

Aus dem Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie
der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Direktor (beurlaubt): Universitätsprofessor Dr. med. Dr. Sc. (Harvard) K. W.
Lauterbach MdB
Kommissarische Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. S. A. K. Stock

Entscheidungshilfen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Kumulative Dissertation, bestehend aus drei Beiträgen

vorgelegt von Lisa Krassuski
aus Berlin

promoviert am 04. Oktober 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät zu Köln

2021

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. med. S. Stock
2. Gutachterin: Professorin Dr. med. K. Rhiem

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.¹

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Mein Anteil an den einzelnen Publikationen dieser Arbeit ist folgender:

1) Effectiveness of decision aids for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a systematic review. Krassuski L, Vennedey V, Stock S, Kautz-Freimuth S. BMC Med Inform Decis Mak. 2019 Aug 1;19(1):154. doi: 10.1186/s12911-019-0872-2.

Ich bin verantwortlich für die Entwicklung der Forschungsfrage, der Suchstrategie, der Ein- und Ausschlusskriterien sowie für die Auswertung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien. Ich habe beim Screening der Titel, Abstracts und Volltexte, der Handsuche sowie bei der Evaluierung der Qualität der eingeschlossenen Studien mitgewirkt. Ich bin verantwortlich für die Erstellung des Manuskripts und habe alle Tabellen, Abbildungen und Anhänge erstellt. Ich habe das Manuskript kritisch gelesen, überarbeitet und seiner Veröffentlichung zugestimmt.

2) Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen: eine systematische Übersicht. Krassuski LM, Kautz-Freimuth S, Vennedey V, Rhiem K, Schmutzler RK, Stock S. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2021 Jun;81(6):679-698. doi: 10.1055/a-1326-1792.

Ich bin verantwortlich für die Entwicklung der Forschungsfrage, der Suchstrategie, der Ein- und Ausschlusskriterien sowie für die Auswertung der Ergebnisse der eingeschlossenen Entscheidungshilfen. Ich habe beim Screening der Titel, Abstracts und Volltexte, der Handsuche sowie bei der Evaluierung der Qualität der eingeschlossenen Entscheidungshilfen mitgewirkt. Ich bin verantwortlich für die Erstellung des Manuskripts und habe alle Tabellen, Abbildungen und Anhänge erstellt. Ich habe das Manuskript kritisch gelesen, überarbeitet und seiner Veröffentlichung zugestimmt.

3) Development of decision aids for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers in Germany to support preference-sensitive decision-making. Kautz-Freimuth S, Redaelli M, Rhiem K, Vodermaier A, Krassuski L, Nicolai K, Schnepper M, Kuboth V, Dick J, Vennedey V, Wiedemann R, Schmutzler R, Stock S. BMC Med Inform Decis Mak. 2021 Jun 5;21(1):180. doi: 10.1186/s12911-021-01528-4.

Ich habe die systematische Literaturrecherche zu bestehenden Entscheidungshilfen durchgeführt. Ich habe das Manuskript kritisch gelesen, überarbeitet und seiner Veröffentlichung zugestimmt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 21.10.2021

Unterschrift: 

¹Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

Für alle Frauen, die schwere Entscheidungen treffen müssen

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 8 |
| 1. ZUSAMMENFASSUNG | 11 |
| 2. EINLEITUNG | 13 |
| 2.1. Vorwort | 13 |
| 2.2. Familiärer Brust- und Eierstockkrebs | 14 |
| 2.3. BRCA | 15 |
| 2.4. Arzt-Patienten-Beziehung | 19 |
| 2.5. Entscheidungshilfen | 20 |
| 2.6. Entscheidungshilfen für <i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerinnen | 21 |
| 2.7. Fragestellungen und Ziel der Arbeit | 23 |
| 3. VERÖFFENTLICHUNGEN | 24 |
| 3.1. Effectiveness of decision aids for female <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutation carriers: a systematic review | 24 |
| 3.2. Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für <i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerinnen: eine systematische Übersicht | 38 |
| 3.3. Development of decision aids for female <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutation carriers in Germany to support preference-sensitive decision-making | 75 |
| 4. DISKUSSION | 94 |
| 4.1. Diskussion | 94 |
| 4.2. Zusammenfassung und Ausblick | 98 |
| 5. LITERATURVERZEICHNIS | 100 |
| 6. ANHÄNGE | 106 |
| 6.1. Abbildungsverzeichnis | 106 |
| 6.2. Tabellenverzeichnis | 107 |
| 6.3. Anhänge “Effectiveness of decision aids for female <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutation carriers: a systematic review” | 109 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 6.3.1. | Full search strategy for each database | 109 |
| 6.3.2. | Quality of randomized controlled trials / Rationale | 115 |
| 6.3.3. | Quality of pretest-posttest study / Rationale | 117 |
| 6.4. | Anhänge “Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für <i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerinnen: eine systematische Übersicht” | 118 |
| 6.4.1. | Full search strategy for each database | 118 |
| 6.5. | Anhänge “Development of decision aids for female <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutation carriers in Germany to support preference-sensitive decision-making” | 123 |
| 6.5.1. | Method details Step 1-6 | 123 |
| 6.5.2. | Identified decision aids | 129 |
| 6.5.3. | Focus group discussions | 130 |
| 6.5.4. | User tests | 135 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|--|
| AGO | Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie |
| <i>ATM</i> | ataxia telangiectasia mutated gene |
| BC | breast cancer |
| BC-S | breast cancer screening |
| BK | Brustkrebs |
| BK-F | Brustkrebs-Früherkennung |
| BMI | body mass index |
| <i>BRCA1</i> | breast cancer gene 1 |
| <i>BRCA2</i> | breast cancer gene 2 |
| BRCT | BRCA1 C-Terminus Domäne |
| BSI | Brief Symptom Inventory |
| CD-ROM | Compact Disc Read-Only Memory |
| <i>CHEK2</i> | checkpoint kinase 2 gene |
| DA | Decision aid(s) |
| EH | Entscheidungshilfe(n) |
| EK | Eierstockkrebs |
| EK-F | Eierstockkrebs-Früherkennung |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| GC-HBOC | German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer |
| HBOC | hereditary breast and ovarian cancer syndrome |
| HET | Hormonersatztherapie |
| HRT | Hormone replacement therapy |
| IES | Impact of Event Scale |
| IGKE | Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie |

| | |
|---------------|--|
| IOM | Institute of Medicine |
| IPDAS | International Patient Decision Aid Standards |
| IPDASi | International Patient Decision Aids Standards instrument |
| IPDASi-SF | IPDAS instrument short form |
| LCIS | lobular carcinoma in situ |
| MICRA | Multidimensional Impact of Cancer Risk Assessment Questionnaire |
| MRI | magnetic resonance imaging |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NL | Netherlands |
| NSW | New South Wales |
| OC | ovarian cancer |
| OC-S | ovarian cancer screening |
| OHRI | Ottawa Hospital Research Institute |
| <i>PALB2</i> | partner and localizer of brca2 gene |
| PDF | portable data format |
| PRISMA | Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses |
| PROM | patient-reported outcome |
| <i>RAD51C</i> | RAD51 homolog C gene |
| <i>RAD51D</i> | RAD51 homolog D gene |
| <i>RB1</i> | retinoblastoma 1 gene |
| RCT | randomized controlled trial(s) |
| RING | really interesting new gene |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RR-BM | risk-reducing bilateral mastectomy / Risikoreduzierende bilaterale Mastektomie |

| | |
|-------------|---|
| RR-BO | risk-reducing bilateral oophorectomy / Risikoreduzierende bilaterale Oophorektomie |
| RR-BSO | risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy / Risikoreduzierende, bilaterale Salpingo-Oophorektomie |
| RR-CM | risk-reducing contralateral mastectomy |
| RR-M | risk-reducing mastectomy / Risikoreduzierende Mastektomie |
| RR-O | risk-reducing oophorectomy / Risikoreduzierende Oophorektomie |
| RR-S | risk-reducing salpingectomy / Risikoreduzierende Salpingektomie |
| RR-SO | risk-reducing salpingo-oophorectomy / Risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie |
| SDM | shared decision-making |
| SERM | Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren |
| <i>TP53</i> | tumor protein 53 gene |
| VUS | variants of unknown significance |

1. Zusammenfassung

Für Frauen mit einer pathogenen *BRCA1/2*-Mutation ist das Risiko, im Laufe ihres Lebens an Brust- und/oder Eierstockkrebs zu erkranken, deutlich erhöht. Zu den aktuellen präventiven Handlungsalternativen gehören ein intensiviertes Brustkrebs-Früherkennungsprogramm und risikoreduzierende Operationen. Vor der Entscheidung für eine Option müssen *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen medizinische und individuelle Faktoren wie die persönliche Lebenssituation oder eigene Präferenzen ermitteln und sorgfältig abwägen. Um diesen Prozess zu unterstützen, werden international Entscheidungshilfen genutzt.

In dieser Arbeit werden Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen erstmals hinsichtlich ihres Nutzens, Aufbaus, Inhalts und ihrer Qualität untersucht und die gefundenen Ergebnisse anschließend praktisch angewandt.

Hierzu erfolgten in einem ersten Schritt systematische Literaturrecherchen, eine Handsuche sowie die Auswertung der Ergebnisse mittels verschiedener Instrumente (u.a. Cochrane Collaboration's risk of bias tool, International Patient Decision Aids Standards – IPDAS – instrument). Die Ergebnisse wurden in zwei Publikationen vorgestellt: „Effectiveness of decision aids for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a systematic review“ (veröffentlicht 2019 in BMC Medical Informatics and Decision Making) sowie „Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen: eine systematische Übersicht“ (veröffentlicht 2021 in Geburtshilfe und Frauenheilkunde).

In einem zweiten Schritt wurden zwei Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen in Deutschland in Zusammenhang mit dieser Arbeit entwickelt. Diese werden zurzeit klinisch geprüft. Der strukturierte Entwicklungsprozess der Entscheidungshilfen wird in der dritten Publikation „Development of decision aids for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers in Germany to support preference-sensitive decision-making“ (veröffentlicht 2021 in BMC Medical Informatics and Decision Making) vorgestellt.

Aus den Ergebnissen der Publikationen lassen sich fünf Schlussfolgerungen ziehen:
1) Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen haben einen Nutzen. Dieser liegt vor allem in der Verbesserung

des Entscheidungsfindungsprozesses. 2) Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen für Deutschland sollten in deutscher Sprache verfasst und in verschiedenen Formaten (z.B. Druck- und digitales Format) verfügbar sein. 3) Deutsche Entscheidungshilfen sollten sich mit Brust- und Eierstockkrebsprävention auseinandersetzen und sich an deutschen S3- und S2-Leitlinien orientieren. 4) Bei der Entwicklung von deutschen Entscheidungshilfen ist die Orientierung des Entwicklungsprozesses an den Qualitätskriterien der IPDAS-Collaboration maßgeblich. 5) Entscheidungshilfen sollten zielgruppenspezifisch sein und somit unterschiedliche Risikoprofile und Gesundheitssituationen berücksichtigen.

2. Einleitung

2.1. Vorwort

Wir treffen in unserem Leben hunderttausende Entscheidungen. Viele davon erscheinen banal und begegnen uns tagtäglich immer wieder, etwa die morgendliche Entscheidung für ein bestimmtes Kleidungsstück, die Entscheidung für ein Mittagsgeschicht in der Kantine oder für ein Fortbewegungsmittel, mit dem wir abends zu einer Verabredung gelangen möchten.

Es gibt jedoch auch Entscheidungen, die uns seltener begegnen und die weitreichende Folgen für unser Leben haben. Entscheidungen, die schwerer wiegen. Welchen Beruf möchte ich ausüben? Mit wem will ich zusammenleben? Möchte ich Kinder haben? Oder nicht? Wie gehe ich mit Schicksalsschlägen um?

In der Medizin sehen sich ÄrztInnen, Pflegende und PatientInnen häufiger mit solchen schweren Entscheidungen konfrontiert. Ist ein Mensch krank, kann die Entscheidung für oder gegen eine Therapie die Dauer der Krankheit beeinflussen oder die Lebensqualität des Menschen verändern. Im äußersten Fall kann diese Entscheidung auch eine über Leben oder Tod sein.

ÄrztInnen können sich bei medizinischen Entscheidungen an Leitlinien orientieren, in denen die aktuelle Evidenz zu einem Thema zusammengefasst ist. Im Idealfall ist die Evidenz sehr klar, es gibt einen „Goldstandard“, der besagt, wie mit einer Krankheit umgegangen werden sollte. Das erleichtert Entscheidungen für diejenigen, die behandeln und diejenigen, die behandelt werden, weil sie krank sind.

Frauen mit einer *BRCA1/2*-Mutation sind nicht zwangsläufig krank. Sie tragen jedoch eine Veränderung in den Genen, die für sie das Risiko erhöht, krank zu werden. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, wie betroffene Frauen mit diesem Risiko umgehen können. Einen „Goldstandard“ gibt es nicht. Ein Weg, der für eine Frau goldrichtig ist, kann für die andere der falsche sein. Denn es kommt auf die individuellen Werte und Präferenzen jeder Betroffenen an.

ÄrztInnen können *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen die verschiedenen Handlungsmöglichkeiten aufzeigen, Informationen dazu liefern und den Frauen den Rat geben, sich mit Freunden, Familie und anderen Betroffenen auszutauschen.

Die Entscheidung, wie sie mit ihrem Erkrankungsrisiko umgehen möchten, treffen die Frauen jedoch selbst.

Diese Arbeit ist Teil eines Projekts, das sich das Ziel gesetzt hat, Frauen mit einer *BRCA1/2*-Mutation bei ihren Entscheidungen zu helfen.

2.2. Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Brust- und Eierstockkrebs kommen familiär häufig gemeinsam vor. Aus diesem Grund ist auch vom „hereditären Mamma- und Ovarialkarzinomsyndrom“ bzw. „*hereditary breast and ovarian cancer syndrome*“ (HBOC) die Rede ¹. Zu den Genen, bei denen eine Mutation das HBOC verursachen kann, gehören das *breast cancer gene 1* und das *breast cancer gene 2* – kurz *BRCA1* und *BRCA2* ². Etwa 3 % bis 5 % aller Brustkrebs-Fälle und 24 % aller Fälle von familiärem Brustkrebs gehen auf Keimbahnmutationen in *BRCA1* und *BRCA2* zurück ^{3,4}. Neben den genannten Gendefekten existieren weitere, die zu einer familiären Prädisposition von Brust- oder Eierstockkrebs führen.

Es werden hoch penetrante von moderat und niedrig penetranten Genmutationen unterschieden. Mit dem Begriff Penetranz wird die Wahrscheinlichkeit bezeichnet, mit der sich ein Genotyp phänotypisch ausbildet. Bei einer Krankheit bedeutet eine vollständige oder hundertprozentige Penetranz dementsprechend, dass ein Individuum auf jeden Fall im Laufe seines Lebens erkranken wird.

Zu den hoch penetranten Risikogenen gehört neben *BRCA1* und *BRCA2* das Tumorprotein-53-Gen (*TP53*) ². Mutationen in *TP53* können zum Li-Fraumeni-Syndrom führen, einer seltenen Tumorprädisposition, die neben zahlreichen anderen Tumoren auch das Mammakarzinom umfasst ⁵.

Zu den moderat penetranten Risikogenen gehören *partner and localizer of brca2* (*PALB2*), *ataxia telangiectasia mutated* (*ATM*), *checkpoint kinase 2* (*CHEK2*) sowie die Gene *RAD51C* und *RAD51D*. Mutationen in *PALB2* sind mit einem lebenslangen Brustkrebsrisiko von >30 % assoziiert, pathogene Mutationen in *ATM* und *CHEK2* erhöhen das Erkrankungsrisiko um das 2- bis 3-fache ⁶. Pathogene Mutationen in *RAD51C* und *RAD51D* führen zu einem erhöhten Brust- und Eierstockkrebsrisiko ⁶⁻⁹.

Biallelische Mutationen in *PALB2*, *BRCA1/2*, *RAD51C* und *BRIP1* führen zur autosomal-rezessiv vererbten Fanconi-Anämie. Individuen mit biallelischen Mutationen in *ATM* weisen das Bild der Ataxia teleangiectasia auf, einem Syndrom,

das durch Teleangiiektasien, zerebelläre Ataxie und eine verminderte Immunkompetenz gekennzeichnet ist.

Neben den hier beispielhaft aufgeführten Genen existieren weitere hoch und moderat penetrante Gene sowie zahlreiche niedrig penetrante Gene. Zunehmend werden zudem sogenannte Varianten mit bislang unklarer Signifikanz (VUS, *variants of unknown significance*) entdeckt – genetische Veränderungen, deren Relevanz noch nicht eindeutig beurteilt werden kann. Durch den Einsatz moderner Verfahren der Genomanalyse, dem *next generation sequencing*, werden zudem immerfort neue potenzielle Risikogene identifiziert. Die Beurteilung neuer Risikogene ist schwierig, da sie nur mithilfe umfassender Daten zu Mutationsprävalenzen möglich ist, vermutet wird, dass sie multiplikativ wirken und Hinweise zum Vorliegen oligogener Erbgänge zunehmen ⁶.

2.3. BRCA

Die Entdeckung des Gens, das später als *breast cancer gene 1* – kurz *BRCA1* – bekannt wurde, ist rund drei Jahrzehnte her. Ein Team um Jeff M. Hall unter Leitung von Mary-Claire King von der University of California in Berkeley lokalisierte es auf dem langen Arm von Chromosom 17 (17q21) ¹⁰. Die Forscher hatten das Genom zahlreicher Familien, in denen gehäuft und besonders früh Brustkrebs aufgetreten war, mittels Kopplungsanalysen untersucht. 1994 wurde *BRCA1* von Miki und Kollegen geklont und genauer beschrieben ¹¹.

