

RESEARCH PROJECTS

Prof. Gisela Michel, PhD

| | |
|--|----|
| Description of projects in English | 2 |
| Bereavement care for parents of childhood cancer patients | 2 |
| PanCareFollowUp (PCFU) | 3 |
| Grandparents' involvement and psychosocial outcomes when a grandchild is diagnosed with cancer: acute and long-term consequences | 4 |
| Needs and preferences for psychosocial care after childhood cancer - a mixed methods study | 5 |
| Improving Follow-up Care of Childhood Cancer: Implementation of Screening for Psychological Distress | 6 |
| Parents of long-term childhood cancer survivors | 7 |
| Psychological late effects in long-term childhood cancer survivors – Development of guidelines for follow-up care | 8 |
| Follow-up care after childhood and young adult cancer | 9 |
| Effectiveness of transition to adult care after childhood cancer | 10 |
| Fertility after Chemo- and Radiotherapy in Childhood and Adolescence, FeCt..... | 11 |
| Deutsche Beschreibung der Forschungsprojekte..... | 12 |
| Trauerbegleitung für Eltern von Kinderkrebspatienten..... | 12 |
| PanCareFollowUp (PCFU) | 13 |
| Wenn das Grosskind an Krebs erkrankt: akute und langfristige Konsequenzen für die Grosseltern..... | 14 |
| Bedürfnisse für psychosoziale Nachsorge nach Krebs im Kindesalter - eine Fragebogen- und Interview- Studie..... | 15 |
| Verbesserung der Nachsorge nach Krebs im Kindesalter: Ein Kurzfragebogen zur Erhebung psychischer Problemen | 16 |
| Schweizerische Studie zu Gesundheit und Wohlbefinden: Wie geht es Eltern ehemaliger Kinderkrebspatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung?..... | 17 |
| Psychologische Spätfolgen bei ehemaligen Kinderkrebspatienten – Entwicklung von Behandlungsrichtlinien für die Nachsorge. | 18 |
| Nachsorge nach Krebs im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter | 19 |
| Effectiveness of transition to adult care after childhood cancer - Ist der Wechsel von der Pädiatrischen zur Erwachsenen-Nachbetreuung bei ehemaligen Kinderkrebspatienten erfolgreich? | 20 |
| Gesundheitsstatus der Nachkommen von Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter | 21 |

Description of projects in English

Bereavement care for parents of childhood cancer patients

Childhood cancer is considered the second most common cause of death in children over 1 year of age in developed countries. Unfortunately, despite improvements in treatment in past decades, about 20% of children diagnosed with cancer die, meaning that almost 1 out of 5 families have to face such a devastating loss. The death of a child has been described as one of the most difficult events a family can face affecting each family member in a different and unique way.

Bereavement care, as one of the stages of paediatric palliative care, is committed to improve the quality of life and mitigate suffering of the bereaved family in a holistic manner. However, little is known about the bereavement care services that have been implemented in Switzerland and Europe. Additionally, not much is known about the needs of bereaved parents and how they fare on the long term. Finally, it is important to find out more about protective and/or risk factors of bereaved parents that might influence the long-term psycho-social outcomes in bereaved families.

The project's main goal is to improve the bereavement support available to parents whose child has died from cancer. We have three specific aims:

1. Aim: Provide an overview on parents' grieving and bereavement process after their child has died from cancer.
 - Method: Systematic review of the literature of published studies
2. Aim: Assess the characteristics of bereavement services, as part of paediatric palliative care at the end-of-life, which are offered to patients and family members in specialized paediatric oncology centres in Europe.
 - Method: A cross-sectional survey with healthcare professionals working at specialized paediatric oncology centres in Europe
3. Aim: Analyse the long-term psychological, and socio-demographic outcomes and support needs of bereaved parents in comparison to parents of long-term childhood cancer survivors, and parents from the general population in Switzerland.
 - Method: A mixed methods approach will be used: a) in-depth interviews and b) a cross-sectional survey.

Funding: This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 801076, through the SSPH+ Global PhD Fellowship Programme in Public Health Sciences (GlobalP3HS) of the Swiss School of Public Health" and Swiss Cancer League grant No KFS-4995-02-2020

Project leader: Prof. Dr. Gisela Michel

Team: Dr. Manya Hendriks, Eddy Carolina Pedraza, MD.

Collaborators: PD Dr. med. Eva Bergsträsser (University Children's Hospital Zurich); Dr. med. Eva Maria Tinner (University Children's Hospital Bern)

Duration: September 2019 – July 2023

PanCareFollowUp (PCFU)

The EU-funded project [PanCareFollowUp](#) looks at how to best deliver survivorship care to survivors of childhood and adolescent cancer in Europe. Survival rates have improved over the last few decades but there is still a long way to go in long-term follow-up care for survivors of childhood cancer. This new focus in care and evaluation of care for survivors of childhood cancer is coordinated by Prof Leontien Kremer from the Princess Máxima Center for Pediatric Oncology in Utrecht, The Netherlands. Fourteen partners from 10 European countries (Austria, Belgium, Czech Republic, Denmark, Ireland, Italy, The Netherlands, Sweden, Switzerland, United Kingdom) are participating.

PanCareFollowUp is aiming at delivering care according to recently developed guidelines using an innovative model for person centred care that empowers survivors and supports self-management. The objectives of PanCareFollowUp are to:

- Develop the PanCareFollowUp Care intervention, based on state-of-the-art knowledge, summarised in guidelines, about what regular surveillance individual survivors need and how it can be best delivered using person-centred care approaches
- Test the PanCareFollowUp Care intervention in four countries (Belgium, Czech Republic, Italy and Sweden) in partnership with 800 survivors, measuring effectiveness, value and cost-effectiveness
- Test the feasibility of using the European Survivorship Passport in delivering the PanCareFollowUp Care intervention in Italy and explore the development of an App
- Develop the PanCareFollowUp Lifestyle intervention, a person-centred eHealth lifestyle intervention tailored to meet the individual needs of survivors
- Test the PanCareFollowUp Lifestyle intervention in the Netherlands in partnership with 60 survivors, looking at effectiveness, acceptability and feasibility
- Develop materials to support replication of the PanCareFollowUp Care and Lifestyle interventions in new countries across Europe in the future

Widely disseminate and communicate the available research to survivors and their families, researchers, healthcare professionals, healthcare decision-makers and policy-makers

The University of Lucerne is participating in Work Package 3, responsible for the development of the patient reported outcome measures (PROMs; Prof. Gisela Michel) and the health economic outcomes (Prof. Stefan Boes).

