

Jahresbericht 2019/2020

der Berner Stiftung

für krebskranke Kinder und Jugendliche Bern

Die Berner Stiftung für krebskranke Kinder und Jugendliche Bern hat im vergangenen Jahr 2019/2020 wieder mehrere Forschungsprojekte an der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie finanziell unterstützt.

Die «Brainfit» Studie - Train your brain

Das primäre Ziel der Brainfit-Studie war es, die Wirksamkeit eines Gedächtnis- und eines Sporttrainings bei Kinder und Jugendlichen nach Krebserkrankung zu prüfen (Benzing et al. 2018). Die Analysen dieser primären Forschungsfrage ergaben eher ernüchternde Resultate: das Sporttraining führt zu keinen Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit und das Gedächtnistraining verbessert einzig das visuelle Arbeitsgedächtnis, also diejenige Funktion, die während des Trainings intensiv trainiert wurde. Zu einem Transfer auf nicht direkt trainierte Bereiche kam es nach keinem der Trainings (Benzing et al. 2020).

Wir schlussfolgern daraus, dass diese Form und Intensität von Trainingsprogrammen bei Kinder nach Abschluss der Krebsbehandlung kaum Effekte auf die kognitive Entwicklung haben kann. Die gewonnenen wissenschaftlichen Erkenntnisse spornen uns zu weiteren Forschungsprojekten an, wissen wir doch nun genauer, welche Faktoren zum Erfolg eines Trainingsprogramms beitragen könnten und wie ein Training aufgebaut sein müsste um tatsächlich eine entwicklungsfördernde Auswirkung haben zu können.

[Benzing, V., Eggenberger, N., Spitzhüttli, J., Siegwart, V., Pastore-Wapp, M., Kiefer, C., ... & Leibundgut, K. \(2018\). The Brainfit study: efficacy of cognitive training and exergaming in pediatric cancer survivors—a randomized controlled trial. *BMC cancer*, 18\(1\), 1-10.](#)

[Benzing, V., Spitzhuettli, J., Siegwart, V., Schmid, J., Grotzer, M., Heinks, T., Steinlin, M, Leibundgut K & Everts, R. \(2020\). Effects of Cognitive Training and Exergaming in Pediatric Cancer Survivors—A Randomized Clinical Trial. *Medicine and science in sports and exercise*, 52\(11\), 2293.](#)

Um die kognitive Leistungsfähigkeit, den psychosozialen Status und die Lebensqualität unsere Patienten besser zu verstehen, haben wir diese Daten zusammengestellt und ziehen das Fazit, dass es den Berner und Zürcher Patienten relativ gut geht und es kaum zu deutlichen Abweichungen im Vergleich zu Gleichaltrigen kam (Siegwart et al. 2020). Einzig das Arbeitsgedächtnis war öfter unterhalb des Normbereiches und es gab einen

interessanten Zusammenhang zwischen den Problemen mit Gleichaltrigen und einer reduzierten kognitiven Leistungsfähigkeit sowie tieferer Lebensqualität. Unsere Patienten scheinen sich somit gut von der Krebserkrankung und –therapie zu erholen und zeigen einzig umschriebene Schwierigkeiten im Arbeitsgedächtnis, welche mit sozialen Problemen und der Lebensqualität in Zusammenhang stehen.

Siegwart, V., Benzing, V., Spitzhuettl, J., Schmidt, M., Grotzer, M., Steinlin, M., ... & Everts, R. (2020). Cognition, psychosocial functioning, and health-related quality of life among childhood cancer survivors. *Neuropsychological rehabilitation*, 1-24.

Dank der Unterstützung der Berner Stiftung für krebskranke Kinder und Jugendliche konnte die Brainfit-Studie zudem vertieften Einblick in die Neuroplastizität des kindlichen Gehirns nach einer Krebserkrankung und deren Therapie erlangen. In einer ersten Arbeit mit Kindern nach Krebserkrankung ohne ZNS-Beteiligung zeigen wir morphometrische Daten des Gehirns und deren Zusammenhang zur Kognition (Spitzhüttl et al. 2021). Bei Kinder nach Krebserkrankung kam es zu einer signifikanten Reduktion des Volumens der Amygdala und des Striatums, beides Hirnareale welche für die Emotionsverarbeitung eine zentrale Bedeutung haben. Diese Volumenreduktion stand jedoch in keiner Beziehung zur kognitiven Leistungsfähigkeit.

Spitzhüttl, J. S., Kronbichler, M., Kronbichler, L., Benzing, V., Siegwart, V., Schmidt, M., Steinlin, M., Leibundgut K. & Everts, R. (2021). Cortical Morphometry and Its Relationship with Cognitive Functions in Children after non-CNS Cancer. *Developmental Neurorehabilitation*, 1-10.