Noch im gleichen Jahr gelang es einem Team um Richard Wooster vom britischen Institute of Cancer Research ein zweites „Brustkrebs-Gen“ auf Chromosom 13 zu lokalisieren: *BRCA2* ¹². Die Wissenschaftler hatten wiederum Kopplungsanalysen durchgeführt: mit Familien, in denen es viele Brustkrebs-Fälle gab, die jedoch nicht in Verbindung mit *BRCA1* standen. Ein Jahr später, 1995, wurde *BRCA2* von den Wissenschaftlern geklont ¹³.

BRCA1 umfasst 24 Exons und kodiert ein komplexes, 1863 Aminosäuren großes Protein ¹⁴. Das *BRCA1*-Protein besitzt zahlreiche funktionelle Domänen, die mit anderen Proteinen interagieren und durch die auf einige seiner Funktionen geschlossen werden kann ¹⁵. Hierzu zählen eine hochkonservierte RING- (*really interesting new gene*)-Finger-Domäne am N-Terminus und die sogenannte *BRCA1* C-Terminus Domäne, kurz *BRCT*, die aus zwei Tandem-Motiven besteht. Die RING-

Finger Domäne ist an der BRCA1-gesteuerten Ubiquitinierung beteiligt, einem Prozess, bei dem Proteine zum Abbau im Proteasom markiert werden. Die BRCT-Domäne spielt eine Rolle bei der DNA-Reparatur ¹⁵.

Das BRCA2-Protein ist deutlich größer als das BRCA1-Protein. Es besteht aus 3418 Aminosäuren und ist somit eines der größten Polypeptide des menschlichen Proteoms ¹⁴. Ähnlich wie das BRCA1-Protein besitzt es einige bekannte funktionelle Domänen, darunter eine im mittleren Bereich, in der das circa 70 Aminosäuren lange BRC-Motiv acht Mal wiederholt wird, und die direkt mit RAD51 interagiert. Das Protein RAD51 spielt eine Schlüsselrolle bei der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen mittels homologer Rekombination ¹⁴.

BRCA1 und *BRCA2* haben also eine wichtige Funktion in der zellulären Antwort auf DNA-Schäden. Kommt es zum Funktionsausfall der Gene, können Chromosomenaberrationen in der Zelle akkumulieren und die Krebsentstehung initiieren ². *BRCA1* und *BRCA2* werden daher meist zu den Tumorsuppressorgenen gezählt. Darunter werden Gene verstanden, die auf unterschiedliche Art und Weise verhindern, dass Krebs entsteht: etwa, indem ihre Genprodukte übermäßiges Zellwachstum verhindern oder beschädigte DNA reparieren ¹⁶.

Das erste Tumorsuppressorgen, das genauer erforscht wurde, ist das Retinoblastomgen (*RB1*). Eine Mutation von *RB1* führt zu einer Prädisposition kindlicher Netzhauttumoren. Knudson stellte durch die Erforschung des Gens seine „Second-hit-Hypothese“ auf ¹⁷. Demnach liegen bei erblichen Krebserkrankungen zwei pathogene Mutationen vor: Die erste Mutation (*first hit*) ist von Geburt an vorhanden und liegt als Keimzellmutation auf einem Allel, die zweite Mutation (*second hit*) kommt im Laufe des Lebens auf dem anderen Allel als somatische Mutation hinzu. Erst die Schädigung des zweiten „Wildtyp“-Allels führt zur Tumorentstehung. Dieser Mechanismus ist auch als *loss of heterozygosity* bekannt.

Auch bei Individuen mit einer *BRCA1/2*-Mutation wird angenommen, dass die Tumorentstehung auf die „Second-hit-Hypothese“ zurückgeht ¹⁸⁻²². Einige Forscher diskutieren jedoch auch die Möglichkeit, dass bei der Brustkrebsentstehung in Verbindung mit *BRCA1/2* kein *second hit* notwendig ist ²³. Andere erwägen, dass bei der Genese von Brust- und Eierstockkrebs in Verbindung mit einer *BRCA1/2*-Mutation epigenetische Faktoren, also etwa der Grad der Methylierung des Promotors, eine Rolle spielen ^{20,24}.

Aktuell sind über 1700 pathogene *BRCA1*- und über 2000 pathogene *BRCA2*-Mutationen bekannt, der Großteil davon sind Deletionen^{25,26}. Etwa 0,1 % bis 0,3 % aller Frauen tragen in einem der beiden Gene eine pathogene Mutation²⁷⁻³⁰. Für diese Frauen ist das Risiko, im Laufe ihres Lebens an Brust- und/oder Eierstockkrebs zu erkranken, deutlich erhöht.

Populationsbasierten Studien zufolge liegt das Risiko für *BRCA1*-Mutationsträgerinnen bis zum Alter von 80 Jahren an Brustkrebs zu erkranken bei 72 %. Für Eierstockkrebs liegt dieses Risiko bei 44 %³¹. Für *BRCA2* zeigen entsprechende Schätzungen ein etwas niedrigeres kumulatives Risiko (Brustkrebs 69 %, Eierstockkrebs 17 %) ³¹. Betroffene, die einseitig an Brustkrebs erkrankt sind, haben zudem im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko, auch kontralateral an Brustkrebs zu erkranken³¹.

Liegt der Verdacht vor, dass bei einer ratsuchenden Frau eine *BRCA1/2*-Mutation vorliegt – etwa, weil in ihrer Familie besonders viele oder besonders junge Mitglieder an Brust- und/oder Eierstockkrebs erkrankt sind oder Brustkrebs bei Männern der Familie vorliegt – hat sie die Möglichkeit, sich genetisch testen zu lassen³². Die Kriterien für einen genetischen Test wurden 1996 vom Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer, GC-HBOC) implementiert (siehe Abb. 1)³. Das GC-HBOC ist ein Zusammenschluss universitärer Zentren, die im Bereich des familiären Brust- und Eierstockkrebs forschen und Ratsuchenden eine Betreuung anbieten.

Wird eines der Kriterien für den genetischen Test erfüllt, liegt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer *BRCA*-Mutation bei ≥ 10 %³. Basierend auf den Testkriterien wurde vom Konsortium eine Screening-Checkliste für Brustkrebspatientinnen entwickelt und evaluiert. Rhiem und Kollegen konnten mithilfe der Checkliste beweisen, dass circa 30 % aller Brustkrebspatientinnen die Kriterien für eine genetische Testung erfüllen³.

Familiäre Anamnese für Brust- und Eierstockkrebs als Einschlusskriterien für eine Testung auf *BRCA1/2*-Mutationen (mindestens eine Konstellation muss erfüllt sein):

- Mindestens drei Frauen mit Brustkrebs, unabhängig vom Erkrankungsalter
- Mindestens zwei Frauen mit Brustkrebs, davon eine vor dem 51. Geburtstag erkrankt
- Mindestens zwei Frauen mit Eierstockkrebs
- Mindestens eine an Brustkrebs und mindestens eine an Eierstockkrebs erkrankte Frau
- Mindestens eine an Brust- und Eierstockkrebs erkrankte Frau
- Mindestens eine Frau mit Brustkrebs vor dem 36. Geburtstag
- Mindestens eine Frau mit bilateraler Brustkrebserkrankung, die erste vor dem 51. Geburtstag
- Mindestens ein Mann mit Brustkrebs und eine Frau mit Brust- und/oder Eierstockkrebs

Abb. 1: Kriterien für einen genetischen Test, die 1996 vom GC-HBOC implementiert wurden ³

In den Zentren des GC-HBOC werden ratsuchende Frauen nicht nur bezüglich einer möglichen Testung beraten, sie sind auch die wichtigsten Anlaufstellen, wenn es darum geht, wie Betroffene mit einem positivem Genbefund umgehen.

Aktuell zählen folgende Angebote zu den Präventions- und Früherkennungs-Strategien für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen in Deutschland: ein intensiviertes Brustkrebs-Früherkennungsprogramm für nicht an Brustkrebs erkrankte Frauen (Brust-Magnetresonanztomografie, Brust-Sonografie, Mammografie, ärztliche Brustpalpation), ein intensiviertes Brustkrebs-Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm für bereits an Brustkrebs erkrankte Frauen sowie risikoreduzierende Operationen der Brustdrüse und der Adnexe ³²⁻³⁵.

International wird auch der Einsatz von Medikamenten als präventive Strategie diskutiert. So empfiehlt etwa das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in seiner Leitlinie zu familiärem Brustkrebs Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) wie Tamoxifen sowie Aromatase-Hemmern wie

Anastrozol anzubieten ³⁶. Auch in der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) wird empfohlen, den Einsatz von Tamoxifen bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen trotz schwacher Evidenzgrundlage zu erwägen ³⁷.

2.4. Arzt-Patienten-Beziehung

In den vergangenen Jahrzehnten hat in der Medizin ein Wandel stattgefunden. Befand sich früher der Arzt im Mittelpunkt des Geschehens, so steht heute zunehmend der Patient im Zentrum ³⁸. Es wird von patientenzentrierter Medizin bzw. patientenzentrierter Versorgung gesprochen. 1969 beschrieb Balint die Patientenzentrierung als „eine andere Art des medizinischen Denkens“, bei der der Patient nicht auf seine Krankheit reduziert, sondern als „einzigartiges menschliches Wesen“ wahrgenommen wird ³⁹. 2001 definierte das US-amerikanische Institute of Medicine (IOM) patientenzentrierte Versorgung als „*care that is respectful of and responsive to individual patient preferences, needs, and values and ensuring that patient values guide all clinical decisions.*“ ⁴⁰ Das IOM benannte die Patientenzentrierung als eines von sechs Zielen einer qualitativ hochwertigen Medizin ^{40,41}.

Nicht nur der Fokus der Medizin, auch die Beziehung zwischen Arzt und Patient hat sich im Laufe der Zeit gewandelt. Sie ist keine Einbahnstraße mehr, folgt nicht mehr dem „Paternalistischen Modell“, wie es 1992 von Emanuel und Emanuel beschrieben wurde ⁴². Dem Paternalistischen Modell liegt die Annahme zugrunde, dass der Arzt in der Rolle eines „Wächters“ die beste Entscheidung über eine Behandlung treffen kann. Hierfür benötigt er weder Informationen vom Patienten noch muss er ihn in die Entscheidung miteinbeziehen ^{42,43}. Den anderen Pol der Arzt-Patienten-Beziehung bildet das „Informative Modell“. Hier ist der Arzt in der Rolle eines „technischen Experten“, der dem Patienten Informationen liefert, sodass dieser vollkommen autonom Behandlungsentscheidungen treffen kann ^{42,43}.

Zwischen diesen beiden Polen siedelt sich die partizipative Entscheidungsfindung an. Dieses Konzept ist auch unter dem englischen Begriff *shared decision-making* (SDM) bekannt. Es gibt keine einheitliche Definition für SDM ⁴⁴. Charles und Kollegen haben jedoch bereits 1997 folgende Schlüsselemente des Konzepts herausgearbeitet: 1) Mindestens zwei Teilnehmer, das heißt Arzt und Patient, sind involviert, 2) beide Parteien tauschen Informationen untereinander aus, 3) beide Parteien ergreifen Maßnahmen, um einen Konsens zu finden, 4) eine Übereinkunft wird erreicht, um die

gewünschte Behandlung durchzuführen⁴⁵. Von SDM kann also gesprochen werden, wenn Arzt und Patient gemeinsam und partnerschaftlich eine Entscheidung treffen bzw. wenn eine Entscheidung auf Augenhöhe erfolgt.

Studien zeigen, dass sowohl PatientInnen als auch ÄrztInnen von SDM profitieren können. So waren PatientInnen, die eine partizipative Rolle in der Entscheidungsfindung hatten, zufriedener mit dem ärztlichen Gespräch, der emotionalen Unterstützung und den Informationen, die sie zur Behandlung erhalten hatten⁴⁶. Auch die Lebensqualität der PatientInnen kann durch SDM gesteigert werden^{47,48}. Für ÄrztInnen ist SDM eine Möglichkeit, PatientInnen zu erklären, dass in der Medizin Ergebnisse mit Unsicherheiten verbunden sind⁴⁹. SDM kann durch den Einsatz von Entscheidungshilfen erleichtert werden⁵⁰.

2.5. Entscheidungshilfen

Was sind Entscheidungshilfen? Die Antwort steckt im Begriff: Entscheidungshilfen helfen dabei, eine Entscheidung zu treffen. Dies kann eine Entscheidung über eine medizinische Therapie, eine diagnostische Untersuchung oder eine präventive Maßnahme sein. Die International Patient Decision Aid Standards (IPDAS) Collaboration definiert Entscheidungshilfen als *“tools designed to help people participate in decision making about health care options. They provide information on the options and help patients clarify and communicate the personal value they associate with different features of the options*⁵¹.”

Gerade bei komplexen Entscheidungen sind Entscheidungshilfen nützlich. Etwa wenn es mehr als eine angemessene Option gibt oder keine Option einen eindeutigen Vorteil mit Blick auf das gesundheitliche Ergebnis hat. Aber auch wenn die Optionen präferenzsensitiv sind oder es keine eindeutige Evidenzlage gibt, sind Entscheidungshilfen von Nutzen^{50,51}.

Entscheidungshilfen können vor, während oder nach einem Gespräch mit medizinischem Personal genutzt werden⁵⁰. Sie können auch mit anderen Unterstützungs-Instrumenten kombiniert werden. So ist etwa die Verbindung mit Entscheidungs-Coaching möglich. Dabei handelt es sich um ein nicht-direktives Gespräch zwischen einer ratsuchenden Person und geschultem Gesundheitspersonal⁵².

Entscheidungshilfen können vielfältige Formate haben und etwa als Broschüre, online-Tool oder Video vorliegen. Im Unterschied zu reinen Informationsmaterialien geben sie dem Nutzer zusätzlich die Möglichkeit, eigene Werte und Präferenzen zu begreifen sowie Handlungsoptionen abzuwägen.

Durch Entscheidungshilfen kann die Qualität einer Entscheidung erhöht werden ^{50,53}. Für O'Connor liegt eine qualitativ hochwertige bzw. "effektive" Entscheidung dann vor, wenn sie 1) informiert, 2) übereinstimmend mit den eigenen Werten ist und 3) wenn nach ihr gehandelt wird ⁵⁴.

Die Cochrane Collaboration ist der Frage, welchen Nutzen Entscheidungshilfen haben, im Detail nachgegangen. Sie hat 105 Studien mit 31.043 Teilnehmern ausgewertet und kommt zu folgendem Schluss: Entscheidungshilfen können 1) das Wissen über Handlungsoptionen steigern und 2) dazu führen, dass Risiken genauer eingeschätzt werden. Sie bewirken, dass 3) sich die Nutzer besser informiert fühlen und 4) sich klarer über ihre persönlichen Werte sind. Wahrscheinlich haben Nutzer von Entscheidungshilfen zudem 5) ein besseres Verständnis von Vor- und Nachteilen der Optionen und 6) nehmen mehr am Entscheidungsfindungsprozess teil ⁵⁰.

2.6. Entscheidungshilfen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen

Frauen, die erfahren, dass sie Trägerin einer pathogenen *BRCA1/2*-Mutation sind, stehen vor schwierigen Entscheidungen. Mutationsträgerinnen, die nicht an Krebs erkrankt sind, müssen mit Rücksicht auf ihre persönlichen Wertvorstellungen und Lebenssituation entscheiden, wie sie mit dem erhöhten Ersterkrankungsrisiko umgehen wollen. Frauen, die bereits einseitig an Brustkrebs erkrankt sind, müssen bei ihrer Entscheidung zusätzlich verschiedene konkurrierende Risiken berücksichtigen. Hierzu zählen das Risiko eines ipsilateralen Rezidivs oder eine Metastasierung des Primärtumors.

Die Entscheidungen sind aus verschiedenen Gründen nicht nur schwierig, sondern auch sehr komplex. Wie bereits im Kapitel „BRCA“ erläutert, gibt es mehrere Optionen, wie Betroffene mit den genannten Risiken umgehen können. Die Evidenzlage zu den Optionen ist in einigen Punkten nicht eindeutig. Überdies sind die Optionen präferenzsensitiv, also mit Vorteilen, Nachteilen und Unsicherheiten verbunden, die unterschiedlich bewertet werden können.

Ein Beispiel: Für die *BRCA1/2*-Mutationsträgerin Frau M. ist eine bilaterale Mastektomie die richtige Option, da es sich hierbei meist um einen einmaligen Eingriff handelt, der das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, deutlich senkt. Für Frau M.s Schwester, die ebenfalls Mutationsträgerin ist, ist solch ein Eingriff momentan zu radikal, da sie Angst vor Operationsrisiken hat und davor, wie sich ihr Selbstbild als Frau und ihre Sexualität mit dem Verlust der Brüste verändern. Sie wählt zunächst das Brustkrebs-Früherkennungsprogramm, auch wenn es mit mehr Terminen und mehr Unsicherheiten bezüglich des Brustkrebs-Risikos verbunden ist. Eine Operation zu einem späteren Zeitpunkt schließt sie nicht aus. Ähnliche Beispiele und Argumente lassen sich auch mit Blick auf die Oophorektomie oder den Zeitpunkt für die einzelnen Maßnahmen finden.

Aufgrund der Komplexität der Entscheidungen ist – neben einem adäquaten Risikoverständnis – eine umfassende, individuelle Beratung für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen essenziell. Gegebenenfalls kann es sonst zu Entscheidungskonflikten kommen.

Entscheidungskonflikte können dazu führen, wichtige Entscheidungen zu bedauern oder Schuldzuweisungen vorzunehmen⁵⁵⁻⁵⁸. Ersteres haben Brehaut et al. bei Kohorten mit Frauen (Hormonersatztherapie, adjuvante BK-Therapie) und Männern (Prostatakrebs-Therapie) gezeigt⁵⁶, letzteres wurde etwa durch Gattellari und Ward bei einer Kohorte Männer nachgewiesen (Prostata spezifisches Antigen-Test)⁵⁷.