Funding: This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 824982

Project team at University of Lucerne: Prof. Dr. Gisela Michel, Prof. Dr. Stefan Boes, Dr. Katharina Roser

Duration: January 2019 – December 2023

Grandparents' involvement and psychosocial outcomes when a grandchild is diagnosed with cancer: acute and long-term consequences

Childhood cancer is the second most common cause of death in children, but 5-year survival rates in Switzerland have reached 88%. However, a childhood cancer diagnosis is still a devastating event for the whole family. Research has been done concerning the impact of childhood cancer on the family system and on parents and siblings, but little is known about the impact of a childhood cancer diagnosis on grandparents. Grandparents play an important role in taking care of their grandchildren and are an important source for support. Studies in grandparents of a grandchild suffering from other diseases such as autism or disabilities have shown that grandparents are affected in many ways. The proposed study aims to fill the gap of knowledge on grandparents with a grandchild suffering from childhood cancer.

The present study aims to determine: 1) how and to what extent are grandparents involved in the care of their grandchildren during and shortly after cancer treatment; 2) the economic costs of the care provided by grandparents; 3) the information needs of grandparents on childhood cancer; 4) the short- and long-term consequences for grandparents of a cancer diagnosis in a grandchild.

We will apply mixed-methods combining different study designs and qualitative and quantitative approaches. These include 1) longitudinal study on the care and short-term consequences in grandparents of childhood cancer patients; 2) qualitative study on the experiences of grandparents of childhood cancer patients in treatment; and 3) cross-sectional study on long-term consequences in grandparents of childhood cancer survivors. Participants will be recruited in collaboration with the participating pediatric oncology clinics and will include grandparents of patients diagnosed with childhood cancer, parents of the same patients, the patients diagnosed with cancer and their siblings.

The current project will be the first longitudinal study on grandparents of grandchildren with cancer in Europe and the first to include self-reported information from three generations (grandchildren, parents and grandparents). Furthermore, the results will provide knowledge on informal care supplied by grandparents, estimate the costs, and describe acute and long-term consequences in grandparents. The gathered observations will enable to develop information material and support services especially tailored to the needs of grandparents who have an ill grandchild.

Funding: Swiss National Science Foundation (Grant No: 10001C_182129/1)

Project leader: Prof. Dr. Gisela Michel, Prof. Dr. Katrin Scheinemann

Team: Dr. Katharina Roser, Cristina Priboi, MSc

Duration: April 2019 - March 2023

Needs and preferences for psychosocial care after childhood cancer - a mixed methods study

Childhood cancer survivors are at high risk for psychosocial problems in adult life in terms of educational achievement or employment, the formation of intimate relationships, and psychological distress. However, survivors' needs and preferences for psychosocial care outside the clinical context remain largely unknown.

Our project aims to 1) identify psychosocial problems that childhood cancer survivors encountered after being diagnosed and treated for their cancer, 2) evaluate how survivors coped with such problems and where they found help and support, and 3) assess survivors' needs and preferences for future psychosocial care.

We will use a mixed methods approach, including quantitative questionnaires and qualitative interviews, to address the aims of our project. First, we will inform eligible survivors about the study and send them a link to an online questionnaire. The questionnaire will assess psychological distress, health-related quality of life, and survivors' needs for psychosocial care. A subsample of survivors who completed the questionnaire will be invited for personal interviews addressing their lived experience and subjective needs and preferences for psychosocial care in more detail.

This project is a first step towards the development of psychosocial care services for survivors of childhood cancer and will inform health care providers and policy makers on survivors' needs and preferences for psychosocial care along the cancer-survivorship trajectory.

Funding: Krebsforschung Schweiz (Nr. HSR-4080-11-2016)

Project Leader: Prof. Dr. Gisela Michel

Team: Dr. Manya Hendriks

Duration: November 2017 - July 2020

Improving Follow-up Care of Childhood Cancer: Implementation of Screening for Psychological Distress

With survival rates of 80% the population of childhood cancer survivors is rapidly growing. However, more than 60% of survivors report late effects, and in Switzerland around 25% of adult survivors report psychological distress at a clinical level. For these reasons, most childhood cancer survivors are advised to attend life-long follow-up aiming at screening for late complications. While screening for medical problems has been well-established, systematic psychological screening is not yet available. Several tools have been developed to be used with adult cancer patients on treatment, but their utility for the expanding population of cancer survivors has not been shown.

The present study aims to 1) test a screening tool for psychological distress in adolescent and adult childhood cancer survivors, 2) understand the emotional status of survivors and their parents before and after a follow-up visit, and 3) investigate the acceptability, arduousness, simplicity and perceived necessity of a screening instrument and the attitudes towards mental healthcare.

The sample will include childhood cancer survivors attending a follow up appointment in the paediatric oncology clinic of the University Children's Hospital in Basel (UKBB) within a 1.5 year period (expected N=90) and their parents. Eligibility criteria for the present study are: age ≥ 15 years at the time of study, diagnosis of childhood cancer at age ≤ 18 years, off treatment ≥ 1 year. Survivors and their parents will receive an information letter and, one week before their follow-up appointment, a questionnaire including the screening tool (Emotion Thermometer) and questions on its acceptability. Additionally, the questionnaire will assess information on psychological distress (including SCL-90-R for validation of the screening tool, Post-Traumatic Stress Disorder Checklist - civilian version (PCL-C)), and socio-demographic information. After the appointment survivors will receive a second shorter questionnaire assessing psychological distress. Clinic staff's opinion about the screening tool will be assessed in an online questionnaire.

The present study is the first step toward the implementation of systematic psychological screening during follow-up appointments. We will test a potential screening tool, and at the same time assess how survivors and clinic staff perceive psychological screening. Assessing psychological distress before and after the follow-up appointment will help evaluating the influence of the appointment itself on distress experienced around the appointment and additionally, how parents might influence distress. Close collaboration with clinicians in the Swiss Paediatric Oncology Group (SPOG) will allow implementing systematic screening for psychological distress in the daily follow-up routine in all nine paediatric oncology centres in Switzerland. Ultimately, screening will help patients and survivors to detect psychological distress early and provide timely professional counselling to those in need.