In einer zweiten Arbeit mit Kinder nach Krebserkrankung ohne ZNS-Beteiligung stellten wir die funktionellen Netzwerke im Ruhezustand dar und analysierten deren Beziehung zur kognitiven Leistung bei Kinder nach Krebserkrankung und Kontrollprobanden (Spitzhüttl et al. 2020). Es zeigten sich je nach Hirnareal einerseits stärkere aber auch schwächere funktionelle Konnektivitäten bei Kinder nach Krebserkrankung im Vergleich zu Kontrollprobanden. Interessanterweise stand die Hyperkonnektivität gewisser Hirnareale in einem Zusammenhang mit einem schwächeren verbalen Gedächtnis. Diese Resultate zeigen auf, eine Krebserkrankung und –therapie auch ohne ZNS-Beteiligung auch Jahre später Auswirkungen auf funktionelle Merkmale des Gehirns haben kann.

Spitzhüttl, J. S., Kronbichler, M., Kronbichler, L., Benzing, V., Siegwart, V., Pastore-Wapp, M., ... & Everts, R. (2021). Impact of non-CNS childhood cancer on resting-state connectivity and its association with cognition. *Brain and behavior*, 11(1), e01931.

Beeindruckend sind zudem die jüngsten Erkenntnisse aus der Brainfit-Studie über die Zusammenhänge zwischen Sportmotorik, körperliches Selbstkonzept und Lebensqualität (Benzing et al. 2021). So zeigte sich beispielsweise, dass das körperliche Selbstkonzept und die motorischen Fähigkeiten unserer Patienten reduziert sind und dass das körperliche

Selbstkonzept die Beziehung zwischen den motorischen Fähigkeiten und der Lebensqualität zu beeinflussen vermag.

[Benzing, V., Siegwart, V., Spitzhüttl, J., Schmid, J., Grotzer, M., Roebbers, C. M., ... & Schmidt, M. \(2021\). Motor ability, physical self-concept and health-related quality of life in pediatric cancer survivors. *Cancer medicine*, 10, 1860-1871](#)

Die Berner Stiftung für Kinder- und Jugendliche mit Krebs unterstützt die Brainfit Studie mit Personalkosten.

Fieber in Neutropenie Forschungsgruppe

Chemotherapie führt sehr häufig zu einem Mangel an weissen Abwehrblutzellen, zu Neutropenie. Fieber in Neutropenie (FN) ist die häufigste potentiell tödliche Komplikation einer Chemotherapie. Dank der notfallmässigen Behandlung mittels intravenöser Antibiotika sterben heute nur noch sehr wenige Kinder mit FN. Allerdings werden auch viele Kinder mit Antibiotika behandelt, bei denen dies gar nicht nötig wäre. Eine höhere Fiebergrenze kann die Zahl dieser unnötig behandelten Kinder reduzieren.

In einer früheren prospektiven Berner Einzelzenterstudie, der Bern 2012 FN Definition Studie, haben wir die in Bern seit längerem verwendete Fiebergrenze von 39.0°C Ohrtemperatur verglichen mit der in der häufig verwendeten Grenze von 38.5°C verglichen. Wir konnten zeigen, dass mit 39.0°C die Anzahl von FN-Diagnosen und somit Hospitalisationen und Antibiotikatherapien deutlich reduziert wird. Im Berichtszeitraum wurden zu dieser Studie zwei zusätzliche Publikationen veröffentlicht, welche die erhobenen Daten beschreiben und für andere Forschende zugänglich machen:

[Lavieri L, Koenig C, Teuffel O, Agyeman P, Ammann RA. Temperatures and blood counts in pediatric patients treated with chemotherapy for cancer, NCT01683370. *Sci Data* 2019; 6: 108.](#)

[Brack E, Wagner S, Stutz-Grunder E, Agyeman PKA, Ammann RA. Temperatures, diagnostics and treatment in pediatric cancer patients with fever in neutropenia, NCT01683370. *Sci Data* 2020; 7: 156.](#)

In einer von Bern aus geleiteten interventionellen randomisierten Multizenterstudie, der SPOG 2015 FN Definition Studie, haben wir dann die Sicherheit dieses Vorgehens untersucht. Diese Studie rekrutierte zwischen von 2016 bis 2018 in 6 SPOG Zentren insgesamt 269 Patienten und untersuchte 360 FN Episoden. Wir konnten zeigen, dass eine Fiebergrenze von 39.0°C bezüglich Sicherheit nicht schlechter war als eine Grenze von 38.5°C. Als Vorbereitung für eine geplante Analyse von Daten zur sogenannten TTA (time to antibiotics), der Zeit vom Fieberbeginn bis zum Start der Antibiotika, wurden daneben zwei

systematische Literaturübersichten inkl. Metaanalyse durchgeführt. Weitere Analysen zu verschiedenen Themen werden aktuell durchgeführt.