In Deutschland wurden in den vergangenen Jahren Schritte eingeleitet, PatientInnen in ihrer aktiven Anteilnahme an Entscheidungsprozessen zu unterstützen. Ziel ist eine Medizin, die partizipativer und patientenzentrierter ist (Vgl. Kapitel „Arzt-Patienten-Beziehung“). So wurde das Recht, beraten und informiert zu werden, 2013 durch das Patientenrechtegesetz gestärkt⁵⁹. Schon 2008 wurde im Nationalen Krebsplan betont, wie wichtig evidenzbasierte Patienteninformationen für die Entscheidungsfindung sind⁶⁰.

Wie im Kapitel „Entscheidungshilfen“ bereits erläutert, sind Entscheidungshilfen besonders bei komplexen Entscheidungen hilfreich. Da es sich bei den Entscheidungen von *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen um komplexe Entscheidungen handelt, scheint der Einsatz von Entscheidungshilfen an dieser Stelle sinnvoll und hilfreich.

In den vergangenen Jahren wurden im internationalen Raum mehrere Entscheidungshilfen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen entwickelt. In Deutschland gibt es bislang keine Entscheidungshilfen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, die als Regelangebot im klinischen Alltag eingesetzt werden.

2.7. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen erfolgt eine umfassende, individuelle Beratung bereits seit einigen Jahren in den Zentren des GC-GBOC. Um dieses Beratungsangebot zu erweitern und der Komplexität der Entscheidungen der Betroffenen gerecht zu werden, wurde beschlossen, in einem gemeinsamen Projekt des Instituts für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie (IGKE) sowie des Zentrums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs des Universitätsklinikums Köln zwei Entscheidungshilfen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen in Deutschland zu entwickeln.

Ziel dieser Arbeit ist es, grundlegende Fragen, die für die Entwicklung dieser Entscheidungshilfen maßgeblich waren, zu klären.

In der ersten Veröffentlichung „*Effectiveness of decision aids for female BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a systematic review*“ wird der Frage nachgegangen, welchen Nutzen Entscheidungshilfen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen haben. In der zweiten Publikation „Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen: eine systematische Übersicht“ werden die im internationalen Raum bereits vorhandenen Entscheidungshilfen hinsichtlich ihres inhaltlichen und formalen Aufbaus sowie ihrer Qualität untersucht. Zudem wird die Frage geklärt, inwiefern Inhalte der Entscheidungshilfen auf den deutschen Kontext übertragbar sind. In der dritten Veröffentlichung „*Development of decision aids for female BRCA1 and BRCA2 mutation carriers in Germany to support preference-sensitive decision-making*“ wird schließlich der strukturierte Entwicklungsprozess der zwei Entscheidungshilfen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen in Deutschland vorgestellt.

In den Kapiteln im Anschluss an die Veröffentlichungen werden die Ergebnisse der Publikationen diskutiert und zusammengefasst. Abschließend erfolgt ein Ausblick.

3. Veröffentlichungen

3.1. Effectiveness of decision aids for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a systematic review

Autorinnen: Lisa Krassuski, Vera Venedey, Stephanie Stock, Sibylle Kautz-Freimuth

Journal: BMC Medical Informatics and Decision Making

Eingereicht: 05.03.2019

Akzeptiert: 09.07.2019

Veröffentlicht (online): 01.08.2019

Lizenzhinweis: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Effectiveness of decision aids for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a systematic review



Lisa Krassuski^{*} , Vera Venedey, Stephanie Stock and Sibylle Kautz-Freimuth^{*}

Abstract

Background: Female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers have an increased lifetime risk of developing breast and/or ovarian cancer. Hence, they face the difficult decision of choosing a preventive strategy such as risk-reducing surgeries or intensified breast screening. To help these women during their decision process, several patient decision aids (DA) were developed and evaluated in the last 15 years. Until now, there is no conclusive evidence on the effectiveness of these DA. This study aims 1) to provide the first systematic literature review about DA addressing preventive strategy decisions for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers, 2) to analyze the quality of the existing evidence, 3) to evaluate the effects of DA on decision and information related outcomes, on the actual choice for preventive measure and on health outcomes.

Methods: A systematic literature review was conducted using six electronic databases (inclusion criteria: DA addressing preventive strategies, female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers, 18 to 75 years, knowledge of test result). The quality of the included randomized controlled trials (RCT) was evaluated with the Cochrane Collaboration's risk of bias tool. The quality of included one-group pretest-posttest design studies was evaluated with the ROBINS-I tool. Outcomes of included studies were extracted and qualitatively summarized.

Results: A total of 2093 records were identified. Six studies were included for further evaluation (5 RCT, 1 one-group pretest-posttest design study). One RCT was formally included, but data presentation did not allow for further analyses. The risk of bias was high in three RCT and unclear in one RCT. The risk of bias in the one-group pretest-posttest study was serious. The outcome assessment showed that the main advantages of DA are linked to the actual decision process: Female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers using a DA had less decisional conflict, were more likely to reach a decision and were more satisfied with their decision.

Conclusions: Decision aids can support female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers during their decision process by significantly improving decision related outcomes. More high-quality evidence is needed to evaluate possible effects on information related outcomes, health outcomes and the actual choice for preventive measures.

Keywords: *BRCA1* and *BRCA2*, Female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers, Familial breast cancer, Familial ovarian cancer, Hereditary breast and ovarian cancer, HBOC, Decision aid, Decision-making

* Correspondence: lisa.krassuski@tu-dortmund.de; sibylle.kautz-freimuth@uk-koeln.de

Institute for Health Economics and Clinical Epidemiology, The University Hospital of Cologne (AöR), Gleueler Straße 176-178, 50935 Cologne, Germany



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Approximately 0.1 to 0.3% of all women carry a mutation in one of the so-called breast cancer genes *BRCA1* and *BRCA2* [1–5]. These women have an increased lifetime risk of developing breast (BC) and ovarian cancer (OC). According to population-based studies, the average cumulative risks in *BRCA1* mutation carriers by age 80 years are 72% for BC and 44% for OC. The corresponding estimates for *BRCA2* are 69 and 17% [6].

Genetic testing and counselling for a *BRCA1* and *BRCA2* mutation is strongly recommended for women with a family history or a personal history of BC and/or OC, which is potentially associated with hereditary mutations [7]. A positive genetic test result is followed by a series of questions and difficult, far-reaching decisions. Unaffected mutation carriers have to determine how they want to manage the elevated risk of developing cancer, considering their individual life situation and personal values. Mutation carriers with a personal history of BC and/or OC confront an even more complicated decision-making process: A woman with unilateral BC has to consider different competing risks when taking a decision, such as the risk of developing contralateral cancer, the risk of an ipsilateral relapse, the risk of developing OC, and the risks arising from the primary cancer disease.

Current strategies for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers to manage the elevated cancer risk include an intensified breast screening program (including magnetic resonance imaging, breast ultrasound, mammography, and breast palpation by a physician) as well as risk-reducing surgeries [7]. To date there is no effective OC screening program [8, 9]. For some women with a *BRCA1* and *BRCA2* mutation, another strategy to reduce the elevated cancer risk is chemoprevention (e.g. tamoxifen, aromatase inhibitors) [10, 11]. Furthermore, some studies indicate that the cancer risk of *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers might be reduced by a healthy lifestyle (e.g. no smoking, physical activity) [12, 13].

Surgical options include risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy (RR-BSO), risk-reducing bilateral mastectomy (RR-BM) and risk-reducing contralateral mastectomy (RR-CM). The latter is an option for mutation carriers after unilateral BC. The decision for a risk-reducing mastectomy (RR-M) is again followed by a series of upcoming questions, such as considering the surgical technique (e.g. complete, skin sparing or nipple sparing mastectomy) and having a breast reconstruction or not. The decision for a RR-BSO is followed by the question of whether receiving hormone replacement therapy (HRT) and, when indicated, which type of HRT should be chosen. Before choosing RR-BSO family planning should be completed.

In such complex situations, which require weighing up advantages and disadvantages of options, patient decision aids (DA) might be useful to support individual decision making. DA are tools for people seeking advice. The International Patient Decision Aid Standards (IPDAS) Collaboration defines them as “tools designed to help people participate in decision making about health care options. They provide information on the options and help patients clarify and communicate the personal value they associate with different features of the options” [14]. DA are generally used for complex decisions: 1) When there is more than one adequate option, 2) when no option has a clear advantage regarding health outcomes, 3) when each option has benefits, harms and uncertainties that the consumer may value differently, and – in some cases – 4) when the scientific evidence about options is limited [14, 15]. Complex decisions can be choices about medical screening, treatment or preventive options. The aim of DA is to reduce the consumers’ uncertainties and confusion, as well as to improve the quality of decisions – or as O’Connor states: “increase the likelihood that consumers will make ‘effective’ decisions” [16]. An “effective” decision is a decision that is informed, consistent with personal values, and acted upon [16].

Since a positive result of a *BRCA1* and *BRCA2* gene test is followed by a series of questions and difficult decisions, the need for adequate counseling is high. In this situation the use of a DA might be valuable during the decision-making process. A previous systematic literature review has shown that DA concerning different health decisions when compared to usual care, can improve the consumers’ knowledge and reduce their decisional conflict [17].

In the last 15 years several DA for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers were developed. Although some were evaluated in randomized controlled trials (RCT) or qualitative studies, to date, there is no systematic literature review about the effectiveness of DA for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers.

The aim of this review is to provide the first systematic literature review about the effectiveness of DA for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers, to analyze the quality of the existing evidence and to evaluate the effects of DA on decision related outcomes, information related outcomes, actual choice for preventive measure and health outcomes.

Methods

Literature search

The electronic databases MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL, ERIC, and Cochrane Database of Systematic Reviews were searched. We selected these databases since they focus on health, nursing and psychology

publications. The search strategy included two categories of search terms: decision-making/decision aid and *BRCA1/2*. The search strategy was tailored to the requirements of each individual database (see Additional file 1). Whenever feasible, we followed the PRISMA guidelines [18]. Throughout the literature search we used the definition of DA provided by the IPDAS Collaboration [14, 19]. The final database research was performed February 5th, 2019.

Inclusion and exclusion criteria

We included original studies evaluating the effectiveness of DA for women aged 18 to 75 years, who were tested positive for a *BRCA1* or *BRCA2* mutation and know their genetic test result. Furthermore, we only included DA addressing preventive strategy decisions. Publications were excluded if they did not meet the inclusion criteria or if they addressed the question of whether to undergo genetic testing. We also excluded studies regarding the development, the structure, and the implementation of DA for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers as well as studies evaluating other types of decision support such as decision coaching. There were no language restrictions. Publications in languages other than German, English, French and Spanish were translated by native speakers. A restriction to specific study designs was not implemented, since we wanted to give an overview of the whole existing evidence. There were no restrictions regarding the year of publication or the publication status.

Paper coding

After removing the duplicate results, titles and abstracts were screened according to the eligibility criteria independently by two reviewers (LK, SKF). They were rejected if the reviewers determined from the title or abstract that the study did not meet the inclusion criteria. After this screening process, full texts were retrieved and further assessed for eligibility independently by two reviewers. Any disagreement was solved by discussion among the reviewers.

Quality of included studies

The quality of RCT was evaluated using the Cochrane Collaborations' risk of bias tool [20]. This tool uses seven criteria to measure quality: 1) random sequence generation, 2) allocation concealment, 3) blinding of participants and personnel, 4) blinding of outcome assessment, 5) incomplete outcome data, 6) selective reporting and 7) other sources of bias [20]. Each criterion was judged to have a low, high or unclear risk of bias. If one criterion of a study was considered as "high risk", the study was classified as having a high risk of bias overall. The evaluation of study quality was performed

independently by two reviewers (LK, SKF). A third reviewer (VV) was consulted in case of disagreement of item ratings.

The quality of the one-group pretest-posttest design study was evaluated with the Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I) assessment tool [21], which is recommended for quality assessment of non-randomised studies of interventions. This tool uses six bias domains to measure quality: bias 1) due to confounding, 2) due to deviations from intended interventions, 3) due to missing data, 4) in selection of participants into the study, 5) in classification of interventions and 6) in selection of the reported result. Each domain was judged to have a low, moderate, serious or critical risk of bias. If one domain of a study was considered as "critical", the study was classified as having a critical bias overall. That means that the study should not be included in a synthesis. Only if all the domains would be rated as having a low risk of bias, the study receives an overall rating of "low". The evaluation of the studies was performed independently by three reviewers (LK, SKF, VV). In case of disagreement of item ratings, the three reviewers discussed until they would reach accordance.

Data extraction and management

One reviewer (LK) extracted the study characteristics and outcome data from the included studies (Tables 1, 3, 4). Two reviewers (SKF, VV) compared the findings independently. We contacted authors to obtain missing data. We evaluated the effects of the DA based on the outcomes used in the trials. Hereby we categorized the outcomes in four categories: 1) decision related outcomes, 2) information related outcomes, 3) actual choice for preventive measure and 4) health outcomes. Due to the heterogeneity of the trials in study design, follow-up periods, and outcomes that hindered a meta-analysis, data were synthesized qualitatively.

Results

Search results

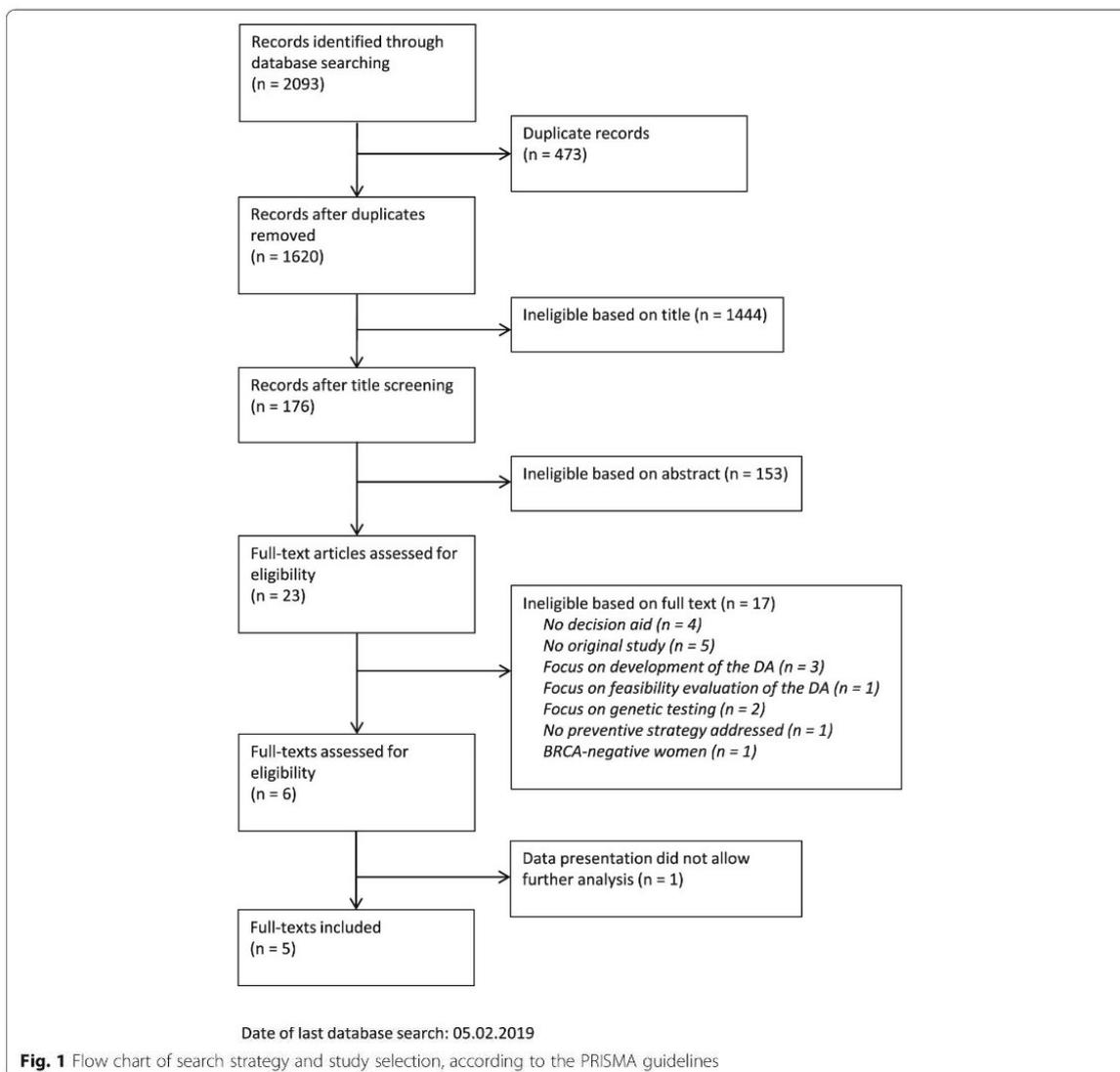
As shown in Fig. 1, a total of 2093 records were identified through database search. Of these records, six full-text studies were included in this review.