Funding: Cancer Research Switzerland (Projekt Nr. KSF-3955-08-2016)

Project Leader: Prof. Dr. Gisela Michel, Prof. Dr. Katrin Scheinemann (Universitätskinderklinik beider Basel)

Team: Erika Harju

Duration: Mai 2017 - April 2020

Parents of long-term childhood cancer survivors

When a child is diagnosed with cancer, parents are confronted with the potential fatality of the disease. They experience a highly stressful time, which may affect their psychological well-being, their relationship as a couple and with their children. Additionally, because of prolonged absence from work, they may experience an economic burden. However, for many parents distress is not over with the end of treatment and cure of the child. Parents may suffer from a variety of psychological problems such as depression, anxiety or post-traumatic stress symptoms. Uncertainty about the child's health and worries about relapse or late effects may negatively affect parents individually or as a couple. So far, late outcomes of childhood cancer in parents have mostly been studied in small samples and within a short time frame after the end of treatment.

We aim to 1) describe psychological and socio-demographic outcomes, as well as needs in parents of long-term childhood cancer survivors and compare them with parents of the general population, 2) evaluate associations of these outcomes with the clinical characteristics of the child's disease and the child's own late outcomes and 3) provide Swiss norm-data for three established and frequently used instruments on quality of life, psychological distress and post-traumatic stress.

The Swiss Childhood Cancer Registry (SCCR) registers all children diagnosed with cancer in Switzerland. We include all parents whose children were diagnosed with cancer under age 16 years, who were Swiss residents at diagnosis, who survived for 5 years or more, and are currently alive and aged 20 years or older. Additionally, we selected a random sample of parents of the same age group. Parents of survivors are first contacted by paediatric oncologists of the original treating clinic. All parents receive a questionnaire package from the study centre. Clinical information on the cancer and treatment are available from the SCCR, and information about survivors' health from the Swiss Childhood Cancer Survivor Study.

Several large cohort studies among childhood cancer survivors have improved our knowledge on their late outcomes and well-being. However, while most survivors get on with their life after cancer, many parents remain affected by their experience long after their child reached adulthood. The proposed study will be the first population-based study among parents of long-term survivors of childhood cancer and will shed light on their psychological well-being, social outcomes and the needs they have for their children and themselves.

Funding: Swiss National Science Foundation (Grant No: (Projekt Nr. 100019_153268), Kinderkrebshilfe Schweiz

Project leader: Prof. Dr. Gisela Michel

Team: Dr. Katharina Roser, Luzius Mader, Salome Christen, Julia Bänziger and Janine Vetsch.

Duration: August 2011 - December 2017

Psychological late effects in long-term childhood cancer survivors – Development of guidelines for follow-up care

In the past decades childhood cancer survival has constantly improved reaching an overall 5-year survival of approximately 80% , resulting in a rapidly growing population of long term survivors. However, as a consequence of cancer and treatment more than 60% of survivors develop physical and/or psychological late effects. Several studies suggested that 20-30% of survivors report moderate to severe psychological distress, fatigue or neurocognitive impairments. It is therefore important for many survivors that they attend life-long follow-up care. Several guidelines for long-term follow-up of childhood, adolescent and young adult cancer (CAYA) have been developed and published. However, the existing guidelines are often inconsistent and some are not up to date anymore. This leads to different recommendations and uncertainty among clinicians about which guidelines to use or implement in their country.

The aim of the proposed study is to develop clinically relevant guidelines on psychological outcomes (psychosocial issues, mental health and fatigue) to be used in follow-up care of CAYA cancer survivors.

Chaired by Prof. Gisela Michel and Jordan Gilleland Marchak (Emory University, Atlanta, USA), a group of experts will evaluate concordances and discordances among recommendations of existing guidelines, and, in case of discordances, systematically review all relevant literature on the stated topic. First, we formulate relevant clinical questions using the PICO model (Participants, Interventions, Control group and Outcome). A systematic literature search will be performed with the support of the Cochrane Childhood Cancer Group, which aims to identify all available evidence. All potential evidence will be systematically reviewed by two reviewers. Finally, we will summarize evidence of these studies, and formulate specific recommendations.

The proposed study will develop guidelines for the systematic surveillance of various psychological issues, mental health and fatigue to specifically address the needs of childhood cancer survivors and of cancer survivors in general. The close international collaboration of researchers and clinicians will help that guidelines can be put into practices adequately and efficiently.

Funding: Krebsliga Zentralschweiz

Project leader: Prof. Dr. Gisela Michel, Jordan Gilleland Marchak, PhD

Team in Luzern: Salome Christen, Dr. Katharina Roser

Duration: January 2016 - December 2018

Follow-up care after childhood and young adult cancer

Treatment for cancer in children and young adults has greatly improved and most patients are being cured. The disease and the intensive treatment, however, make them susceptible to late effects. More than 50% of survivors of childhood cancer suffer from late effects and many die from these. In addition, a substantial number of survivors suffer from psychological problems such as depression, anxiety, or post-traumatic stress. To detect and treat late effects as early as possible it is important that survivors continue to visit follow-up care long after they have been cured from cancer. Various models of follow-up care have been described but so far none has been officially implemented in Switzerland. While follow-up care needs to be constantly updated according to the current status of research, it is also important that it is convenient for survivors to participate.

The aims of the project are: 1) to compare advantages and disadvantages of follow-up care models in Europe; 2) to determine what follow-up care is used in Switzerland; and 3) to determine the advantages and disadvantages of follow-up care models as perceived by survivors, oncologists and family practitioners, and to compare their views and opinions.

The research program consists of 3 projects. In Project 1 a questionnaire was sent to follow-up programs in Europe. In project 2, current use of follow-up care and psychological well-being has been determined in childhood cancer survivors. We used data from the Swiss Childhood Cancer Survivor Study for this project. For Project 3 a questionnaire was sent to young cancer survivors to assess their opinions on currently used and desired optimal follow-up care. The sample included childhood and young adult cancer survivors diagnosed between 1990 and 2007 aged under 25 years, who have survived for more than 5 years and who were aged 11 years and older at the time of study. In survivors aged 11-18 years at time of study parents completed the questionnaire. In addition oncologists/haematologists, and family practitioners received a questionnaire.

