerne, hvilket gør samtaleværktøjet særdeles brugbart for de sundhedsprofessionelle.

Resultaterne blev præsenteret med mundtligt oplæg på Forskningsenhedens forskningssymposie 2022, samt posterpræsentation på SIOP Europe 2022 og Nopho/Nobos 2023 i Lund

Afdelingslæge Louise Lindholdt Hansen
Ungeambassadør Lise Jensen
Projektsygeplejerske Gunhild Sørensen



Overgangen mod et hverdagsliv efter kræftbehandling: Hvad oplever børn og unge?

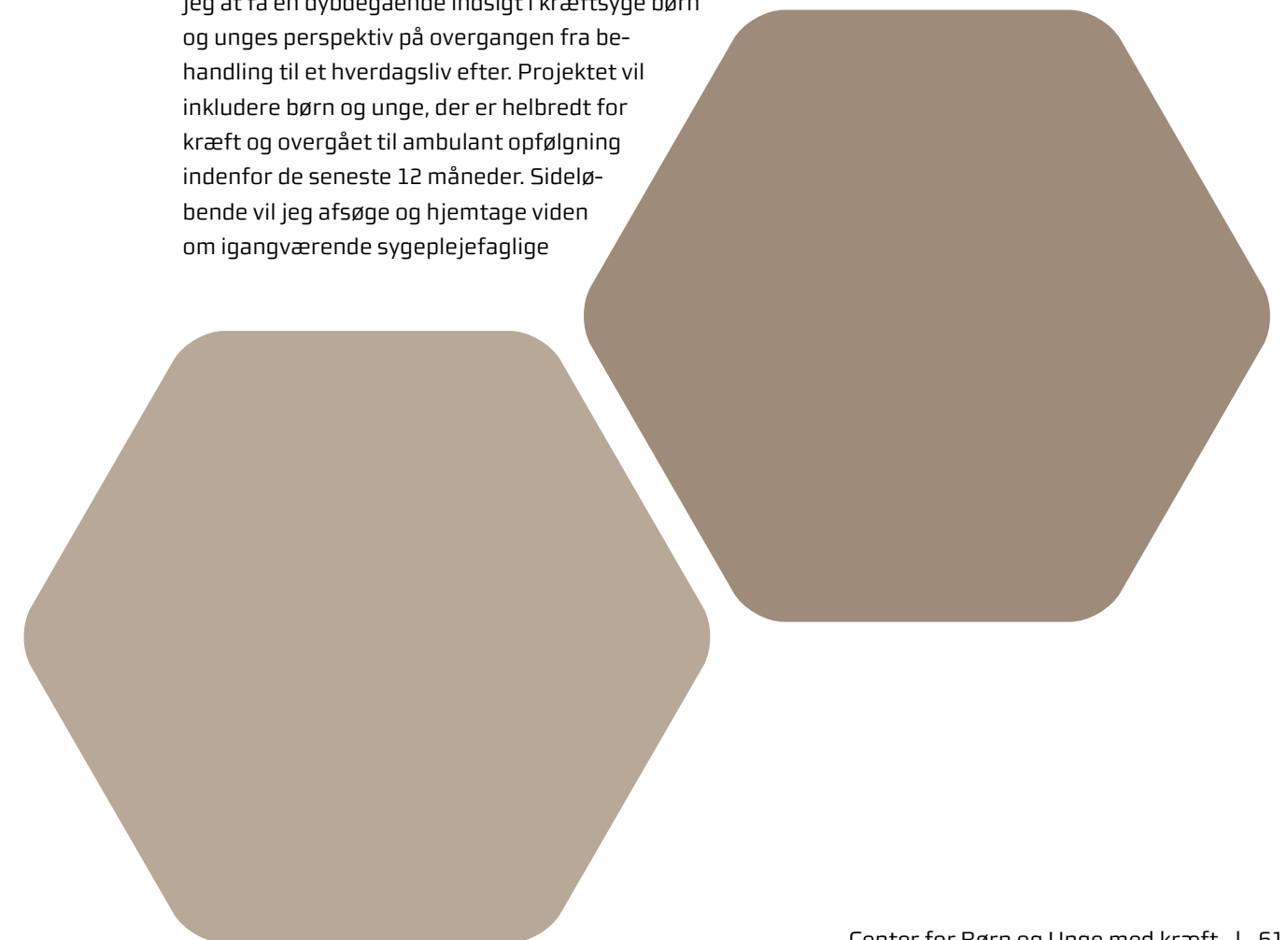


Jeg arbejder lige nu på udviklingsprojektet "Overgangen mod et hverdagsliv efter kræftbehandling: Hvad oplever børn og unge?", som er støttet af Børnecancerfonden.

Børn og unge med kræft får intensiv, ofte årelang behandling. Under behandlingen er børnenes hverdagsliv på mange måder sat på pause. Trods en struktureret og skemalagt behandling, da kan der opstå komplikationer og bivirkninger, som kan skubbe til behandlingsafslutningens målstreg. Afslutning af behandling er ikke kun en længe ventet milepæl, den beskrives også som en skelsættende begivenhed for familierne. Med projektet ønsker jeg at få en dybdegående indsigt i kræftsyrge børn og unges perspektiv på overgangen fra behandling til et hverdagsliv efter. Projektet vil inkludere børn og unge, der er helbredt for kræft og overgået til ambulant opfølgning indenfor de seneste 12 måneder. Sideløbende vil jeg afsøge og hjemtage viden om igangværende sygeplejefaglige

indsatser knyttet an til overgangen efter endt behandling. Målet er at skabe udgangspunktet for at kunne udvikle en familiebaseret rehabiliterende indsats for børn og unge efter kræft.

Kamilla Tofting-Olesen, Sygeplejerske, Cand.cur.
Videnskabelig assistent ved Enhed for Forskning og Udvikling i sygepleje til Børn og Unge
Udviklings- og implementeringssygeplejerske ved Center for Børn og Unge med kræft, Aarhus Universitetshospital



Den 1. maj 2023 blev Birgitte Klug Albertsen udnævnt til professor

Birgitte Klug Albertsen har været tilknyttet Børn og Unge på Aarhus Universitetshospital siden sin PhD i 1996. Den 1. maj blev hun udnævnt til professor, og den 16. juni holdt hun professortilrædelsesforelæsning på Aarhus Universitet.

I den anledning publicerede AUH et længere interview, der kan læses her:
https://www.fagperson.auh.dk/presse/nyheder/2023/nyhedsskabelon_ny10/