The main characteristics of the six included studies are shown in Table 1. Five studies are RCT, four of them having a parallel group design [22–25], one conducted as a randomized cross-over trial [26]. One study is a quasi-experiment with a one-group pretest-posttest design [27]. All six studies reported various effects of the DA on decision and information related outcomes, health related outcomes, and actual choice for preventive measure. One study [26] provided outcome data of female *BRCA1* and *BRCA2* mutation

Table 1 Characteristics of included studies

| RCT - Parallel group | Author | Year of publication | Country | Time of recruitment | Inclusion criteria | No. of subjects randomized | Comparator | Control: No. of subjects | Intervention | Intervention: No. of subjects |
|--|---------------|---------------------|---------|---------------------|--|--|--|--|--|---|
| Individualized survival curves improve satisfaction with cancer risk management decisions in women with BRCA1/2 mutations [22] | Armstrong | 2005 | USA | 2000–2003 | BRCA1- and BRCA2-positive women, with or without BC (no OC, no BC with metastases, no RR-BM + RR-BO) | 32 | Educational booklet | 13 | Educational booklet + binder with comprehension exercise, individualized survival curves and individualized BC incidence curves | 14 |
| Randomized trial of a decision aid for BRCA1/BRCA2 mutation carriers: impact on measures of decision making and satisfaction [23] | Schwartz | 2009 | USA | 2001–2005 | BRCA1- and BRCA2-positive women, with or without BC/OC (no BC with metastases, no OC with metastases, no RR-BM) | 214 | Usual care | 114 | Usual care + interactive CD-ROM with information about BC and risk management options, tailored BC and OC risk graphs and an interactive decision task | 100 |
| Longitudinal changes in patient distress following interactive decision aid use among BRCA1/2 carriers: a randomized trial [24] | Hooker | 2011 | USA | 2001–2005 | BRCA1- and BRCA2-positive women, with or without BC/OC (no BC with metastases, no OC with metastases, no RR-BM) | 214 | Usual care | 114 | Usual care + interactive CD-ROM with information about BC and risk management options, tailored breast and ovarian cancer risk graphs and an interactive decision task | 100 |
| Effect of decision aid for breast cancer prevention on decisional conflict in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: a multisite, randomized, controlled trial [25] | Metcalfe | 2017 | Canada | 2008–2011 | BRCA1- and BRCA2-positive women, without cancer (no RR-M, no RR-O, no tamoxifen) | 150 | Usual care | 74 | Usual care + booklet with information about BC risks, BC preventive options, guidelines, studies and a possibility to compare the options | 76 |
| RCT - Cross-over trial | Author | Year of publication | Country | Time of recruitment | Inclusion criteria | No. of subjects randomized | Control: Comparator | Group 1: No. of subjects | Intervention | Group 2: No. of subjects |
| Randomised trial of a decision aid and its timing for women being tested for a BRCA1/2 mutation [26] | Van Roosmalen | 2004 | NL | 1999–2001 | BRCA1- and BRCA2-positive women, with or without BC/OC (no distant metastases, no RR-BM + RR-BO; no chemotherapy, radiotherapy or BC/OC surgery 1 month before blood sampling) | 384 | Usual care | T2 (before gen. Testing, gets no DA): 184 T3 (positive test result): 47 | Usual care + Brochure with information about treatment options + 45 min. Video with interviews mutation carriers | T2 (before gen. Testing, gets no DA): 184 T3 (positive test result, gets DA): 42 |
| One-Group Pretest-Posttest Design | Author | Year of publication | Country | Time of recruitment | Inclusion criteria | No. of subjects willing to participate | Subjects completing the pre-test questionnaire | Intervention | Subjects completing the post-test questionnaire | 20 |
| Development and testing of a decision aid for breast cancer prevention for women with a BRCA1 or BRCA2 mutation [27] | Metcalfe | 2007 | Canada | Not specified | BRCA1- and BRCA2-positive women, without BC/OC | 21 | 21 | Brochure with information about options and outcomes, risks and benefits, a valuing exercise and suggestions for follow-up discussions with their practitioner | | |

RCT randomized controlled trial, NL Netherlands, CD-ROM Compact Disc Read-Only Memory, No. number, DA decision aid, BRCA1 breast cancer gene 1, BRCA2 breast cancer gene 2, OC ovarian cancer, BC breast cancer, RR-BM risk-reducing bilateral mastectomy, RR-BO risk-reducing oophorectomy, RR-IO risk-reducing ipsilateral oophorectomy, RR-M risk-reducing mastectomy, RR-O risk-reducing oophorectomy, T2 4 weeks after blood sampling, T3 2 weeks after positive test result



carriers at a point of time, when the women did not know their *BRCA1* or *BRCA2* test result yet. Despite contacting the authors and receiving more data, we still could not include the study, since the data set provided by the authors did not allow for tracing back the separate study arm in the form needed for our review.

Quality of included studies

The quality analysis of the included RCT [22–25] showed that three studies were at high risk of bias [23–25] and one was of unclear risk of bias [22] (Table 2). All analyzed RCT adequately randomized patients and had no selective outcome reporting. Only

one study reported adequate allocation concealment [22]. All RCT had deficits concerning the blinding of participants, personnel, and/or outcome assessors. A detailed description of the quality assessment of the RCT is provided in Additional file 2.

The one-group pretest-posttest design study [27] was rated as having a serious risk of bias overall. There were serious deficits in the domains confounding and measurement of outcomes, the article did not provide sufficient information to judge the domain missing data. The bias in the other domains was rated as “low”. A detailed description of the quality assessment of the one-group pretest-posttest design study is provided in Additional file 3.

Table 2 Quality analysis of RCT according to the Cochrane Collaboration’s risk of bias tool [20]

| Publication Criterion | Armstrong (2005) [22] | Schwartz (2009) [23] | Hooker (2011) [24] | Metcalf (2017) [25] |
|--|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Adequate sequence generation | + | + | + | + |
| Adequate allocation concealment | + | ? | ? | ? |
| Blinding of participants and personnel | (-) ^b | (-) ^c | (-) ^c | - |
| Blinding of outcome assessors | + | . ^a | . ^a | . ^{a, d} |
| No incomplete outcome data | ? | ? | ? | ? |
| No selective outcome reporting | + | + | + | + |
| No other sources of bias | + | + | + | + |
| RISK OF BIAS | Unclear | High | High | High |

+ Met criterion; ? Unclear; - Unmet criterion; RCT: randomized controlled trial
^aPatient-Reported Outcome Measures (PROMs) with unblinded patients
^bpatients and outcome assessors blinded, staff not blinded
^cpatients not blinded, blinding of staff not or not completely mentioned
^dresearch assistant blinded but likely that blinding has been broken

Effects of the decision aids

The qualitative synthesis of the effectiveness was performed for all included six studies. A variety of outcomes were used to evaluate the effects of the DA. A summary of the outcomes, respective instruments as well as the corresponding main effects of the DA is provided in Tables 3 and 4.

Decision related outcomes

The qualitative synthesis of the evaluation studies showed that DA for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers can have significant beneficial effects on decision related outcomes. Four studies evaluated the decisional conflict [22, 23, 25, 27]: One study showed a significant decline in mean decisional conflict scores in the DA group [27], one detected significant decreases in decisional conflict in initially undecided women using the DA [23] and one showed a significant reduction in scores on seven items from the Decisional Conflict Scale in the intervention group compared to the control [22]. One study evaluating the decisional conflict showed no significant effect between the intervention and the control groups [25].

Four studies measured the strength of treatment preference [23–25, 27]. Of these four, two studies showed a significantly beneficial effect of the DA: One found an increased likelihood to reach a management decision in initially undecided women in the DA group [23], and one showed that fewer women were uncertain about RR-M and risk-reducing oophorectomy [27]. One study evaluating this outcome showed no significant effect between the intervention and the control groups [25] and one study did not present data regarding this outcome [24].

Two studies evaluated the outcome “decision satisfaction” [22, 23]. Of these, one study found a significantly

beneficial effect of the DA in initially undecided women [23]. One study using a 12-item-scale that combined items from the Decisional Conflict Scale with the Satisfaction With Decision Scale found that women using the DA were significantly more satisfied with their decision compared to the control group [22, 23]. Nevertheless, when analyzing only the scores of the Satisfaction with Decision Scale, no significant differences were found.

Information related outcomes

Three studies evaluated the influence of the DA on risk perceptions of the affected women [22, 25, 27], two of them showing no significant difference between the DA and the control groups [22, 25]. One study showed a significant increase in knowledge scores [27].

Actual preventive choice

Two studies measured the actual preventive choice made by the included women [23, 24]. One study revealed that regarding the actual preventive choice of RR-M there was no significant difference between the control and the DA group [23]. However, the DA had an impact on the timing of the preventive measure. Women in the control group tended to have a RR-M early after genetic testing, thus not reaching statistical significance, whereas significantly more women using the DA tended to have the procedure 6 to 12 month after genetic testing. One study provided no data about the outcome of the actual preventive choice [24].

Health outcomes

A variety of instruments were used in the trials to determine health outcomes. Three studies measured distress [24, 25, 27] and one anxiety [22].

One study [24] measured distress using three different instruments: The Impact of Event Scale (IES) to measure

Table 3 Outcomes, instruments used, and effects of decisions aids evaluated in the included RCT

| Outcomes | Instruments used for assessment | RCT using the instrument | a) Score (S.D.) or [range] b) Regression analysis | p-value | Main results |
|--------------------------------------|--|---|---|--|---|
| Decision related outcomes | | | | | |
| Decisional conflict | Decisional Conflict Scale ^a | Schwartz 2009 [23] | b) Intervention, subjects were undecided at randomization: B - 0.35, z - 3.6 | < 0.001 | Significant decreases in decisional conflict in initially undecided women in the DA group. |
| | | | b) Intervention, subjects were decided at randomization: B - 0.10, z - 0.98 | 0.33 | |
| | | Metcalf 2017 [25] | a) 3 month: Intervention 25.6 (13.2), Control 26.8 (12.6) | 0.59 | No significant effect. |
| | | | a) 6 month: Intervention 24.8 (13.8), Control 24.7 (12.8) | 0.96 | |
| Satisfaction with decision | Variation of Decisional Conflict Scale/ Satisfaction With Decision Scale ^c | Armstrong 2005 [22] | a) Intervention 31.2, Control 26.2 | 0.04 | Significantly higher decision satisfaction in the DA group. |
| | | Schwartz 2009 [23] | Satisfaction With Decision Scale ^a | b) Intervention, subjects were undecided at randomization: B 0.27, z 3.1 | 0.002 |
| Strenght of treatment preference | 15-point scale ^c | | Metcalf 2017 [25] | b) Intervention, subjects were decided at randomization: B - 0.07, z - 0.7 | 0.48 |
| | | a) Subjects reporting „undecided “(score 6–10): | | | |
| | | RR-M: | | | |
| | | 3 month: Intervention 19, Control 15 | | 0.52 | |
| | | 6 month: Intervention 12, Control 15 | | 0.47 | |
| | | 12 month: Intervention 10, Control 15 | | 0.81 | |
| | | RR-O: | | | |
| | | 3 month: Intervention 8, Control 2 | | 0.05 | |
| | | 6 month: Intervention 4, Control 7 | | 0.33 | |
| | | 12 month: Intervention 6, Control 7 | | 0.66 | |
| | | Tamoxifen: | | | |
| | | 3 month: Intervention 15, Control 15 | | 0.89 | |
| | | 6 month: Intervention 10, Control 12 | | 0.57 | |
| | | 12 month: Intervention 10, Control 6 | | 0.35 | |
| Final decision vs. No final decision | No final decision | Schwartz 2009 [23] | b) Intervention, subjects were undecided at randomization: OR 3.09, 95% CI 1.62, 5.90 | < 0.001 | Significantly increased likelihood to reach a management decision in initially undecided women in the DA group. |
| | | | b) Intervention, subjects were decided at randomization: OR 0.56, 95% CI 0.24, 1.29 | 0.17 | |
| | | Hooker | No data are presented. | | No data are presented. |

Table 3 Outcomes, instruments used, and effects of decisions aids evaluated in the included RCT (Continued)

| Outcomes | Instruments used for assessment | RCT using the instrument | a) Score (S.D.) or [range] b) Regression analysis | p-value | Main results |
|------------------------------|--|--------------------------|--|------------------------------|--|
| 2011 [24] | | | | | |
| Information related outcomes | | | | | |
| Risk perception | Knowledge questionnaire (see also Metcalfe 2007) ^c | Metcalfe 2017 [25] | a) 3 month: Intervention 89.9 (9.4), Control 89.9 (9.8) 6 month: Intervention 90.1 (10.4), Control 89.7 (12.4) 12 month: Intervention 92.0 (10.3), Control 91.6 (10.2) | 0.98 0.55 0.84 | No significant effect. |
| | | Armstrong 2005 [22] | a) Intervention 54.0 [0–90], Control 42.3 [0–80] | 0.54 | No significant effect. |
| | | Armstrong 2005 [22] | a) Intervention 15.0 [0–25], Control 10.3 [0–50] | 0.56 | No significant effect. |
| | | Armstrong 2005 [22] | a) Intervention 40.3 [0–80], Control 23.3 [0–80] | 0.20 | No significant effect. |
| | | Armstrong 2005 [22] | a) Intervention 11.2 [0–60], Control 9.2 [0–40] | 0.26 | No significant effect. |
| | | Armstrong 2005 [22] | a) Intervention 49.5 [0–90], Control 18.8 [0–45] | 0.13 | No significant effect. |
| | | Armstrong 2005 [22] | a) Intervention 42.5 [0–75], Control 12.5 [0–30] | 0.08 | No significant effect. |
| | | Armstrong 2005 [22] | a) Intervention 63.8 [0–90], Control 41.7 [0–80] | 0.12 | No significant effect. |
| | | Armstrong 2005 [22] | a) Intervention 6.7 [0–60], Control 6.5 [0–50] | 0.65 | No significant effect. |
| Actual treatment choice | RR-M vs. No RR-M | Schwartz 2009 [23] | b) 0–12 month, subjects obtaining RR-M: Intervention 18, Control 15, χ^2 (df = 1, N = 214) = 0.96 b) 0–1 month, subjects obtaining RR-M: Intervention 0, Control 5, 2-tailed Fisher Exact Test b) 1–6 month, subjects obtaining RR-M: Intervention 8, Control 7, χ^2 (df = 1, N = 209) = 0.44 b) 6–12 month, subjects obtaining RR-M: Intervention 10, Control 3, χ^2 (df = 1, N = 194) = 3.80 | 0.33 0.06 0.51 0.05 | No difference in DA or control group in having a RR-M or not, but impact of the DA in timing of the RR-M (control: early after testing; DA: 6–12 month after testing). |
| | | Hooker 2011 [24] | No data are presented. | | No data are presented. |
| Health outcomes | | | | | |
| Anxiety | Hopkins Symptom Checklist 25 ^a | Armstrong 2005 [22] | Adjusted mean difference – 2.89 ^e | 0.45 | No significant effect. |
| | Revised Impact of Event Scale, intrusion subscale ^b | Armstrong 2005 [22] | Adjusted mean difference 0.16 ^e | 0.89 | No significant effect. |
| Distress | Impact of Event Scale ^a | Hooker 2011 [24] | b) 0–1 month: B 3.95, z 2.61 | 0.01 | Women in the control group reported significantly decreased distress in the month following randomization compared to women in the DA group. From 1 to 6 months women in the DA group reported significantly reduced distress compared to women who received UC. From 6 to |
| | | | b) 1–6 month: B – 3.71, z – 2.35 | 0.02 | |
| | | | b) 6–12 month: B – 1.05, z – 0.67 | 0.51 | |

Table 3 Outcomes, instruments used, and effects of decisions aids evaluated in the included RCT (*Continued*)

| Outcomes | Instruments used for assessment | RCT using the instrument | a) Score (S.D.) or [range] b) Regression analysis | p-value | Main results |
|----------|--|--------------------------|--|---------|---|
| | | | | | 12 months no significant differences between groups were found. By 12-months, the overall decrease in distress between the two groups was similar. |
| | | Metcalfe 2017 [25] | a) 3 month: Intervention 24.6 (13.9), Control 26.8 (12.8) | 0.33 | Women in the DA group showed significantly lower cancer related distress at 6 and 12 month post-randomization compared to the control group. |
| | | | a) 6 month: Intervention 19.3 (13.2), Control 25.2 (14.5) | 0.01 | |
| | | | a) 12 month: Intervention 17.7 (14.7), Control 22.4 (15.5) | 0.05 | |
| | Multidimensional Impact of Cancer Risk Assessment Questionnaire ^b | Hooker 2011 [24] | b) 0–1 month: B 3.08, z 2.01 | 0.04 | At 1 month post-randomization women in the control group showed significantly decreased distress relative to the DA group. From 1 to 6 months and from 6 to 12 months, the groups did not differ significantly in their decrease of distress. |
| | | | b) 1–6 month: B – 1.35, z – 1.08 | 0.28 | |
| | | | b) 6–12 month: B – 0.32, z – 0.25 | 0.80 | |
| | Brief Symptom Inventory, modified scale ^c | Hooker 2011 [24] | b) B – 0.46, z – 0.54 | 0.59 | No significant effect. |

RCT randomized controlled trial, DA decision aid, OC ovarian cancer, BC breast cancer, RR-M risk-reducing mastectomy, RR-O risk-reducing oophorectomy, HRT hormone replacement therapy

^aInstrument was validated in a study

^bUnclear, if instrument was validated

^cInstrument was not validated

^drisk estimates from 0 to 100%

^eUnclear comparison: The time points and groups are not specified

cancer specific distress, a modified version of the Brief Symptom Inventory (BSI) to measure general distress and the Multidimensional Impact of Cancer Risk Assessment Questionnaire (MICRA) to measure genetic testing distress. Using the IES and the MICRA, the study showed that there were significantly higher distress scores in the DA group than in the control group in the month following randomization. In a subanalysis with women who reported that they actually have used the DA, the genetic testing distress at 12-month post-randomization was significantly lower in the DA group. Using the BSI no significant differences between the two groups were found [24].

Another study using the IES showed that women in the DA group experienced significantly lower cancer related distress at 6- and 12-month post-randomization compared to the control group [25]. One study indicated no significant effect on health outcomes [22].