Although various models for the organisation of follow-up care have been suggested, none has been systematically implemented in Switzerland. The proposed project provides an overview of follow-up care models used in Europe and describes the preferences for follow-up care models in survivors, oncologists and family practitioners in Switzerland. The project provides the basis for the development of a standardised model of follow-up care for childhood cancer survivors in Switzerland in close collaboration with the Swiss Paediatric Oncology Group.

Funding: Swiss National Science Foundation (Ambizione Grant to Gisela Michel: No. PZ00P3_121682 / 1 and PZ00P3_141722 / 1)

Project leader: Gisela Michel

Duration: August 2009 - July 2014 (analyses ongoing)

Effectiveness of transition to adult care after childhood cancer

Transition from paediatric to adult care is a crucial step in many chronic diseases of childhood, where patients reach adult age. In paediatric oncology there has been a huge improvement in treatment during the past decades, such that now about 80% of patients survive and reach adult age. However, around 60% of survivors suffer from adverse somatic or psychosocial late effects from their treatment and the original disease, and long-term follow-up is necessary for most of them. Generally, follow-up is well organised for survivors during the first 5-10 years, as long as they are in paediatric care and often within the context of clinical trial follow-up. However, successful transition to adult care often fails and survivors are either lost or might continue follow-up in paediatric care despite their adult age and changing needs.

We aimed to determine: 1) the frequency of follow-up in childhood cancer survivors when they are in paediatric, transition and adult care, 2) the health care providers who are involved in follow-up, 3) the information provided to survivors and potential new health care providers, 4) factors associated with different kinds of follow-up and with a successful or problematic transition to adult care, and 5) late outcomes (survival, late effects) associated with different forms of paediatric care and transition.

This is a longitudinal retrospective study using patient records to assess past follow-up care and organisation of transition for childhood cancer survivors while they were still in paediatric care. Additional information on current follow-up received by the same survivors during early adulthood and on socio-economic characteristics is available from two questionnaire studies to the same survivors themselves. Information on exact diagnosis, date of diagnosis, treatment, remissions, and relapses is available from the Swiss Childhood Cancer Registry. Childhood cancer patients who were treated in one of the nine paediatric oncology units in Switzerland, who had survived for at least 5 years and who were aged 16 years or older at the time of the study were included. For all included patients we searched their original patient records at the treating hospital for information on follow-up care, transitional care and transfer to adult care using standardized extraction sheets.

Despite major improvements in treatment of childhood cancer survivors, rapidly rising survival rates and development of guidelines for follow-up care, implementation of follow-up care for childhood cancer survivors has lagged behind. It is currently not clear if childhood cancer survivors who do need regular follow-up actually get what they need. Transition to adult care is an important step where many of those who need care might be lost. Using a combined approach of routine data, information from patient records and questionnaire surveys this study provides the first overview of how follow-up care in Switzerland is implemented for young survivors while in paediatric care, how transition is organised and for which patients transition to adult care has been successful. The available information will help to develop guidelines for the transition process of childhood cancer survivors in Switzerland. In addition, results will provide a basis to improve transitional care in other chronic paediatric diseases.

Funding: Krebsliga Schweiz (Projekt Nr. KLS 02631-08-2010)

Project leader: Prof. Dr. Gisela Michel.

Duration: April 2011 - March 2014 (analyses ongoing)

Fertility after Chemo- and Radiotherapy in Childhood and Adolescence, FeCt

Similar to the general population many former childhood cancer patients have a general desire for having own children. However, many of these survivors worry that their own children might develop cancer or could also have other health problems. These fears can affect the quality of life and family planning. Previous studies have found no increased risk for genetic diseases or cancers. However, most of these studies only included a relatively small number of childhood cancer survivors with own children, and few studies included survivors who had been treated according to recent study protocols. Therefore, we participated in an international multicenter study including 5 countries (Germany [Principal Investigator], Austria, Poland, Czech Republic and Switzerland).

In order to provide better information and education of patients and survivors of childhood cancer we aimed to answer the following questions: 1. Is there a difference in the general health status of offspring of former childhood cancer patients compared to children in the general population? 2. How concerned are former childhood cancer patients regarding their children? 3. How healthy do children of former childhood cancer patients grow up?

In this cross-sectional study we included all former patients registered at the SCCR who were diagnosed with cancer under age 16 years, were Swiss residents at diagnosis, are at least 18 years old at study and have own children. In addition, we invited siblings of participating survivors to complete a questionnaire for their children. The questionnaire was developed in Germany and included questions on the health status of the offspring, and concerns of survivors regarding their children.

The proposed study helps to improve information and education of former, today's and future patients. Fears can be addressed and reduced if valid and adequate information is available. Where required, preventive measures to improve health impairment in offspring can be taken.

Funding: Kinderkrebshilfe Schweiz.

Project leader: Prof. Dr. Gisela Michel

Team: Janine Vetsch.

Duration: 2013-2015 (analyses ongoing)

Deutsche Beschreibung der Forschungsprojekte

Trauerbegleitung für Eltern von Kinderkrebspatienten

Krebs im Kindesalter ist noch immer die zweithäufigste Todesursache bei Kindern nach dem ersten Lebensjahr (in industrialisierten Ländern). Trotz grossen Erfolgen in der Behandlung in den vergangenen Jahrzehnten sterben noch immer etwa 20% der Kinder, die an Krebs erkrankt sind. Das bedeutet, dass fast 1 von 5 Familien einen solchen Verlust hinnehmen muss. Der Tod eines Kindes wurde als eines der schlimmsten Ereignisse beschrieben, mit denen eine Familie konfrontiert werden kann. Jedes Familienmitglied ist davon auf unterschiedliche und einzigartige Weise betroffen.

Die Trauerbegleitung im Rahmen der pädiatrischen Palliativpflege hat das Ziel, die Lebensqualität zu verbessern und das Leiden der trauernden Familie auf ganzheitliche Weise zu lindern. Es ist jedoch noch wenig bekannt welche Trauerbegleitung in der Schweiz und in Europa angeboten wird. Zudem wissen wir noch wenig über die Bedürfnisse der trauernden Eltern oder darüber, wie es ihnen langfristig ergeht. Schliesslich ist es auch wichtig von trauernden Eltern zu erfahren, welche Faktoren den Umgang mit dem Verlust langfristig beeinflussen.