Koenig C, Bodmer N, Agyeman PKA, Niggli F, Adam C, Ansari M, Eisenreich B, Keller N, Leibundgut K, Nadal D, Roessler J, Scheinemann K, Simon A, Teuffel O, von der Weid NX, Zeller M, Zimmermann K, Ammann RA. 39·0°C versus 38·5°C ear temperature as fever limit in neutropenic children with chemotherapy for cancer: a multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4: 495-502.

Koenig C, Schneider C, Morgan JE, Ammann RA, Sung L, Phillips B. Association of time to antibiotics and clinical outcomes in patients with fever and neutropenia during chemotherapy for cancer: a systematic review. *Support Care Cancer* 2020; 28: 1369-1383.

Koenig C, Schneider C, Morgan JE, Ammann RA, Sung L, Phillips B. Interventions aiming to reduce time to antibiotics (TTA) in patients with fever and neutropenia during chemotherapy for cancer (FN), a systematic review. *Support Care Cancer* 2020; 28: 2369-2380.

Seit kurzem sind in der Erwachsenenmedizin kleine tragbare Messgeräte etabliert, welche das kontinuierliche Monitoring von verschiedenen Vitalparametern wie Temperatur, Puls und weiteren Parametern, erlauben, sogenannte Wearable devices (WD). Sie versprechen eine neue Möglichkeit, die TTA zu verkürzen und somit die Prognose bei FN weiter zu verbessern. Jedoch gibt es fast keine Daten zur Anwendbarkeit bei Kindern. Unsere Bern 2019 WD Pilot Studie hat die Anwendbarkeit eines WD bei Kindern und Jugendlichen unter Chemotherapie untersucht. Wir fanden, dass die Anwendbarkeit zwar prinzipiell gegeben ist, für eine Routine-Anwendung jedoch mehrere Faktoren noch verbessert werden müssen.

Koenig C*, Ammann RA*, Kuehni CE, Roessler J, Brack E. Continuous recording of vital signs with a wearable device in pediatric patients undergoing chemotherapy for cancer – an operational feasibility study. *Support Care Cancer* [in press].

Daneben wurden 2019/2020 Resultate einer retrospektiven Langzeitstudie über alle von 1993-2012 in Bern diagnostizierten FN-Episoden publiziert:

Zermatten MG*, Koenig C*, von Allmen A, Agyeman P, Ammann RA. Episodes of fever in neutropenia in pediatric patients with cancer in Bern, Switzerland, 1993 – 2012. *Sci Data* 2019; 6: 180304.

Stergiotis*, Ammann RA*, Droz S, Koenig C, Agyeman PKA. Pediatric fever in neutropenia with bacteremia - Pathogen distribution and in vitro antibiotic susceptibility patterns over time in a retrospective single-center cohort study. *PLoS ONE* 2021; 16: e0246654.

Die Berner Stiftung für Kinder- und Jugendliche mit Krebs unterstützt die Fieber in Neutropenie Forschungsgruppe mit Personalkosten.

Survivor Symposium am UCI, University Cancer Center Inselspital, Bern

Am 23.02.2020 hat im Auditorium Maurice E. Müller das erste interdisziplinäre Cancer Survivor Symposium zum Thema Nachsorge bei geheiltem Krebs im Kindes- und Jugendalter

stattgefunden. Das Symposium stiess auf breites Interesse und wurde von Fachpersonen und Interessierten aus verschiedenen Bereichen besucht.

Herr PD Dr. Ingo Menrath aus dem Universitätsklinikum Lübeck, Deutschland beschrieb die Umsetzung einer multidisziplinären Cancer Survivor Nachsorge für Kinder und Jugendliche, wie sie in Lübeck organisiert ist. Er berichtet auch über das CARE for CAYA Programm, ein Präventionsprogramm für jungen Menschen, die eine Krebserkrankung überstanden haben.

In einem weiteren Beitrag des Symposiums stellte Prof. Dr. med. Maria Wertli die Cancer Survivor Sprechstunde am Inselspital vor. In der Sprechstunde werden seit Oktober 2018 meist junge Menschen nach evidenzbasierten Empfehlungen kontrolliert und beraten. Die Sprechstunde findet an der Medizinischen Poliklinik der Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin statt und ist in Zusammenarbeit mit der Pädiatrischen Hämatonkologie und vielen Spezialfächern interdisziplinär aufgebaut.