Discussion

This is the first systematic review of the effectiveness of DA for women with a pathogenic *BRCA1* or *BRCA2* mutation who are facing the difficult and complex decision of choosing a preventive strategy that goes well with their individual life situation and personal values. Our review gives an overview of the quality of the existing evidence and summarizes the effects of DA on decision,

information and health related outcomes as well as on actual choice for preventive measures.

Quality of included studies

Concerning the study quality three of the four RCT showed a high risk of bias, one showed an unclear risk. The strengths of the included RCT were their adequate sequence generation, their complete outcome reporting and the absence of other sources of bias. The main weakness of the identified studies was the insufficient blinding of patients and personnel. Blinding remains challenging in the field of decision support as recipients usually can recognize the assigned intervention. However, options such as providing a DA versus a non-structured set of information materials or flyers should be considered in future studies. Apart from the four RCT, one study with a one-group pretest-posttest design was included, because it fulfilled the inclusion criteria. This study showed a serious risk of bias. Its main deficits were found in the domains confounding and measurement of outcomes. The weak quality of this study is not surprising, since the one-group pretest-posttest design is often criticized because of different threats to its internal and external validity [28, 29].

In summary, the quality of the studies included in this review is compromised to some extent. The results regarding the effects of the DA must be seen in the light of this weakness.

Table 4 Outcomes, instruments used, and effects of decisions aids evaluated in the included one-group pretest-posttest design study

| Outcomes | Instruments used for assessment | Pretest-posttest study using the instrument | Score (S.D.) | p-value | Main results | | |
|----------------------------------|--|---|---|--------------------|---|-------|--|
| Decision related outcomes | | | | | | | |
| Decisional conflict | Decisional Conflict Scale ^a | Metcalfe 2007 [27] | Pre-test 36.2 (16.4), Post-test 23.0 (15.2) | 0.001 | Significantly less decisional conflict after using the DA. | | |
| Strenght of treatment preference | 15-point scale | Metcalfe 2007 [27] | RR-M: Pre-test No 14, Yes 3, Unsure 3 | 0.009 | Significantly fewer women in the DA group were uncertain about RR-M and RR-O. | | |
| | | | Post-test No 10, Yes 4, Unsure 6 | | | | |
| | | | RR-O: Pre-test No 5, Yes 12, Unsure 3 | | | | |
| | | | Post-test No 2, Yes 15, Unsure 3 | | | | |
| | | | Tamoxifen: Pre-test No 10, Yes 1, Unsure 9 | 0.12 | | | |
| | | | Post-test No 11, Yes 5, Unsure 4 | | | | |
| Information related outcomes | | | | | | | |
| Risk perception | BC, risk, mutation carriers ^b | Metcalfe 2007 [27] | Pre-test 65.1 (16.1), Post-test 73.6 (13.4) | 0.05 | Significantly better risk perception after using the DA. | | |
| | | | BC, risk after RR-M, mutation carriers ^b | Metcalfe 2007 [27] | Pre-test 71.8 (22.0), Post-test 84.2 (18.2) | 0.005 | Significantly better risk perception after using the DA. |
| | | | BC, risk after RR-O, mutation carriers ^b | Metcalfe 2007 [27] | Pre-test 43.2 (20.0), Post-test 65.0 (13.3) | 0.001 | Significantly better risk perception after using the DA. |
| | | | BC, risk with Tamoxifen, mutation carriers ^b | Metcalfe 2007 [27] | Pre-test 50.0 (19.0), Post-test 56.6 (10.0) | 0.17 | No significant difference. |
| | | | BC, risk with mammography, mutation carriers ^b | Metcalfe 2007 [27] | Pre-test 21.5 (28.0), Post-test 13.5 (22.8) | 0.11 | No significant difference. |
| Health outcomes | | | | | | | |
| Distress | Impact of Event Scale ^a | Metcalfe 2007 [27] | Pre-test 22.7 (13.7), Post-test 19.9 (14.5) | 0.24 | No significant difference. | | |

DA decision aid, BC breast cancer, RR-M risk-reducing mastectomy, RR-O risk-reducing oophorectomy

^ainstrument was validated in a study

^brisk estimates from 0 to 100%

Decision related outcomes

We found indications that the use of a DA for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers has some advantages with respect to decision related outcomes. Three studies show that the use of a DA leads to significantly less conflict during the decision-making process [22, 23, 27]. This applies especially to women who are initially undecided. The use of a DA also significantly increases the likelihood to reach a decision in initially undecided women [23]. Finally, two studies demonstrate that mutation carriers using a DA are significantly more satisfied with their decision compared to the control group [22, 23].

Our findings are partly congruent with the results of the most recent Cochrane Collaboration review about the effectiveness of DA for people facing health treatment or screening decisions. In this review 105 RCT involving 31,043 participants were analyzed [17]. The

Cochrane Collaboration review contrasts in some points with our review: It included studies about DA for various – and not only one specific – health decisions, it included only studies with an RCT design, and it excluded studies, when the relevant DA were not available. This may explain, why only two of the studies [22, 24] which were included in this review are also apparent in the Cochrane Collaboration review.

Consistent with our results, the Cochrane Collaboration review showed that the use of DA leads to a lower decisional conflict. In contrast to our results, the Cochrane Collaboration review found that the effects on satisfaction are limited. This limited effect is, according to the Cochrane Collaboration review, possibly a consequence of measurement insensitivity: Because satisfaction with usual care is already high, it is difficult to measure differences in satisfaction between DA and control groups. The studies included in the Cochrane

Collaboration review used a variety of instruments to measure satisfaction, most of them were not validated. Also, in our review only one of two studies evaluating the effect of the DA on satisfaction used a validated instrument, more precisely the Satisfaction with Decision Scale. Therefore, to make a clear statement about the effects of a DA on satisfaction, more high-quality evidence is needed, including studies using validated and sensitive instruments.

Information related outcomes

The main conclusion of the Cochrane Collaboration review is that the largest benefits of DA compared to usual care, are better knowledge and risk perceptions [17]. These results contrast with our findings. In our review, regarding risk perceptions, two studies [22, 25] showed no significant effect. One study [27] showed a significant increase in knowledge scores, but due to the study design and the lack of a control group without intervention this result cannot carry much weight [28, 29]. There might be several reasons for the differing effects on knowledge. The Cochrane Collaboration included DA designed for 50 different health decisions. The target groups of these DA were heterogeneous in age and sex. We only included DA addressing preventive decisions of mostly middle-aged female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. As younger and middle-aged females have higher levels of health literacy [30, 31] and might have higher knowledge in health topics in general, it could be hypothesized that information related effects might be higher in other populations.

Metcalfe and colleagues [25] reason that they could not detect large changes in knowledge scores, because all included women in their RCT were well informed and already had very high knowledge scores at baseline. This in turn is, according to Metcalfe, a sign of the impact of successful pre- and posttest genetic counselling which ideally leads to an informed patient. This argument can be reinforced by different studies. In a systematic review of Nelson and colleagues eight studies from 2004 to 2011 reported improved accuracy of BC risk perception after genetic counseling [32]. In another systematic review Butow and colleagues are concluding, that genetic counselling is, at least in the short term, successfully enhancing the accuracy of women's risk perception [33].

Actual preventive choice

Regarding the actual preventive choice, we found only marginal effects of the use of a DA. Although not reaching statistical significance, Schwartz and colleagues [23] demonstrated that more women in the DA group were tending to do a RR-M. Furthermore, they found out that the women in the DA group would do the procedure

significantly later than the women in the control group [23]. Schwartz assumes that the delayed RR-M is a sign of a higher grade of deliberation due to the DA.

This argument is supported by a study of Howard and colleagues [34], who performed in-depth interviews with female *BRCA1* and *BRCA2* carriers about the "right time" of considering risk-reducing surgery. According to the study, the interviewed women felt that it is necessary to take enough time to deliberate about risk-reducing surgery decisions. Otherwise, they would not feel "ready" and "able" to make these decisions.

In contrast to our results, the latest Cochrane Collaboration review on DA showed, excluding Schwartz et al. [23], a significant reduction in the number of patients in the DA group choosing major elective surgery [17]. The authors argue that people in the control groups may be more inclined towards surgery due to their deficient or missing awareness of alternatives, benefits and harms. It is important to underline that the results of the Cochrane Collaboration review are based on outcomes of different studies with groups of patients facing different health decisions, such as cardiac revascularization, bariatric surgery and orchiectomy. A direct comparison of these groups to female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers who consider various preventive options, is difficult, especially because their decision for or against risk-reducing surgery is very complex and influenced by many factors such as lifetime risk of developing cancer, family history of cancer, having children and age [35, 36].

Therefore, more high-quality evidence is needed to make a clear statement about the effects on the actual preventive choice of preventive measures by the use of a DA for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers.

Health outcomes

As for health outcomes such as anxiety or distress, two studies revealed an impact of the DA versus the control group which varied over time [24, 25]. One study [24] showed that women in the DA group had significantly higher scores in cancer specific and genetic testing distress in the month following randomization, but significantly less genetic testing distress at 12-month post-randomization. Hooker and colleagues [24] suggested that those short-term increases in distress in the DA group are a sign of ongoing deliberation and cognitive processing. This hypothesis in turn could be supported by the study of Metcalfe and colleagues [25] which demonstrated that the DA group showed significantly lower cancer related distress at 6 and 12 month post-randomization compared to the control group.

In contrast to our results, the effects of DA on health outcomes, such as general health outcomes, anxiety, depression, regret and confidence, in the latest Cochrane

Collaboration review were limited [17]. In the Cochrane Collaboration review a variety of different instruments were used to investigate the effects on health outcomes. Nevertheless, the three instruments which were utilized in this review to investigate patients' distress and showed significant changes – the BSI, the MICRA and the IES – were not part of it. This may explain the different results of the Cochrane Collaboration review on health outcomes, especially on distress, and our work.

Strengths and limitations

Our findings must be considered in the light of the strengths and limitations of this review. The main limitation is that the identified studies showed a high or unclear risk of bias. This might restrict the information value of the validity of DA effectiveness as summarized in this study.

Another limitation is that this review only provides a qualitative summary of the outcome results of the included RCT. A meta-analysis was not possible because the identified studies were heterogeneous in terms of study design, time frame between genetic test result disclosure and delivery of the decision aid, follow-up periods and the choice of outcomes. Moreover, we could not access all the required data from all studies [22–24], despite contacting the authors.

The strengths of this review are its clear search protocol, the inclusion of six different databases and the involvement of three different reviewers. The critical quality assessment based on the well-established Cochrane Collaborations' risk of bias tool and the ROBINS-I tool ensures a transparent judgement of studies. We included all types of studies and outcomes in our review, which allows to provide a complete overview of the effectiveness of DA for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. Moreover, we sent author request to obtain data in other formats so that they might be included in our review.

Conclusions

This is the first systematic review of the effectiveness of DA for women with a pathogenic *BRCA1* or *BRCA2* mutation. Our work indicates that DA may support female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers during their decision process for choosing a preventive measure. This is mainly achieved by improving decision related outcomes. More high-quality evidence is needed to evaluate possible advantages or disadvantages on information related and health outcomes as well as on the actual choice for preventive measures. To provide high-quality evidence and to reach a higher comparability of study results it is important that future research focuses on 1) low-biased study designs and 2) the use of well-established and validated instruments to assess outcomes.

Additional files

Additional file 1: Full search strategy for each database. (DOCX 17 kb)

Additional file 2: Quality of randomized controlled trials / Rationale. (XLSX 15 kb)

Additional file 3: Quality of pretest-posttest study / Rationale. (XLSX 14 kb)

Abbreviations

BC: Breast cancer; *BRCA1*: Breast cancer gene 1; *BRCA2*: Breast cancer gene 2; BSI: Brief Symptom Inventory; CD-ROM: Compact Disc Read-Only Memory; DA: Decision aid(s); HRT: Hormone replacement therapy; IES: Impact of Event Scale; IPDAS: International Patient Decision Aids Standards; MICRA: Multidimensional Impact of Cancer Risk Assessment Questionnaire; NL: Netherlands; OC: Ovarian cancer; PROM: Patient-reported outcome measures; RCT: Randomized controlled trial(s); RR-BM: Risk-reducing bilateral mastectomy; RR-BSO: Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy; RR-CM: Risk-reducing contralateral mastectomy; RR-M: Risk-reducing mastectomy; RR-O: Risk-reducing oophorectomy

Acknowledgements

We thank Dirk Müller (Institute for Health Economics and Clinical Epidemiology, University of Cologne) for useful discussions concerning the search process and the analyses. We thank Arim Shukri (Institute for Health Economics and Clinical Epidemiology, University of Cologne) for useful discussions concerning the analyses. We thank all authors who responded to our request for additional information.

Authors' contributions

LK was responsible for the development of the research question, the search strategy and the inclusion and exclusion criteria and the evaluation of the effects of the included studies. She contributed to the screening of titles, abstracts and full texts, and to the evaluation of the quality of the included studies. She was responsible for drafting the manuscript and prepared all tables and figures. WV contributed to the evaluation of the quality of the included studies, to the completion of the manuscript and reviewed the manuscript before submission. SS contributed to the completion of the manuscript and reviewed the manuscript before submission. SK-F contributed to the development of the search strategy and the inclusion and exclusion criteria, to the screening of titles, abstracts and full texts, and to the evaluation of the quality of the included studies. She contributed to the completion of the manuscript and reviewed the manuscript before submission. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This work was supported by Landeszentrum Gesundheit Nordrhein-Westfalen (LZG.NRW), Bochum, Germany. The funding body had no influence on the design of the study, the collection, analysis and interpretation of data, and the writing of the manuscript.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 5 March 2019 Accepted: 9 July 2019

Published online: 01 August 2019

References

- Balmana J, Diez O, Castiglione M, Group EGW. BRCA in breast cancer: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol*. 2009. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp116>.

2. Moyer VA. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for brca-related cancer in women: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014. <https://doi.org/10.7326/M13-2747>.
3. Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:11.
4. Antoniou AC, Pharoah PDP, McMullan G, Day NE, Stratton MR, Peto J, et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br J Cancer.* 2002. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600008>.
5. Antoniou AC, Gayther SA, Stratton JF, Ponder BA, Easton DF. Risk models for familial ovarian and breast cancer. *Genet Epidemiol.* 2000. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2272\(200002\)18:2<173::AID-GEPI6>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2272(200002)18:2<173::AID-GEPI6>3.0.CO;2-R).
6. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Bloom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA.* 2017. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>.
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.1, AWMF-Registernummer: 32-045OL. 2018. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. Accessed 4 Feb 2019.
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 3.01 (Konsultationsfassung), AWMF-Registernummer: 032/035OL. 2018. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovariakarzinom.61.0.html>. Accessed 4 Feb 2019.
9. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Ovarian cancers: evolving paradigms in research and care. 2016. <https://doi.org/10.17226/21841>.
10. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2004. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.033>.
11. AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with early and advanced Breast Cancer. Guidelines Breast Version 2019.1. https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/EN/Updated_Guidelines_2019.pdf. Accessed 6 June 2019.
12. Peplonska B, Bukowska A, Wiecezorek E, Przybek M, Zienolddiny S, Reszka E. Rotating night work, lifestyle factors, obesity and promoter methylation in BRCA1 and BRCA2 genes among nurses and midwives. *PLoS One.* 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178792>.
13. Grill S, Yahiaoui-Doktor M, Dukatz R, Lammert J, Ullrich M, Engel C, et al. Smoking and physical inactivity increase cancer prevalence in BRCA-1 and BRCA-2 mutation carriers: results from a retrospective observational analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4546-y>.
14. International Patient Decision Aid Standards Collaboration. What are patient decision aids? 2017. <http://pdas.ohri.ca/what.html>. Accessed 4 Feb 2019.
15. Stacey D, Legare F, Col NF, Bennett CL, Barry MJ, Eden KB, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001431.pub4>.
16. O'Connor AM. Validation of a decisional conflict scale. *Med Decis Mak.* 1995. <https://doi.org/10.1177/0272989X9501500105>.
17. Stacey D, Legare F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001431.pub5>.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
19. IPDAS Collaboration. IPDAS 2005: criteria for judging the quality of patient decision aids. 2005. http://pdas.ohri.ca/IPDAS_checklist.pdf. Accessed 4 Feb 2019.
20. Higgins J, Altman D, Sterne J. Part 2, chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In: JPT H, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* (updated March 2011). The Cochrane Collaboration; 2011. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>. Accessed 4 Feb 2019.
21. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.
22. Armstrong K, Weber B, Ubel PA, Peters N, Holmes J, Schwartz JS. Individualized survival curves improve satisfaction with cancer risk management decisions in women with BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol.* 2005. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.06.119>.
23. Schwartz MD, Valdimarsdottir HB, DeMarco TA, Peshkin BN, Lawrence W, Rispoli J, et al. Randomized trial of a decision aid for BRCA1/BRCA2 mutation carriers: impact on measures of decision making and satisfaction. *Health Psychol.* 2009. <https://doi.org/10.1037/a0013147>.
24. Hooker GW, Leventhal KG, DeMarco T, Peshkin BN, Finch C, Wahl E, et al. Longitudinal changes in patient distress following interactive decision aid use among BRCA1/2 carriers: a randomized trial. *Med Decis Mak.* 2011. <https://doi.org/10.1177/0272989X10381283>.
25. Metcalfe KA, Dennis CL, Poll A, Armel S, Demsky R, Carlsson L, et al. Effect of decision aid for breast cancer prevention on decisional conflict in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: a multisite, randomized, controlled trial. *Genet Med.* 2017. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.108>.
26. van Roosmalen MS, Stalmeier PF, Verhoef LC, Hoekstra-Weebbers JE, Oosterwijk JC, Hoogerbrugge N, et al. Randomised trial of a decision aid and its timing for women being tested for a BRCA1/2 mutation. *Br J Cancer.* 2004. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601525>.
27. Metcalfe KA, Poll A, O'Connor A, Gershman S, Armel S, Finch A, et al. Development and testing of a decision aid for breast cancer prevention for women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Clin Genet.* 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00859.x>.
28. Knapp TR. Why is the one-group pretest-posttest design still used? *Clin Nurs Res.* 2016. <https://doi.org/10.1177/1054773816666280>.
29. Oxford University Press. One-group pretest-posttest design. 2014. <http://www.oxfordreference.com/view/10.1093/oi/authority.20110803100250176>. Accessed 4 Feb 2019.
30. Clouston SAP, Manganello JA, Richards M. A life course approach to health literacy: the role of gender, educational attainment and lifetime cognitive capability. *Age Ageing.* 2017. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw229>.
31. Kutner M GE, Jin Y, Paulsen C. The health literacy of America's adults: results from the 2003 National Assessment of Adult Literacy. 2006. Available from: <http://nces.ed.gov/pubsearch/pubsinfo.asp?pubid=2006483>. Accessed 4 Feb 2019.
32. Nelson HD, Pappas M, Zakher B, Mitchell JP, Okinaka-Hu L, Fu R. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med.* 2014. <https://doi.org/10.7326/M13-1684>.
33. Butow PN, Lobb EA, Meiser B, Barratt A, Tucker KM. Psychological outcomes and risk perception after genetic testing and counselling in breast cancer: a systematic review. *Med J Aust.* 2003;178:2.
34. Howard AF, Bottorff JL, Balneaves LG, Kim-Sing C. Women's constructions of the 'right time' to consider decisions about risk-reducing mastectomy and risk-reducing oophorectomy. *BMC Womens Health.* 2010. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-10-24>.
35. Evans DGR, Lalloo F, Ashcroft L, Shenton A, Clancy T, Baildam AD, et al. Uptake of risk-reducing surgery in unaffected women at high risk of breast and ovarian cancer is risk, age, and time dependent. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2009. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.Epi-09-0171>.
36. Bradbury AR, Ibe CN, Dignam JJ, Cummings SA, Verp M, White MA, et al. Uptake and timing of bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Genet Med.* 2008. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e318163487d>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3.2. Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen: eine systematische Übersicht