Das Hauptziel des Projekts ist die Verbesserung der Trauerbegleitung für Eltern, deren Kind an Krebs gestorben ist. Wir verfolgen drei spezifischen Ziele:

Wir werden den aktuellen Stand der Forschung im Bereich der elterlichen Trauer und den Trauerprozess beschreiben (systematische Übersichtsarbeit)

Wir werden beschreiben, welche Trauerbegleitung für Patienten und ihre Familienangehörigen derzeit in verschiedenen pädiatrischen Onkologiezentren in ganz Europa angeboten wird (Fragebogenstudie)

Wir werden die langfristigen psychologischen und sozialen Auswirkungen auf die Eltern nach dem Krebs Tod ihres Kindes beschreiben und erheben, welchen Unterstützung die Eltern brauchen (Interviews und Fragebogen)

Finanzielle Unterstützung: Dieses Projekt wurde durch das Forschungs- und Innovationsprogramm Horizon 2020 der Europäischen Union im Rahmen des Marie Skłodowska-Curie-Stipendiums Nr. 801076, durch das SSPH+ Global PhD Fellowship Programme in Public Health Sciences (GlobalP3HS) der Swiss School of Public Health" und durch die Krebsforschung Schweiz (Nr. KFS-4995-02-2020) finanziert.

Studienleitung: Prof. Dr. Gisela Michel

Team an der Universität Luzern: Dr. Manya Hendriks, Eddy Carolina Pedraza, MD.

Kollaborationspartnerinnen: Dr. med. Eva Bergsträsser (Universitätskinderspital Zürich); Eva Maria Tinner (Universitätskinderspital Bern),

Dauer: September 2019 - Juli 2023

PanCareFollowUp (PCFU)

Die Universität Luzern ist als Partner an einem von der EU geförderten Projekt zur Verbesserung der Nachsorge nach Krebs im Kindes- und Jugendalter beteiligt (www.pancarefollowup.eu).

In dem Horizon2020 Projekt wird untersucht, wie die Nachsorge am besten organisiert werden kann. Das Projekt wird von PanCare durchgeführt, einem europäischen, multidisziplinären Netzwerk mit dem Ziel, Spätfolgen zu reduzieren und die Nachsorge nach Krebs im Kindes- und Jugendalter zu verbessern (www.pancare.eu). Die Koordination des Projektes übernimmt Prof. Leontien Kremer vom Princess Máxima Center for Pediatric Oncology in Utrecht (Niederlande) und es sind insgesamt 14 Partnerinstitutionen aus 10 Ländern an dem Projekt beteiligt.

Das PanCareFollowUp Projekt wird Richtlinien für die Nachsorge implementieren, die kürzlich im Rahmen eines Vorgängerprojekts entwickelt wurden, und ein personenzentriertes Modell der Nachsorge entwickeln und implementieren. Die Ziele des Projektes sind:

- die Entwicklung der PanCareFollowUp Intervention (personenzentriertes Nachsorgemodell) nach neuestem Stand des Wissens anhand aktueller Richtlinien;
- die Einführung der Intervention in vier Ländern (Belgien, Tschechische Republik, Italien, Schweden) mit 800 ehemaligen Patienten, und die Evaluation der Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit des Nachsorgemodells anhand der gesammelten Daten;
- die Implementierung und Evaluation eines Europäischen Survivorship Passes in Italien und dessen Nutzen für ehemalige Patienten und für die Nachsorge;
- die Entwicklung und Implementierung einer e-Lifestyle Intervention und Evaluation anhand von Daten von 60 ehemaligen Patienten in den Niederlanden.

Das PanCareFollowUp Projekt soll die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Spätfolgen verbessern, indem die Ärzte eng mit den ehemaligen Patienten zusammenarbeiten und ihnen so ermöglichen, die Mitverantwortung für ihre Gesundheit und die Nachsorge zu übernehmen.

Finanzielle Unterstützung: European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 824982

Team an der Universität Luzern: Prof. Dr. Gisela Michel, Prof. Dr. Stefan Boes, Dr. Katharina Roser

Dauer: Januar 2019 – Dezember 2023

Wenn das Grosskind an Krebs erkrankt: akute und langfristige Konsequenzen für die Grosseltern

Krebs im Kindesalter ist die zweithäufigste Todesursache bei Kindern. Die meisten Kinder können heute allerdings geheilt werden. Dennoch ist eine Krebsdiagnose bei Kindern immer noch ein verheerendes Moment für die ganze Familie. Zu den Auswirkungen des Krebses auf das Familiensystem, besonders die Eltern und Geschwister, wurde bereits viel geforscht. Es ist jedoch noch wenig bekannt, wie eine Krebsdiagnose die Grosseltern betrifft. Grosseltern spielen eine wichtige Rolle bei der Betreuung der Grosskinder und stellen eine wichtige Unterstützung dar. Studien zu Grosseltern, deren Grosskind an anderen Krankheiten wie Autismus oder körperlichen Behinderungen leiden, zeigen, dass diese auf viele Arten betroffen sind.

Mit der aktuellen Studie möchte wir folgendes beschreiben: 1) wie und in welchem Ausmass sind die Grosseltern während der Krebsbehandlung und kurz danach in die Betreuung involviert; 2) wie hoch sind die Kosten der Betreuung durch die Grosseltern; 3) welche Informationsbedürfnisse haben Grosseltern hinsichtlich der Krebserkrankung ihres Enkels; 4) welches sind die kurz- und langfristigen Konsequenzen für die Grosseltern.

Wir werden unterschiedliche Studien-Designs sowie qualitative und quantitative Zugänge kombinieren. Diese beinhalten 1) Längsschnittstudie zur Betreuung und zu kurzfristigen Auswirkungen auf die Grosseltern von Krebspatienten im Kindesalter; 2) qualitative Studie zu den Erfahrungen von Grosseltern während der Krebsbehandlung des Grosskindes; und 3) Querschnittsstudie zu langfristigen Auswirkungen auf die Grosseltern von ehemaligen KinderkrebspatientInnen. Teilnehmende werden in Zusammenarbeit mit kinderonkologischen Kliniken rekrutiert und setzen sich zusammen aus Grosseltern der Krebspatienten, Eltern der gleichen Patienten, den Patienten mit Krebsdiagnose und deren Geschwister.