Die Berner Stiftung für Kinder- und Jugendliche mit Krebs unterstützte das Symposium mit Reise- und Verpflegungskosten des internationalen Vortragenden.

Unterstützung Weiterbildung – Auslandsaufenthalt von Dr. Lukas Meyer-Landolt in Bristol / UK

Dr. Lukas Meyer- Landolt hat für seinen einjährigen Aufenthalt in Bristol / UK (vom 01.01. bis 31.12.2020) eine finanzielle Unterstützung erhalten. Nach seinem Medizinstudium in Bern und einer ersten Stelle im Spital Thun arbeitete er seit 2014 in der Kinderklinik Bern als Assistenzarzt. Nach 15 Monaten Arbeitserfahrung auf der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie und nach Erreichen des pädiatrischen Facharztstitels hat er nun am Bristol Royal Hospital for Children in England ein Fellowship absolvieren können.

Die Berner Stiftung für Kinder- und Jugendliche mit Krebs unterstützte den Auslandsaufenthalt mit einem Stipendium.

Laborforschung – zwei Projekte zur Verbesserung von Therapien der kindlichen Sarkome

Pädiatrische Sarkome machen etwa 15% der pädiatrischen Krebserkrankungen aus. Sie zeigen oft ein sehr aggressives Verhalten mit einer frühen Tendenz zur Entwicklung von Metastasen. Obwohl mit den derzeitigen Behandlungsschemata, einschliesslich Chirurgie und Chemotherapie, gute Ansprechraten erzielt werden können, ist die Rückfallrate im Allgemeinen hoch, mit einer extrem schlechten Prognose. Die aggressiven Chemotherapien,

die zur Bekämpfung von Rückfällen benötigt werden, haben eine erhebliche Toxizität, die späte Nebenwirkungen hervorruft, eine wichtige Komplikation in der pädiatrischen Onkologie.

Im ersten Projekt versuchen wir Nanopartikel zu entwickeln, welche Krebsmedikamente zielgerichtet in die Sarkomzellen bringen. Nanopartikel sind chemische Formulierungen welche bewirken, dass die lokale Wirkstoffkonzentration im Tumorgewebe erhöht werden: sie werden mit Molekülen an der Oberfläche ausgestattet, die ermöglichen, dass sie selektiv in pädiatrischen Sarkome aufgenommen werden. In einem Projekt in Kooperation mit Wissenschaftlern aus Montpellier/Frankreich wurden Nanopartikel, so genannte PMO (porphyrin-based periodic mesoporous organosilica nanoparticles), mit einem AMFA Molekül, (analogue of mannose 6-phosphate functionalized at the anomeric position) bestückt, das dann an den Mannose-6 Phosphat Rezeptor auf der Tumorzelle bindet und erfolgreich dieses Konzept demonstriert.

[Daurat M , Nguyen C , Dominguez Gil S , Sol V , Chaleix V , Charnay C , Raehm L , El Cheikh K , Morère A , Bernasconi M , Timpanaro A , Garcia M , Cunin F , Roessler J* , Durand JO* , Gary-Bobo M*. The mannose 6-phosphate receptor targeted with porphyrin-based periodic mes-oporous organosilica nanoparticles for rhabdomyosarcoma theranostics. Biomater Sci. 2020 Jul 7;8\(13\):3678-3684.](#)

In einem zweiten Projekt soll die «CAR-T cell therapy», welche für die Behandlung von Leukämien und Lymphomen bereits eingesetzt wird, für pädiatrische Sarkome entwickelt werden. Für diese neuartige Immuntherapie muss zunächst die Tumorzelle detailliert charakterisiert werden: die Oberflächeneigenschaften, d.h. die Antigene an der Membran, müssen identifiziert und überprüft werden, ob sie spezifisch für die Sarkome bei Kindern sind. Im Weiteren wird dann ein Peptid ausgewählt, welches sehr selektiv für kindliche Sarkomzellen ist. Für dieses Eiweissmolekül wird ein Antikörper gesucht, welcher anschliessend in einem Expressionssystem kloniert wird. Nach der Klonierung kann der Expressionsvektor in T-Zellen von Patienten, welche zuvor gesammelt werden, eingebracht so zu CAR-T Zellen umfunktioniert werden.

Die Berner Stiftung für Kinder- und Jugendliche mit Krebs unterstützt die beiden Projekte mit Personalkosten und mit der Übernahme von Materialkosten.