Autorinnen: Lisa Marlene Krassuski, Sibylle Kautz-Freimuth, Vera Venedey,
Kerstin Rhiem, Rita K. Schmutzler, Stephanie Stock

Journal: Geburtshilfe und Frauenheilkunde

Eingereicht: 07.08.2020

Akzeptiert: 29.11.2020

Veröffentlicht (online): 21.06.2021

Lizenzhinweis: This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Derivative-Non Commercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen: eine systematische Übersicht

Abstract

Einleitung: Frauen mit einer pathogenen *BRCA1/2*-Mutation haben ein deutlich erhöhtes Lebenszeitrisiko an Brust- und/oder Eierstockkrebs zu erkranken. Als derzeitige präventive Handlungsalternativen werden ein intensiviertes Brustkrebs-Früherkennungsprogramm und risikoreduzierende Operationen angeboten. Vor der Entscheidung für eine Option müssen medizinische und persönliche Faktoren wie die Lebenssituation und individuelle Präferenzen sorgfältig abgewogen werden. Um *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen während ihres Entscheidungsfindungsprozesses zu unterstützen, werden international Entscheidungshilfen eingesetzt. In dieser Studie werden diese erstmals strukturiert analysiert und auf ihre Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext geprüft. Material und Methoden: Es wurden eine systematische Literaturrecherche in fünf elektronischen Datenbanken sowie eine Handsuche durchgeführt. Die identifizierten Entscheidungshilfen wurden bezüglich formaler Kriterien, medizinischer Inhalte und ihrer Qualität bewertet. Die qualitative Bewertung erfolgte mithilfe der Kriterien der International Patient Decision Aids Standards Colaboration (IPDASi v4.0), mit denen verschiedene Dimensionen überprüft wurden (z.B. Informationen, Wahrscheinlichkeiten, Wertevorstellungen). Ergebnisse: Es wurden 20 Entscheidungshilfen eingeschlossen, die zwischen 2003 und 2019 in Australien ($n=4$), Großbritannien ($n=3$), Kanada ($n=2$), den Niederlanden ($n=2$) und den USA ($n=9$) veröffentlicht wurden. Neun richten sich an *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, elf schließen weitere Risikogruppen ein. 18 beinhalten als Entscheidungsoptionen risikoreduzierende Operationen, 14 benennen Früherkennungsverfahren für Brust- und/oder Eierstockkrebs, 13 beschreiben die Möglichkeit der medikamentösen Prävention mittels selektiver Östrogenrezeptor-Modulatoren oder Aromatase-Inhibitoren. 9 der 20 Entscheidungshilfen erfüllen grundlegende Qualitätskriterien (IPDASiv4.0-Qualifizierungskriterien). Schlussfolgerung: Formal können

internationale Entscheidungshilfen als Grundlage für eine deutsche Entscheidungshilfe für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen dienen. Inhaltlich weichen sie teils deutlich von den Empfehlungen deutscher Leitlinien ab. Nur wenige erreichen eine hohe Qualität.

Schlüsselwörter

BRCA1, *BRCA2*, Entscheidungshilfe, familiärer Brustkrebs, familiärer Eierstockkrebs

Einleitung

Etwa eine bis drei von tausend Frauen tragen eine pathogene Mutation in einem der beiden Risikogene *BRCA1* und *BRCA2* (*BReast CAncer gene 1* und *2*)[1-4]. Sie haben ein deutlich erhöhtes Risiko im Laufe ihres Lebens an Brust- (BK) und/oder Eierstockkrebs (EK) zu erkranken. Populationsbasierten Studien zufolge liegt das kumulative Risiko von *BRCA1*-Mutationsträgerinnen bis zum Alter von 80 Jahren bei 72 % für BK und 44 % für EK [5]. Entsprechende Schätzungen für *BRCA2* liegen bei 69 % und 17 % [5]. Zudem besteht bei Betroffenen, die einseitig an BK erkrankt sind, ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko auch kontralateral an BK zu erkranken [5]. Bei begründetem Verdacht auf eine *BRCA1/2*-Mutation können sich Frauen genetisch testen lassen [6, 7]. Ein positiver Genbefund stellt die Frauen oft vor schwierige Entscheidungen. Nicht an Krebs erkrankte Mutationsträgerinnen müssen unter Berücksichtigung ihrer persönlichen Wertvorstellungen und Lebenssituation entscheiden, wie sie mit dem erhöhten Ersterkrankungsrisiko umgehen wollen. Ein adäquates Verständnis für Risiken bildet hierbei eine grundlegende Voraussetzung für die Entscheidungsfindung. Frauen, die bereits einseitig an BK erkrankt sind, müssen bei ihrer Entscheidung zusätzlich verschiedene konkurrierende Risiken berücksichtigen, wie das Risiko eines ipsilateralen Rezidivs oder einer Metastasierung des Primärtumors. Aktuelle Präventions- und Früherkennungs-Strategien, die Mutationsträgerinnen angeboten werden können, umfassen ein intensiviertes BK-Früherkennungsprogramm für nicht an BK erkrankte Frauen (Brust-Magnetresonanztomografie, Brust-Sonografie, Mammografie, ärztliche Brustpalpation), ein

intensiviertes BK-Frühererkennungs- und Nachsorgeprogramm für bereits an BK erkrankte Frauen sowie risikoreduzierende Operationen der Brustdrüse und der Adnexe [7-10] (Tabelle 1).

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|---|---|---|--------------|--|-------------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------------------|----------|---|------------|--------------|-------------------|-------------------|--------------|-------------|-------------------|-----------------------|-----------|--------------------------------|----------|---|
| <p>Intensiviertes Früherkennungsprogramm der Brust^{1,2}</p> <p>Nicht an Krebs erkrankte Frauen³</p> <table border="0"> <tr> <td>Ärztliche Untersuchung der Brust</td> <td>≥ 25 Jahre</td> <td>halbjährlich</td> </tr> <tr> <td>Brust-Ultraschall</td> <td>≥ 25 bis 70 Jahre</td> <td>halbjährlich</td> </tr> <tr> <td>Mammografie</td> <td>≥ 40 bis 70 Jahre</td> <td>ein- bis zweijährlich</td> </tr> <tr> <td>Brust-MRT</td> <td>≥ 25 bis 70 Jahre⁴</td> <td>jährlich</td> </tr> </table> <p>Frauen mit unilateralem BK⁵</p> <table border="0"> <tr> <td>Ärztliche Untersuchung der Brust</td> <td>≥ 25 Jahre</td> <td>halbjährlich</td> </tr> <tr> <td>Brust-Ultraschall</td> <td>≥ 25 bis 70 Jahre</td> <td>halbjährlich</td> </tr> <tr> <td>Mammografie</td> <td>≥ 40 bis 70 Jahre</td> <td>ein- bis zweijährlich</td> </tr> <tr> <td>Brust-MRT</td> <td>≥ 25 bis 70 Jahre⁵</td> <td>jährlich</td> </tr> </table> | Ärztliche Untersuchung der Brust | ≥ 25 Jahre | halbjährlich | Brust-Ultraschall | ≥ 25 bis 70 Jahre | halbjährlich | Mammografie | ≥ 40 bis 70 Jahre | ein- bis zweijährlich | Brust-MRT | ≥ 25 bis 70 Jahre ⁴ | jährlich | Ärztliche Untersuchung der Brust | ≥ 25 Jahre | halbjährlich | Brust-Ultraschall | ≥ 25 bis 70 Jahre | halbjährlich | Mammografie | ≥ 40 bis 70 Jahre | ein- bis zweijährlich | Brust-MRT | ≥ 25 bis 70 Jahre ⁵ | jährlich | <p><i>BRCA1/2</i> : BReast CAncer Gen 1/2, MRT: Magnetresonanztomografie, BK: Brustkrebs, EK: Eierstockkrebs, BMI: Body Mass Index</p> <p>¹ [9]</p> <p>² [10]</p> <p>³ AGO: Zur Erkennung von frühen BK-Tumorstadien (Oxford Evidenzlevel 2b).</p> <p>⁴ Bzw. bis eine gute mammografische Beurteilbarkeit erreicht ist.</p> <p>⁵ AGO: Zur Erkennung von frühen BK-Tumorstadien (Oxford Evidenzlevel 2a), zur Mortalitäts-Reduzierung (Oxford Evidenzlevel 3a).</p> <p>⁶ [8]</p> <p>⁷ [7]</p> <p>⁸ AGO: Reduziert die EK-Inzidenz, EK-Mortalität und die Gesamtmortalität (Oxford Evidenzlevel 2a). S3-Leitlinie EK: Reduziert die EK-Inzidenz und die Mortalität (SIGN Evidenzlevel 2+). S3-Leitlinie BK: Reduziert die EK-Inzidenz und die Gesamtmortalität (Oxford Evidenzlevel 2a).</p> <p>⁹ Nach abgeschlossener Familienplanung und unter Berücksichtigung des frühesten Erkrankungsalters eines Familienmitglieds.</p> |
| Ärztliche Untersuchung der Brust | ≥ 25 Jahre | halbjährlich | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Brust-Ultraschall | ≥ 25 bis 70 Jahre | halbjährlich | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mammografie | ≥ 40 bis 70 Jahre | ein- bis zweijährlich | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Brust-MRT | ≥ 25 bis 70 Jahre ⁴ | jährlich | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ärztliche Untersuchung der Brust | ≥ 25 Jahre | halbjährlich | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Brust-Ultraschall | ≥ 25 bis 70 Jahre | halbjährlich | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mammografie | ≥ 40 bis 70 Jahre | ein- bis zweijährlich | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Brust-MRT | ≥ 25 bis 70 Jahre ⁵ | jährlich | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Risikoreduzierende bilaterale Salpingo-Oophorektomie^{1,6,7}</p> <table border="0"> <tr> <td>Nicht an Krebs erkrankt, <i>BRCA1</i>⁸</td> <td>≥ 35-40 Jahre⁹</td> <td>Empfohlen</td> </tr> <tr> <td>Nicht an Krebs erkrankt, <i>BRCA2</i>⁸</td> <td>≥ 40-45 Jahre⁹</td> <td>Empfohlen</td> </tr> </table> <p>Frauen mit unilateralem BK¹⁰</p> | Nicht an Krebs erkrankt, <i>BRCA1</i> ⁸ | ≥ 35-40 Jahre ⁹ | Empfohlen | Nicht an Krebs erkrankt, <i>BRCA2</i> ⁸ | ≥ 40-45 Jahre ⁹ | Empfohlen | <p>¹⁰ AGO: Reduziert die EK-Inzidenz und -Mortalität sowie die Gesamt-Mortalität (Oxford Evidenzlevel 2b). S3-Leitlinie BK: Reduziert die BK- und Gesamt-Mortalität (Oxford Evidenzlevel 2a).</p> <p>¹¹ AGO: Reduziert die BK-Inzidenz (Oxford Evidenzlevel 2a) und die BK-Mortalität bei <i>BRCA1</i>-positiven Frauen (Oxford Evidenzlevel 2b). S3-Leitlinie BK: Reduziert die BK-Inzidenz, Reduktion der BK-Mortalität "nicht abschließend gesichert" (Oxford Evidenzlevel 2a).</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nicht an Krebs erkrankt, <i>BRCA1</i> ⁸ | ≥ 35-40 Jahre ⁹ | Empfohlen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nicht an Krebs erkrankt, <i>BRCA2</i> ⁸ | ≥ 40-45 Jahre ⁹ | Empfohlen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Risikoreduzierende bilaterale oder kontralaterale Mastektomie^{1,7}</p> <table border="0"> <tr> <td>Nicht an Krebs erkrankte Frauen¹¹</td> <td>Individuelle Entscheidung nach ausführlicher, nicht-direktiver Beratung.</td> </tr> <tr> <td>Frauen mit unilateralem BK¹²</td> <td></td> </tr> </table> | Nicht an Krebs erkrankte Frauen ¹¹ | Individuelle Entscheidung nach ausführlicher, nicht-direktiver Beratung. | Frauen mit unilateralem BK ¹² | | <p>¹² AGO: Reduziert die kontralaterale BK-Inzidenz und -Mortalität (Oxford Evidenzlevel 2b). S3-Leitlinie BK: Reduziert die kontralaterale BK-Inzidenz (Oxford Evidenzlevel 2a).</p> <p>¹³ AGO: Reduziert das Risiko für invasives BK, duktales Carcinoma in situ sowie lobuläre Neoplasie (Oxford Evidenzlevel 1a).</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nicht an Krebs erkrankte Frauen ¹¹ | Individuelle Entscheidung nach ausführlicher, nicht-direktiver Beratung. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Frauen mit unilateralem BK ¹² | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Medikamentöse Prävention^{1,7}</p> <p>Aktuell keine allgemeinen Empfehlungen für medikamentöse Prävention des Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs.</p> <table border="0"> <tr> <td>Nicht an Krebs erkrankte Frauen</td> <td></td> <td>Medikamentöse präventive Maßnahmen sollten nur nach ausführlicher Beratung und unter Berücksichtigung des individuellen Risiko-Profiles und des Alters erwogen werden.¹</td> </tr> <tr> <td>Tamoxifen¹³</td> <td>> 35 Jahre</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Raloxifen¹⁴</td> <td>postmenopausal</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Aromatase-Inhibitoren¹⁵</td> <td>postmenopausal</td> <td></td> </tr> </table> <p>Frauen mit unilateralem BK¹⁶</p> <p>Tamoxifen¹⁷</p> | Nicht an Krebs erkrankte Frauen | | Medikamentöse präventive Maßnahmen sollten nur nach ausführlicher Beratung und unter Berücksichtigung des individuellen Risiko-Profiles und des Alters erwogen werden. ¹ | Tamoxifen ¹³ | > 35 Jahre | | Raloxifen ¹⁴ | postmenopausal | | Aromatase-Inhibitoren ¹⁵ | postmenopausal | | <p>¹⁴ AGO: Reduziert das Risiko für invasives BK (Oxford Evidenzlevel 1b)</p> <p>¹⁵ AGO: Anastrozol reduziert das Risiko für EK, endometriale, kolorektale, Haut-, Schilddrüsen-, Harnwegs- und hämatologische Karzinome (Oxford Evidenzlevel 1b).</p> <p>¹⁶ S3-Leitlinie BK: Bei Östrogenrezeptor positivem BK Orientierung an medikamentösen Präventionsempfehlungen für sporadischen BK.</p> <p>¹⁷ AGO: Reduziert die Inzidenz von kontralateralem BK (Oxford Evidenzlevel 2b).</p> <p>¹⁸ [11]</p> <p>¹⁹ AGO: Allgemeine Empfehlungen zur BK-Prävention für Frauen (<i>BRCA</i>-positiv und negativ). S3-Leitlinie EK: Erhöhter BMI erhöht das EK-Risiko</p> | | | | | | | | | | | | |
| Nicht an Krebs erkrankte Frauen | | Medikamentöse präventive Maßnahmen sollten nur nach ausführlicher Beratung und unter Berücksichtigung des individuellen Risiko-Profiles und des Alters erwogen werden. ¹ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tamoxifen ¹³ | > 35 Jahre | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Raloxifen ¹⁴ | postmenopausal | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aromatase-Inhibitoren ¹⁵ | postmenopausal | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Lebensstil^{1,18,19}</p> <p>BMI 18,5 - 25 kg/m², Prävention/gute Einstellung von Diabetes mellitus, Reduzierung des Alkohol-Konsums, kein Tabak-Konsum, gesunde Ernährung (z.B. mediterrane Diät), körperliche Aktivität</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 1: Präventions-Strategien für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen in Deutschland

Ohne eine umfassende Beratung und ein adäquates Risikoverständnis kann es bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen zu Entscheidungskonflikten kommen. Entscheidungskonflikte können dazu führen, wichtige Entscheidungen zu bedauern oder Schuldzuweisungen vorzunehmen [12-15]. Ersteres haben Brehaut et al. bei Kohorten mit Frauen (Hormonersatztherapie, adjuvante BK-

Therapie) und Männern (Prostatakrebs-Therapie) gezeigt [13], letzteres wurde etwa durch Gattellari und Ward bei einer Kohorte Männer nachgewiesen (Prostata spezifisches Antigen-Test) [14]. Das Recht, beraten und informiert zu werden, wurde durch das Patientenrechtegesetz gestärkt [16], im Nationalen Krebsplan wird die Bedeutung evidenzbasierter Patienteninformationen für die Entscheidungsfindung hervorgehoben [17]. In Deutschland werden Patienten als Informationsmedium bisher überwiegend Broschüren angeboten, die über eine Informierung über die verschiedenen Handlungsoptionen nicht hinausgehen. Zunehmend gewinnen national und international jedoch auch Entscheidungshilfen (EH) an Bedeutung, die dem Nutzer zusätzlich die Möglichkeit geben, eigene Werte und Präferenzen zu klären sowie Handlungsoptionen abzuwägen. Die International Patient Decision Aid Standards (IPDAS) Collaboration definiert EH als "tools designed to help people participate in decision making about health care options. They provide information on the options and help patients clarify and communicate the personal value they associate with different features of the options." [18] EH werden alleine oder auch in Verbindung mit anderen Instrumenten der Unterstützung der Entscheidungsfindung eingesetzt, etwa dem Entscheidungs-Coaching, einem nicht-direktiven Gespräch zwischen einer ratsuchenden Person und geschultem Gesundheitspersonal [19].