Das Projekt wird die erste Längsschnittstudie zu Grosseltern von Enkeln mit Krebs in Europa sein und das erste, welches Informationen von drei Generationen (Grosskinder, Eltern und Grosseltern) erhebt. Ausserdem werden die Resultate Erkenntnisse zur informellen Pflege durch die Grosseltern liefern, eine Kostenschätzung ermöglichen sowie die akuten und langfristigen Konsequenzen für die Grosseltern beschreiben. Unsere Resultate werden die Entwicklung von Informationsmaterial und Unterstützungsdiensten ermöglichen, die speziell auf die Bedürfnisse von Grosseltern eines kranken Grosskindes zugeschnitten sind.

Finanzielle Unterstützung: Schweizerischen Nationalfonds (Projekt Nr. 10001C_182129/1)

Studienleitung: Prof. Dr. Gisela Michel, Prof. Dr. Katrin Scheinemann

Team: Dr. Katharina Roser, Cristina Priboj, MSc

Dauer: January 2019 - December 2022

Bedürfnisse für psychosoziale Nachsorge nach Krebs im Kindesalter - eine Fragebogen- und Interview-Studie

Ehemalige Kinderkrebspatienten haben ein hohes Risiko für psychosoziale Probleme im Erwachsenenalter. Dies kann die schulische Ausbildung, das Berufsleben, persönliche Beziehungen, aber auch psychische Probleme betreffen. Die Bedürfnisse nach psychosozialer Nachsorge von ehemaligen Kinderkrebs-Patienten neben der klinischen Nachsorge sind aber weitgehend unbekannt.

Die Ziele dieses Projektes sind: 1) die Identifikation von psychosozialen Problemen von ehemaligen Kinderkrebs-Patienten, 2) die Beschreibung wie ehemalige Kinderkrebs-Patienten bisher mit solchen Problemen umgegangen sind, bzw. wo sie Unterstützung gefunden haben, und 3) die Erhebung der Bedürfnisse von ehemaligen Kinderkrebs-Patienten im Hinblick auf die Gestaltung der psychosozialen Unterstützung in der Zukunft.

Wir benutzen dazu zwei unterschiedliche methodische Zugänge: einen quantitativen Fragebogen und qualitative Interviews. Zuerst wurden ehemalige Kinderkrebs-Patienten schriftlich über die Studie informiert und wir haben ihnen den Link zu einem online Fragebogen geschickt. In diesem Fragebogen erhoben wir psychosoziale Probleme und haben gezielt nach den Bedürfnissen für psychosoziale Nachsorge gefragt. In einem zweiten Teil haben wir persönliche Interviews durchgeführt um die bisherigen Erfahrungen und den Umgang mit psychosozialen Problemen zu erheben. In den Interviews sind wir insbesondere auf die individuellen Bedürfnisse und Wünsche für eine gezielte psychosoziale Nachsorge eingegangen.

Wir konnten 69 ehemaliger Kinderkrebs-Patienten mittels Fragebogen und – bis jetzt – 29 Survivors mittels persönliche Interviews befragen. Survivors gaben an, dass ihre Krebserfahrung sich einerseits negativ auf Ihre Beziehungen, Versicherungen und Ausbildung auswirkte. Andererseits wurde ihr Einfühlungsvermögen und ihr Lebenseinstellung durch die Krebserfahrung positiv beeinflusst. Insgesamt wünschten sich etwa ein Drittel spezifische zusätzliche psychosoziale Nachsorge. Dazu gehörten besonders: Information zur Krebserkrankung und möglichen Spätfolgen, Unterstützung während der Schulzeit, und Unterstützung mit Versicherungen.

Dieses Projekt wird gezielt aufzeigen welche Bedürfnisse und Wünsche ehemalige Kinderkrebs-Patienten im Hinblick auf die zukünftige Gestaltung von psychosozialer Nachsorge in der Schweiz haben und mithelfen die psychosoziale Nachsorge nach Krebs im Kindesalter zu verbessern.

Finanzielle Unterstützung: Krebsforschung Schweiz (Nr. HSR-4080-11-2016)

Studienleitung: Prof. Dr. Gisela Michel

Team: Dr. Manya Hendriks

Dauer: November 2017 - Juli 2020

Verbesserung der Nachsorge nach Krebs im Kindesalter: Ein Kurzfragebogen zur Erhebung psychischer Problemen

Ehemalige Kinderkrebspatienten haben ein hohes Risiko für Spätfolgen. Etwa jeder vierte ehemalige Patient in der Schweiz leidet unter psychischen Problemen. Um diese Probleme möglichst frühzeitig erkennen und behandeln zu können, sollen sie in der regelmässigen Nachsorge angesprochen werden. In diesem Projekt untersuchen wir ein kurzes Screening Instrument für psychische Probleme, welches sich bei erwachsenen Krebspatienten in Therapie als sehr erfolgreich gezeigt hat: das Emotions-Thermometer.

Die Ziele des Projekts sind: 1) das Emotions-Thermometer in einer Gruppe von jungen Erwachsenen nach einer Krebserkrankung im Kindesalter zu testen, 2) das psychische Befinden der ehemaligen Patienten und ihren Eltern vor und nach der Nachsorge erheben, und 3) die Akzeptanz für das Emotions-Thermometers unter den ehemaligen Patienten und Klinikpersonal zu untersuchen.

Wir haben bisher mehr als 40 ehemalige Patienten in die Studie eingeschlossen, welche die Nachsorge in Basel, Aarau oder Luzern besuchen. Die Eltern wurden ebenfalls befragt. Die Teilnehmer erhielten vor und nach dem Nachsorgetermin einen kurzen Fragebogen zu ihrem psychischen Befinden. Vor dem Termin wurde auch das Emotions-Thermometer ausgefüllt. Zudem haben wir mittels online- Fragebogen die Akzeptanz für das neue Instrument bei Kinderonkologen und Pflegefachpersonen der Kinderonkologie aus der gesamten Schweiz erhoben.

Die Studie wird helfen die psychosoziale Nachsorge nach Krebs im Kindesalter zu verbessern. Wir werden erstmals zeigen können, wie sich ehemalige Patienten fühlen, bevor sie einen Nachsorgetermin haben und ob sich das Befinden der Eltern auf die Kinder auswirkt. Wenn das Emotionsthermometer sich als erfolgreiches Kurzinstrument erweist, kann es dank der engen Zusammenarbeit der Schweizer Kinderonkologen schnell in allen neun Kinderonkologischen Kliniken eingeführt werden.

Finanzielle Unterstützung: Krebsforschung Schweiz (Projekt Nr. KSF-3955-08-2016)

Studienleitung: Prof. Dr. Gisela Michel, Prof. Dr. Katrin Scheinemann (Universitätskinderklinik beider Basel)

Team: Erika Harju

Dauer: Mai 2017 - April 2020

Schweizerische Studie zu Gesundheit und Wohlbefinden: Wie geht es Eltern ehemaliger Kinderkrebspatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung?

Die Universität Luzern hat zusammen mit dem Schweizer Kinderkrebsregister eine Studie zu Gesundheit und Wohlbefinden der allgemeinen Bevölkerung der Schweiz und Eltern ehemaliger Kinderkrebspatienten durchgeführt. Die Studie untersuchte zwei Zielgruppen:

- Allgemeinbevölkerung der Schweiz
- Eltern ehemaliger Kinderkrebspatienten

Ziel der Studie war es die Gesundheit und das Wohlbefinden der Schweizer Gesamtbevölkerung und von Eltern ehemaliger Kinderkrebspatienten zu erheben, zu beschreiben und zu vergleichen.

Dank Fortschritten in der Therapie können heute glücklicherweise über 80% aller Kinder, die an Krebs erkranken, geheilt werden. Die lebensbedrohende Krankheit und intensive Therapie kann jedoch langdauernde psychische, soziale und finanzielle Folgen für die gesamte Familie mit sich bringen.

Insgesamt mehr als 1200 Personen aus der Schweizer Bevölkerung und mehr als 700 Eltern von ehemaligen Kinderkrebspatienten einen detaillierten Fragebogen zu Gesundheit und Wohlbefinden, Sorgen und Ängsten, Partnerbeziehung und sozio-demographischen Faktoren ausgefüllt.

Die Resultate werden helfen, Eltern von Kinderkrebspatienten die nötige Unterstützung während, sowie Jahre nach der Erkrankung des Kindes zu geben.

Finanzielle Unterstützung: Schweizerischen Nationalfonds (Projekt Nr. 100019_153268), Kinderkrebshilfe Schweiz

Studienleitung: Prof. Dr. Gisela Michel

Team: Dr. Katharina Roser, Dr. Luzius Mader, Salome Christen, Julia Bänziger und Dr. Janine Vetsch.

Dauer: August 2014 - Dezember 2017

Psychologische Spätfolgen bei ehemaligen Kinderkrebspatienten – Entwicklung von Behandlungsrichtlinien für die Nachsorge.

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Behandlung von Krebs bei Kindern stark verbessert. Dank der besseren Behandlung liegt die 5-Jahres Überlebensrate nun bei ungefähr 80%. Jedoch leiden viele der ehemaligen Kinderkrebspatienten (Survivor) an Spätfolgen: Mehr als 60% entwickeln physische oder psychische Probleme. Es ist daher für den Grossteil der Survivor wichtig, regelmässig eine Nachsorgesprechstunde zu besuchen, oft ein Leben lang.

Es gibt bereits in verschiedenen Ländern Behandlungsrichtlinien zur Langzeit-Nachsorge von Menschen, welche als Kind, Jugendliche oder junge Erwachsene an Krebs erkrankt waren. Allerdings sind diese Behandlungsrichtlinien zum Teil widersprüchlich oder nicht mehr aktuell.

Das Ziel unseres Projekts ist, klinisch relevante Behandlungsrichtlinien zu den Bereichen „Psychosoziale Probleme“, „Psychische Gesundheitsprobleme“ und „Chronische Müdigkeit (Fatigue)“ zu erstellen, welche international für die Nachsorge verwendet werden können.

Unser Projekt ist ein Teilprojekt der internationalen Gruppe „International Guideline Harmonization Group for Late Effects of Childhood Cancer“ (<http://www.ighg.org/>). Diese Gruppe verfolgt das Ziel, international einheitliche Behandlungsrichtlinien für die Nachsorge von ehemaligen Kinderkrebspatienten zu erstellen. Eine enge Zusammenarbeit besteht ebenfalls mit dem Europäischen Projekt PanCareSurFup (www.pancaresurfup.eu, work package 6).

Das Team besteht neben Gisela Michel (Projektleiterin) aus Jordan Gilleland-Marchak (Projektleiterin, USA), Salome Christen (Projektkoordinatorin, Universität Luzern) und einem grossen Team an Wissenschaftlern, Psychologen und Ärzten aus dem In- und Ausland.

Finanzielle Unterstützung: Krebsliga Zentralschweiz

Studienleitung: Prof. Dr. Gisela Michel, Jordan Gilleland Marchak, PhD

Team in Luzern: Salome Christen, Dr. Katharina Roser

Dauer: Januar 2016 – Dezember 2017

Nachsorge nach Krebs im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter

Die Behandlung von krebskranken Kindern hat sich stark verbessert, so dass heute über 80% der Kinder geheilt werden können. Das Risiko für Spätfolgen ist jedoch hoch und die regelmässige Nachsorge ist wichtig. Die Nachsorge in den ersten 10 Jahren nach Diagnose ist in der Schweiz gut gewährleistet. Die spätere Nachsorge ist bisher jedoch nicht systematisch vorhanden oder organisiert. In dieser Studie haben wir die Präferenzen und Wünsche von ehemaligen Patienten, deren Eltern und von betreuenden Ärzten für die zukünftige Nachsorge erhoben.

Die Ziele waren: 1) die Vor- und Nachteile verschiedener Nachsorgemodelle in Europa zu erheben; 2) die vorhandene Nachsorge in der Schweiz beschreiben; 3) die Wünsche und Präferenzen für verschiedene Modelle bei ehemaligen Patienten, Eltern und Ärzten in der Schweiz zu vergleichen.

Für Fragestellung 1) haben wir Fragebogen an alle pädiatrisch-onkologischen Kliniken in Europa (ausgenommen Deutschland und Frankreich) geschickt. Für die Fragestellungen 2) und 3) wurden ehemalige Patienten und Eltern, Kinderonkologen, Erwachsenenonkologen und ein Stichprobe von Haus- und Kinderärzten in der Schweiz mittels Fragebogen kontaktiert.