EH unterstützen bei der Abwägung von Nutzen und Risiken unterschiedlicher Handlungsoptionen und bei der Klärung der eigenen Werte und Präferenzen [18, 20]. Sie sind besonders bei komplexen Entscheidungen hilfreich, wenn es 1) mehr als eine adäquate Option gibt, 2) keine Option einen eindeutigen Vorteil bezüglich des gesundheitlichen Ergebnisses hat, 3) die Optionen präferenzsensitiv sind, also mit Vorteilen, Nachteilen und Unsicherheiten verbunden sind, die vom Nutzer unterschiedlich bewertet werden können, 4) die Evidenzlage eingeschränkt ist [18, 20]. Durch EH kann die Qualität einer Entscheidung erhöht werden [20, 21]. Eine qualitativ hochwertige oder, wie O'Connor es nennt, "effektive" Entscheidung liegt dann vor, wenn sie informiert und übereinstimmend mit den eigenen Werten ist und wenn nach ihr gehandelt wird [22].

In den vergangenen Jahren wurden international mehrere EH für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen entwickelt. Diese wurden bisher weder systematisch erfasst noch bezüglich ihrer Inhalte oder Qualität eingeordnet. In Deutschland gibt es bislang keine EH für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen, die als Regelangebot im klinischen Alltag eingesetzt werden. Zwei deutsche EH wurden im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit entwickelt und befinden sich derzeit in der klinischen Prüfung [23, 24]. Das Ziel dieser Arbeit ist es 1) die aktuellste systematische Übersicht über vorhandene EH für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen bereitzustellen, 2) formale Kriterien der EH zu erfassen, 3) den medizinischen Inhalt der EH zu analysieren und 4) ihre Qualität zu bewerten.

Material und Methoden

Suchstrategie

Es erfolgte eine systematische Literatursuche in den Datenbanken MEDLINE, Embase, PsycINFO, ERIC und Cochrane Database of Systematic Reviews. Die Suchstrategie wurde individuell an jede Datenbank angepasst und umfasste zwei Kategorien an Begriffen: decision-making/decision aid und *BRCA1/2* (Anhang 1). Die Suche orientierte sich an den PRISMA-Leitlinien [25]. Das Verzerrungspotential der Studien wurde nicht untersucht, da dies bereits in einer vorherigen Arbeit erfolgte [21] und der Fokus dieser Arbeit nicht auf den gescreenten Studien, sondern auf den darin beschriebenen EH liegt. Ergänzend erfolgte eine Handsuche über Google und auf den Webseiten verschiedener Institutionen (z.B. Ottawa Hospital Research Institute). Bei der Suche wurde die Definition von EH der IPDAS Collaboration genutzt [18].

Einschlusskriterien

- Dokumente, die von den Autoren als EH bezeichnet werden, ohne Einschränkung des Formats, darunter
- EH, die in Primärstudien beschrieben werden, ohne Einschränkung des Studiendesigns sowie
- EH, die im Internet abrufbar sind.

- Zielgruppe der EH: Frauen im Alter von 18 bis 75 Jahren mit positivem *BRCA1/2*-Gentestbefund.
- Inhalt der EH: präventive Handlungsalternativen bei nachgewiesener pathogener *BRCA1/2*-Mutation.
- Sprachen der EH: Deutsch, Englisch, Französisch, Spanisch, Italienisch, Niederländisch.

Ausschlusskriterien

- EH zur Frage, ob man einen Gentest auf eine *BRCA1/2*-Mutation durchführen soll,
- EH zur Kommunikation eines positiven *BRCA1/2*-Gentestbefunds mit Angehörigen,
- EH zu Fragen der Familienplanung bei positivem *BRCA1/2*-Gentestbefund,
- andere Formen der Entscheidungsunterstützung, z.B. Entscheidungs-Coaching.

Screening

Das Screening von Titeln, Abstracts und Volltexten wurde von zwei Reviewern unabhängig durchgeführt. Ein dritter Reviewer wurde bei Uneinigkeiten im Screening-Prozess hinzugezogen. Die in den Primärstudien beschriebenen EH wurden angefordert oder, wenn verfügbar, online abgerufen.

Analyse formaler Kriterien

Die eingeschlossenen EH wurden anhand formaler Kriterien analysiert: Adressierte Zielgruppe, Publikationsjahr oder letztes Update, Erstellungsort, Sprache sowie Format.

Analyse inhaltlicher Kriterien

Inhaltlich wurde analysiert, ob sich die angebotenen Handlungsalternativen auf die Prävention von BK, EK oder beide Erkrankungen beziehen, welche Optionen spezifisch genannt werden, welche Instrumente zur Unterstützung der Entscheidungsfindung angeboten werden, welche Informationen vorhanden sind und ob es die Möglichkeit gibt, Informationen zu individualisieren.

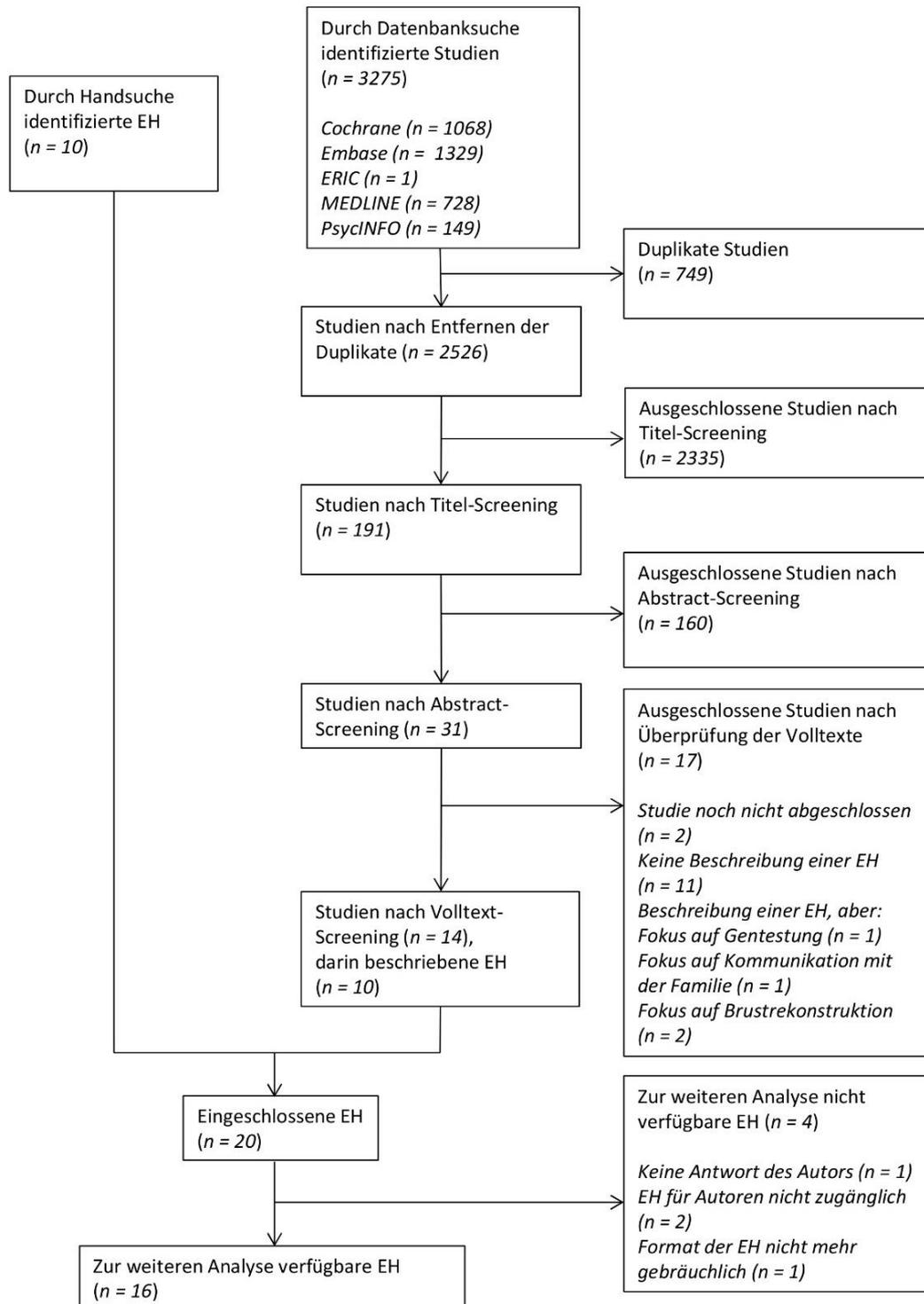
Analyse qualitativer Kriterien

Die Qualität der EH wurde mit Hilfe des International Patient Decision Aids Standards instruments (IPDASi v4.0) untersucht. Es beinhaltet 44 Kriterien in zehn Dimensionen (Informationen, Wahrscheinlichkeiten, Wertevorstellungen, Unterstützung der Entscheidungsfindung, Entwicklungsprozess, Evidenz, Offenlegung, Lesbarkeit, Evaluation, Diagnostischer Test). Die IPDASi-Dimension „Diagnostischer Test“ wurde hier nicht berücksichtigt, da sie für die vorliegende Fragestellung und EH nicht zutreffend ist. Die IPDASi-Kriterien werden in drei Gruppen gegliedert: Qualifizierungskriterien, Zertifizierungskriterien und Qualitätskriterien (siehe Tabelle 6). Die Qualifizierungskriterien werden binär bewertet (ja/nein) und definieren eine EH als solche. Durch die Zertifizierungskriterien, die mithilfe einer Skala von 1 bis 4 bewertet werden, soll eine Verzerrung der Entscheidung vermieden werden. Wenn eine EH als solche zertifiziert werden soll, muss jedes Zertifizierungskriterium mindestens einen Score von 3 erreichen. Die Qualitätskriterien sind erstrebenswert, da sie die Qualität der EH erhöhen, jedoch nicht unabdingbar (Bewertungsskala von 1 bis 4). Die Bewertung der Qualität der EH erfolgte unabhängig von zwei Reviewern. Ein dritter Reviewer wurde bei unterschiedlichen Bewertungen hinzugezogen.

Ergebnisse

Suchergebnisse

Insgesamt wurden 20 EH eingeschlossen (Abbildung 1). Zehn EH sind in Primärstudien beschrieben und wurden in der Datenbankrecherche gefunden [26-35]. Von diesen standen sechs als Vollversion zur Verfügung [27, 28, 31-34]. Vier EH waren nicht als Vollversion erhältlich, da zwei Autoren nicht mehr auf die EH zugreifen konnten [26, 30], das Format der EH nicht länger gebräuchlich war [35] oder unsere Anfrage nicht beantwortet wurde [29]. Zehn weitere EH wurden mittels Handsuche identifiziert und standen zur weiteren Analyse zur Verfügung [36-45].



EH: Entscheidungshilfe/n. Datum der letzten Datenbank-Suche: 29.10.2019. Datum der letzten Handsuche: 31.12.2019.

Abbildung 1: Fließschema der Suchergebnisse in Anlehnung an die PRISMA-Leitlinien [24]

| ENTSCHEIDUNGSHILFEN | | | | |
|--|---|--------------------------------------|----------------|-----------------------|
| Titel | Entwickler | Publikationsjahr oder letztes Update | Ursprung | Format |
| EH mit präventiven Maßnahmen bezüglich BK und EK | | | | |
| Keuzen bij een erfelijk verhoogd risico op borst- en/of eierstokkanker | van Roosmalen | 2004 | Niederlande | Broschüre, Video |
| Individualized Survival Curves Improve Satisfaction With Cancer Risk Management Decisions in Women With BRCA1/2 Mutations | Armstrong | 2005 | USA | Broschüre |
| Development an Evaluation of a Decision Aid for BRCA Carriers with Breast Cancer | Culver | 2011 | USA | Webbasiert |
| Decision Tool for Women with BRCA Mutations | Kurian | 2011 | USA | Webbasiert |
| BRCA decision aid (for unaffected BRCA+ women) | Jabaley | 2019 | USA | Webbasiert |
| EH mit präventiven Maßnahmen bezüglich EK² | | | | |
| Risk Management options for women at increased risk of developing ovarian cancer. Information Booklet and Decision Aid | Tiller | 2008 | Australien | Broschüre |
| OvDex. The Oophorectomy Decision Explorer. ³ | Cardiff University | 2014 | Großbritannien | Webbasiert, PDF |
| Surgery to Reduce the Risk of Ovarian Cancer. Information for Women at Increased Risk. | Centre for Genetics Education, NSW Health | 2017 | Australien | Webbasiert, Broschüre |
| A patient decision aid for risk-reducing surgery in premenopausal BRCA1/2 mutation carriers: Development process and pilot testing | Harmsen | 2018 | Niederlande | Broschüre |
| Ovarian Cancer: Should I Have My Ovaries Removed to Prevent Ovarian Cancer? | Healthwise | 2019 | USA | Webbasiert |
| Prophylactic oophorectomy: Preventing cancer by surgically removing your ovaries | Mayo Clinic | 2019 | USA | Webbasiert |

BRCA1/2: BReast CAncer Gen 1/2, BK: Brustkrebs, EH: Entscheidungshilfe/n, EK: Eierstockkrebs, BK-F: Brustkrebs-Früherkennung, EK-F: Eierstockkrebs-Früherkennung, RR-M: Risikoreduzierende Mastektomie, RR-BM: Risikoreduzierende bilaterale Mastektomie, RR-O: Risikoreduzierende Oophorektomie, RR-BO: Risikoreduzierende bilaterale Oophorektomie, RR-S: Risikoreduzierende Salpingektomie, RR-SO: Risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie, RR-BSO: Risikoreduzierende, bilaterale Salpingo-Oophorektomie, HET: Hormonersatztherapie

¹ Fokus auf BK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der EK-Prävention genannt.

² Fokus auf EK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der BK-Prävention genannt.

³ Aktuell nicht online abrufbar.

⁴ Informationen zur Zielgruppe aus dazugehöriger Studie.