Während international schon verschiedene Nachsorgemodelle beschrieben worden sind, wurde nur an wenigen Orten die Nachsorge für ehemalige Kinderkrebspatienten systematisch implementiert. Unsere Studie hilft, die Wünsche der betroffenen Patienten, Eltern und Ärzten mit einzubeziehen, wenn neue Nachsorgemodelle in der Schweiz aber auch international aufgebaut werden. Dies wird helfen, den ehemaligen Patienten auch langfristig die Nachsorge zu bieten, die sie brauchen und die sie sich wünschen.

Finanzielle Unterstützung: Swiss National Science Foundation (Ambizione Grant to Gisela Michel: No. PZ00P3_121682 / 1 and PZ00P3_141722 / 1)

Studienleitung: Gisela Michel

Dauer: August 2009 - Juli 2014 (Datenanalyse weiterlaufend)

Effectiveness of transition to adult care after childhood cancer - Ist der Wechsel von der Pädiatrischen zur Erwachsenen-Nachbetreuung bei ehemaligen Kinderkrebspatienten erfolgreich?

Die Therapie für Kinderkrebspatienten hat sich in den letzten Jahrzehnten stark verbessert, und über 80% aller Kinder werden heute geheilt. Trotz Heilung leiden bis zu zwei Drittel aller ehemaligen Kinderkrebspatienten an Spätfolgen der Erkrankung und der Therapie. Nachkontrollen sind deshalb äusserst wichtig für diese Patientengruppe.

Solange die ehemaligen Patienten noch ins Kinderspital kommen, sind diese Nachkontrollen gut durch die Kinderkrebspezialisten organisiert. Wenn die ehemaligen Patienten jedoch erwachsen werden, kann es Probleme mit dem Übergang in die Erwachsenen-Nachbetreuung geben. Die Erwachsenen-Nachsorge von ehemaligen Kinderkrebspatienten ist bisher kaum systematisch organisiert. Viele Patienten, die eine gute Nachsorge bräuchten, erhalten sie deshalb nicht.

Die Studie untersucht anhand von Klinikdokumenten, welche Nachkontrollen im Kinderspital durchgeführt wurden, wie der Übergang in die Erwachsenen-Betreuung organisiert wurde, und welche Informationen den nachfolgenden Betreuern (z.B. Hausarzt oder Erwachsenen-Krebspezialist) aber auch den Eltern und ehemaligen Patienten abgegeben wurden.

Zusammen mit Informationen aus dem Schweizer Kinderkrebsregister und zwei Fragebogenstudien an die ehemaligen Patienten zu ihren heutigen Nachkontrollen wird die Organisation von Nachkontrollen und den Übergang zur Erwachsenen-Nachsorge in der Schweiz genau beschreiben. Das gibt uns die Möglichkeit, Vorschläge für eine Verbesserung des Übergangs von der Kinder- in die Erwachsenen-Nachsorge zu machen. Die enge Zusammenarbeit mit Kinder- und Erwachsenen-Krebspezialisten erlaubt es, Verbesserungen direkt im Klinik-Alltag einzuführen. Langfristig können so die Nachkontrollen für alle ehemaligen Kinderkrebspatienten verbessert werden.

Finanzielle Unterstützung: Krebsliga Schweiz (Projekt Nr. KLS 02631-08-2010)

Studienleitung: Prof. Dr. Gisela Michel.

Dauer: April 2011 - März 2013 (Datenanalyse weiterlaufend)

Gesundheitsstatus der Nachkommen von Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter

Wie die meisten jungen Erwachsenen haben viele ehemalige Kinderkrebspatienten einen Kinderwunsch. Im Gegensatz zu anderen jungen Erwachsenen ohne Krebserkrankung in der Kindheit machen sich jedoch viele ehemalige Patienten Sorgen, dass eigene Kinder ebenfalls an Krebs erkranken oder andere gesundheitliche Probleme haben könnten. Diese Ängste können sich auf die Lebensqualität und Familienplanung auswirken. Bisherige Studien haben kein erhöhtes Risiko für genetische Erkrankungen oder Krebserkrankungen festgestellt. Allerdings beinhalteten bisherige Studien oft nur relativ kleine Stichproben ehemaliger Patienten mit eigenen Kindern. Zudem gibt es nur wenige Studien mit ehemaligen Patienten, die nach neueren Therapieansätzen behandelt wurden.

Die Universität Luzern ist der Schweizer Partner einer internationalen, multizentrischen Studie, an der 5 Länder teilnehmen (Deutschland [Studienleitung], Österreich, Polen, Tschechische Republik und die Schweiz).

Mit der Studie sollen die folgenden Fragestellungen beantwortet werden:

1. Sind die Nachkommen ehemaliger Kinderkrebs Patienten genauso gesund wie andere Kinder?
2. Wie besorgt sind ehemalige Patienten um ihre Kinder?
3. Wie gesund wachsen Kinder ehemaliger Patienten auf?

Für die Studie wurden alle ehemaligen Kinderkrebspatienten kontaktiert, die eigene Kinder haben. Mittels Fragebogen wurden sie umfassend zum allgemeinen Gesundheitszustand ihrer eigenen Kinder befragt. Auch die Geschwister der ehemaligen Kinderkrebspatienten erhielten einen Fragebogen und wurden gebeten über den Gesundheitszustand ihrer Kinder Auskunft zu geben.

Die Ergebnisse dieser Studie sollen einer besseren Grundlage für die Aufklärung ehemaliger, heutiger und zukünftiger Patienten dienen. Unterscheidet sich der Gesundheitsstatus der Nachkommen nicht von dem der Allgemeinbevölkerung, kann die Angst vor erhöhtem Krankheitsrisiko bei Nachkommen kideronkologischer Patienten durch gezielte Aufklärung reduziert werden. Gegebenenfalls soll auf präventive Maßnahmen zur Verhinderung einer gesundheitlichen Beeinträchtigung der Nachkommen hingewiesen werden.

Finanzielle Unterstützung: Kinderkrebshilfe Schweiz

Studienleitung: Prof. Dr. Gisela Michel

Team: Janine Vetsch

Dauer: 2013-2015 (Datenanalyse weiterlaufend)