Tabelle 2: Basisdaten der Entscheidungshilfen

| ENTSCHEIDUNGSHILFEN | | |
|---|--|--|
| Titel | Zielgruppe | Angebotene Handlungsalternativen |
| EH mit präventiven Maßnahmen bezüglich BK und EK | | |
| Keuzen bij een erfelijk verhoogd risico op borst- en/of eierstokkanker | <i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerinnen, mit oder ohne BK/EK (keine RR-BM + RR-BO, keine Fernmetastasen) ⁴ | BK-F (Selbstuntersuchung, ärztliche Untersuchung, Mammografie, MRT), RR-M, EK-F, RR-O, Medikamentöse Prävention (Tamoxifen), Nutzung oraler Kontrazeptiva |
| Individualized Survival Curves Improve Satisfaction With Cancer Risk Management Decisions in Women With <i>BRCA1/2</i> Mutations | <i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerinnen, mit oder ohne BK (keine RR-BM + RR-BO, kein BK mit Metastasen, kein EK) ⁴ | BK-F, RR-M, RR-O, Medikamentöse Prävention (Tamoxifen, Raloxifene), HET |
| Development an Evaluation of a Decision Aid for <i>BRCA</i> Carriers with Breast Cancer | <i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerinnen im Alter von >21 Jahren, mit BK ⁴ | BK-F (Mammografie, MRT), RR-M, RR-O, EK-F, Medikamentöse Prävention (Tamoxifen) |
| Decision Tool for Women with <i>BRCA</i> Mutations | <i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerinnen im Alter von 25-69 Jahren, ohne Krebs (keine BK-F wie MRT oder Mammographie, keine RR-M, keine RR-O, keine RR-S, keine präventive Medikation) | BK-F (Mammografie, Mammografie + MRT), RR-M, RR-O |
| <i>BRCA</i> decision aid (for unaffected <i>BRCA</i> + women) | Gesunde <i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerinnen | Intensivierte Überwachung (BK-F darunter Selbstuntersuchung, ärztliche Untersuchung, Mammografie, MRT; RR-SO; EK-F darunter CA-125-Testung und vaginale Sonografie), RR-M, RR-BSO, Medikamentöse Prävention (Tamoxifen oder Raloxifen), Nutzung oraler Kontrazeptiva |
| EH mit präventiven Maßnahmen bezüglich EK² | | |
| Risk Management options for women at increased risk of developing ovarian cancer. Information Booklet and Decision Aid | Frauen mit erhöhtem EK-Risiko im Alter von ≥ 30 Jahren, mit oder ohne BK (ohne EK; ohne RR-BO; keine Frauen, bei denen eine Risikomutation für EK ausgeschlossen wurde) ⁴ | Watchful waiting, EK-F, RR-SO, Tubenligatur, Hysterektomie, Nutzung oraler Kontrazeptiva, HET |
| OvDex. The Oophorectomy Decision Explorer. ³ | Frauen mit erhöhtem EK-Risiko (<i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerinnen, familiäre Häufung von EK und/oder BK, Lynch-Syndrom) | RR-SO, Lebensstil (gesunde Ernährung, gesundes Gewicht, körperliche Aktivität), HET |
| Surgery to Reduce the Risk of Ovarian Cancer. Information for Women at Increased Risk. | Frauen mit erhöhtem EK-Risiko (<i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerinnen, familiäre Häufung von EK, Lynch-Syndrom) | RR-BSO (Laparoskopie oder Laparotomie), Hysterektomie, Tubenligatur, Nutzung oraler Kontrazeptiva, HET |
| A patient decision aid for risk-reducing surgery in premenopausal <i>BRCA1/2</i> mutation carriers: Development process and pilot testing | Premenopausale <i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerinnen ⁴ | Keine Operation, RR-SO, RR-S mit verzögerter RR-O, HET, keine HET |
| Ovarian Cancer: Should I Have My Ovaries Removed to Prevent Ovarian Cancer? | Frauen mit erhöhtem EK-Risiko (<i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerinnen, familiäre Häufung von EK, Lynch-Syndrom) | EK-F (CA-125-Testung, vaginale Sonografie), RR-O, Nutzung oraler Kontrazeptiva |
| Prophylactic oophorectomy: Preventing cancer by surgically removing your ovaries | Frauen mit erhöhtem BK/EK-Risiko (<i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerinnen, familiäre Häufung von EK und/oder BK, Lynch-Syndrom) | P-O, EK-S (CA-125-Testung, vaginale Sonografie), P-BM, HET, Nutzung oraler Kontrazeptiva |

BRCA1/2: BReast CAncer Gen 1/2, BK: Brustkrebs, EH: Entscheidungshilfe/n, EK: Eierstockkrebs, BK-F: Brustkrebs-Früherkennung, EK-F: Eierstockkrebs-Früherkennung, RR-M: Risikoreduzierende Mastektomie, RR-BM: Risikoreduzierende bilaterale Mastektomie, RR-O: Risikoreduzierende Oophorektomie, RR-BO: Risikoreduzierende bilaterale Oophorektomie, RR-S: Risikoreduzierende Salpingektomie, RR-SO: Risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie, RR-BSO: Risikoreduzierende, bilaterale Salpingo-Oophorektomie, HET: Hormonersatztherapie

¹ Fokus auf BK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der EK-Prävention genannt.

² Fokus auf EK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der BK-Prävention genannt.

³ Aktuell nicht online abrufbar.

⁴ Informationen zur Zielgruppe aus dazugehöriger Studie.

Tabelle 2: Basisdaten der Entscheidungshilfen (Fortsetzung)

| ENTSCHEIDUNGSHILFEN | | | | | |
|---|---|--|----------------|-----------------------|--|
| Titel | Entwickler | Publikationsjahr oder letztes Update | Ursprung | Format | |
| EH mit präventiven Maßnahmen bezüglich BK¹ | | | | | |
| Personal Aid to Health: Making Decisions that Work. | Kaufman | 2003 | USA | CD-ROM | |
| What are my Options for Breast Cancer Prevention? Facts and Decision Aid for Women with a <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> Mutation | Metcalfe | 2007 | Kanada | Broschüre | |
| Information for women considering preventive mastectomy | Centre for Genetics Education, NSW Health | 2012 | Australien | Webbasiert, Broschüre | |
| Taking tamoxifen to reduce the chance of developing breast cancer. Decision aid for premenopausal women at high risk. | NICE | 2017 | Großbritannien | Webbasiert, PDF | |
| Taking a medication to reduce the chance of developing breast cancer. Decision aid for postmenopausal women at high risk. | NICE | 2017 | Großbritannien | Webbasiert, PDF | |
| iPrevent® | Collins | 2017 | Australien | Webbasiert | |
| Effect of decision aid for breast cancer prevention on decisional conflict in women with a <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutation: a multisite, randomized, controlled trial | Metcalfe | 2017 | Kanada | Broschüre | |
| Breast Cancer: What Should I Do if I'm at High Risk? | Healthwise | 2019 | USA | Webbasiert | |
| Preventive (prophylactic) mastectomy: Surgery to reduce breast cancer risk. | Mayo Clinic | 2019 | USA | Webbasiert | |

BRCA1/2: BRest CAncer Gen 1/2, BK: Brustkrebs, EH: Entscheidungshilfe/n, EK: Eierstockkrebs, BK-F: Brustkrebs-Früherkennung, EK-F: Eierstockkrebs-Früherkennung, RR-M: Risikoreduzierende Mastektomie, RR-BM: Risikoreduzierende bilaterale Mastektomie, RR-O: Risikoreduzierende Oophorektomie, RR-BO: Risikoreduzierende bilaterale Oophorektomie, RR-S: Risikoreduzierende Salpingektomie, RR-SO: Risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie, RR-BSO: Risikoreduzierende, bilaterale Salpingo-Oophorektomie, HET: Hormonersatztherapie

¹ Fokus auf BK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der EK-Prävention genannt.

² Fokus auf EK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der BK-Prävention genannt.

³ Aktuell nicht online abrufbar.

⁴ Informationen zur Zielgruppe aus dazugehöriger Studie.

Tabelle 2: Basisdaten der Entscheidungshilfen (Fortsetzung)

| ENTSCHEIDUNGSHILFEN | | |
|---|--|--|
| Titel | Zielgruppe | Angebotene Handlungsalternativen |
| EH mit präventiven Maßnahmen bezüglich BK¹ | | |
| Personal Aid to Health: Making Decisions that Work. | <i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerinnen im Alter von 25-75 Jahren, mit oder ohne BK/EK (keine RR-BM, keine Metastasen) ⁴ | BK-F (Selbstuntersuchung, ärztliche Untersuchung, Mammografie), RR-M, EK-F, RR-O, Medikamentöse Prävention (Tamoxifen, Raloxifene), Nutzung oraler Kontrazeptiva |
| What are my Options for Breast Cancer Prevention? Facts and Decision Aid for Women with a <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> Mutation | <i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerinnen ohne BK/EK, die unentschieden bezüglich einer präventiven Maßnahme sind ⁴ | BK-F (Selbstuntersuchung, ärztliche Untersuchung, Mammografie, MRT), RR-M, RR-SO, Medikamentöse Prävention (Tamoxifen) |
| Information for women considering preventive mastectomy | Frauen mit erhöhtem BK-Risiko (<i>BRCA1/2</i> - Mutationsträgerinnen, familiäre Häufung von BK) | BK-F (Untersuchungen, Mammografie, MRT), RR-M, Medikamentöse Prävention (Anastrozole), Lebensstil (Vermeidung von Hormonen, fettreduzierte Diät, Alkoholkonsum reduzieren) |
| Taking tamoxifen to reduce the chance of developing breast cancer. Decision aid for premenopausal women at high risk. | Prämenopausale Frauen mit erhöhtem BK-Risiko (Mutationen in <i>BRCA1/2</i> , TP53, STK11, PTEN, E-Cadherin), ohne BK | Keine Medikation, Tamoxifen täglich über einen Zeitraum von fünf Jahren |
| Taking a medication to reduce the chance of developing breast cancer. Decision aid for postmenopausal women at high risk. | Postmenopausale Frauen mit erhöhtem BK-Risiko (Mutationen in <i>BRCA1/2</i> , TP53, STK11, PTEN, E-Cadherin), ohne BK | Keine Medikation, Tamoxifen täglich über einen Zeitraum von fünf Jahren, Anastrozol täglich über einen Zeitraum von fünf Jahren, Raloxifen täglich über einen Zeitraum von fünf Jahren |
| iPrevent [®] | Frauen, darunter Frauen mit erhöhtem BK-Risiko (Alter 18-70 Jahre, kein BK, keine RR-BM, keine Radiotherapie der Brust, keine Mutationen in Krebsgenen außer <i>BRCA1/2</i> bei sich selbst oder Blutsverwandten, keine Halbgeschwister mit EK/BK/Prostata-Krebs/Pankreas-Krebs) | Personalisierte Optionen zur BK-Risiko-Reduktion |
| Effect of decision aid for breast cancer prevention on decisional conflict in women with a <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutation: a multisite, randomized, controlled trial | <i>BRCA1/2</i> -Mutationsträgerinnen im Alter von 25-60 Jahren, ohne BK/EK (keine RR-M, keine RR-O, kein Tamoxifen) ⁴ | RR-M, RR-BSO, Medikamentöse Prävention (Tamoxifen) |
| Breast Cancer: What Should I Do if I'm at High Risk? | Frauen mit erhöhtem BK-Risiko (<i>BRCA1/2</i> - Mutationsträgerinnen, familiäre Häufung von BK) | BK-F (ärztliche Untersuchungen, Mammografie, MRT), RR-M, RR-O, Medikamentöse Prävention (Tamoxifen, Raloxifen, Aromatase-Inhibitoren wie Anastrozol) |
| Preventive (prophylactic) mastectomy: Surgery to reduce breast cancer risk. | Frauen mit erhöhtem BK-Risiko (<i>BRCA1/2</i> - Mutationsträgerinnen, familiäre Häufung von BK, Strahlentherapie im Bereich des Thorax) | BK-F (Selbstuntersuchung, ärztliche Untersuchung, Mammografie, MRT), RR-M, P-O, Medikamentöse Prävention (Tamoxifen, Raloxifen, Exemestan, Anastrozol), Lebensstil (Gewichtsnormalisierung, körperliche Aktivität, Verringerung des Alkoholkonsums, keine HET während der Menopause, mediterrane Diät) |

BRCA1/2: Breast Cancer Gen 1/2, BK: Brustkrebs, EH: Entscheidungshilfe/n, EK: Eierstockkrebs, BK-F: Brustkrebs-Früherkennung, EK-F: Eierstockkrebs-Früherkennung, RR-M: Risikoreduzierende Mastektomie, RR-BM: Risikoreduzierende bilaterale Mastektomie, RR-O: Risikoreduzierende Oophorektomie, RR-BO: Risikoreduzierende bilaterale Oophorektomie, RR-S: Risikoreduzierende Salpingektomie, RR-SO: Risikoreduzierende Salpingo-Oophorektomie, RR-BSO: Risikoreduzierende, bilaterale Salpingo-Oophorektomie, HET: Hormonersatztherapie

¹ Fokus auf BK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der EK-Prävention genannt.

² Fokus auf EK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der BK-Prävention genannt.

³ Aktuell nicht online abrufbar.

⁴ Informationen zur Zielgruppe aus dazugehöriger Studie.

Tabelle 2: Basisdaten der Entscheidungshilfen (Fortsetzung)

Formale Kriterien

Für die formale Erfassung konnten alle 20 eingeschlossen EH herangezogen werden. Sie wurden zwischen 2003 und 2019 veröffentlicht (Tabelle 2). Neun EH wurden explizit für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen erstellt [26-30, 32-35], elf richten sich zusätzlich an Frauen, die aus anderen Gründen ein erhöhtes EK- und/oder BK-Risiko haben [31, 36-45]. Dazu zählen eine familiäre Häufung an EK und/oder BK [31, 36-43], das Lynch-Syndrom [37, 39, 40, 42, 43], eine TP53-, STK11-, PTEN- oder E-Cadherin-Mutation [44, 45] und eine Strahlentherapie im Bereich des Thorax [41]. Von den

neun EH, die explizit für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen erstellt worden sind, richtet sich eine ausschließlich an Frauen mit BK in der Anamnese [26], vier sind ausschließlich an Frauen adressiert, die bisher weder an BK noch an EK erkrankt sind [27-29, 32]. Neun EH wurden in den USA entwickelt [26, 28, 30, 32, 35, 36, 39, 41, 42], vier in Australien [31, 37, 38, 43], drei in Großbritannien [40, 44, 45], zwei in Kanada [27, 29] und zwei in den Niederlanden [33, 34]. Alle außer letzteren beiden sind in englischer Sprache verfasst. 13 EH sind web-basiert oder online abrufbar [26, 28, 31, 32, 36, 38-45], sieben wurden im Papier-, Video- oder CD-ROM-Format erstellt [27, 29, 30, 33-35, 37]. Nicht ausgewertet werden konnte die Information, auf welche Art und Weise die Frauen auf die EH zugreifen konnten, da es hierzu in mehreren EH bzw. in den dazugehörigen Studien keine klaren Angaben gab.

Inhalt

Inhaltlich können die EH in drei Gruppen eingeteilt werden: 5 der 20 EH (25%) beschreiben sowohl präventive Maßnahmen für BK als auch für EK [26, 28, 30, 32, 34], 9 (45%) haben den Fokus auf präventiven BK-Maßnahmen [31, 36, 38, 41, 44, 45], 6 (30%) auf präventiven EK-Maßnahmen [33, 37, 39, 40, 42, 43]. Eine weitergehende Analyse der Inhalte der EH konnte nur für die 16 EH erfolgen, die in Vollversion vorlagen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 3 bis 5 im Vergleich zu den deutschen Leitlinien dargestellt. Inhaltlich entspricht keine der bestehenden EH komplett den deutschen Empfehlungen.

Vier EH bieten Ratsuchenden die Möglichkeit, Informationen zu individualisieren. Die Spannweite reicht von einer Unterscheidung des Mutationsstatus (*BRCA 1* oder *2*) [33] bis hin zur Möglichkeit, die Informationen mittels detaillierter Filtervariablen wie dem Mutationsstatus, Alter, Menopausenstatus und der Familienanamnese zu individualisieren [31].

13 der 16 EH beinhalten Instrumente zur Entscheidungsfindung, darunter die Möglichkeit, Vor- und Nachteile für sich selbst zu gewichten, Schritt-für-Schritt-Entscheidungsanleitungen und Notizfelder, um Gedanken, Ängste etc. niederzuschreiben.

| | | Empfehlungen in Deutschland ⁴ | | | | | Mit präventiven Maßnahmen bezüglich BK und EK | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---|---|---|---|-----------------|---|-------------------|--------|--------|---------|---|
| | | S3-Leitlinie BK, nicht an BK erkrankte Frauen | S3-Leitlinie BK, an BK erkrankte Frauen | AGO Guidelines Breast, nicht an BK erkrankte Frauen | AGO Guidelines Breast, an BK erkrankte Frauen | S3-Leitlinie EK | | | | | | |
| ENTSCHEIDUNGSHILFEN | | | | | | | | | | | | |
| Entwickler | | | | | | | van Roosmalen | Armstrong | Culver | Kurian | Jabaley | |
| Publikationsjahr oder letztes Update | | | | | | | 2004 | 2005 | 2011 | 2011 | 2019 | |
| Ursprung | | | | | | | NL | USA | USA | USA | USA | |
| Zielgruppe | | | | | | | | | | | | |
| Risiko | explizit Frauen mit BRCA1/2-Mutation | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| | Erhöhtes BK/EK-Risiko | | | | | | | | | | | |
| | Erhöhtes BK-Risiko | | | | | | | | | | | |
| | Erhöhtes EK-Risiko | | | | | | | | | | | |
| Krankheitsanamnese | mit/ohne BK/EK ¹ | | | | | | X | X | | | | |
| | ohne BK | X | | X | | | | | | X | X | |
| | mit BK | | X | | X | | | | X | | | |
| | ohne EK | | | | | | | | | X | X | |
| Individualisierung der Information | | | | | | | | | | X | | |
| Handlungsalternativen BK-Prävention | | | | | | | | | | | | |
| Intensivierte Früherkennung | Selbstuntersuchung | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | X | (X) ¹⁸ | | | | X |
| | Ärztliche Untersuchung | 0 | 0 | + | + | 0 | X | (X) ¹⁸ | | | | X |
| | Brust-Sonografie | 0 | 0 | + | + | 0 | X | (X) ¹⁸ | | | | |
| | Mammografie | 0 | 0 | + | + | 0 | X | (X) ¹⁸ | X | X | X | X |
| | Brust-MRT | 0 | 0 | + | + | 0 | X | (X) ¹⁸ | X | X | X | X |
| Risikoreduzierende Operationen | Mastektomie | (+) ^{4,5} | (+) ⁸ | (+) ¹ | (+) ⁶ | 0 | X | X | X | X | X | X |
| | Salpingo-Oophorektomie | +/- ⁶ | + ⁹ | 0 | 0 | 0 | | | X | | | |
| | Salpingektomie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| | Oophorektomie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| Medikamentöse Prävention | Raloxifen | 0 | 0 | (+) ^{6,11} | 0 | 0 | | X | | | | X |
| | Tamoxifen | +/- ⁷ | (+) ¹⁰ | (+) ^{6,13} | (+) ¹¹ | 0 | X | X | X | | | X |
| | Aromatase-Inhibitoren | 0 | (+) ^{10,11} | (+) ^{6,11} | (+) ¹¹ | 0 | | | | | | |
| Sonstiges | Gewichtsnormalisierung | 0 | + ¹³ | + ¹³ | + ¹² | 0 | | | | | | |
| | Gesunde Ernährung | 0 | + ¹² | (+) ¹² | (+) ¹² | 0 | | | | | | |
| | körperliche Aktivität | 0 | + ¹³ | + ¹² | + ¹² | 0 | | | | | | |
| | kein Tabakkonsum | 0 | + ¹² | + ¹² | + ¹² | 0 | | | | | | |
| | geringer Alkoholkonsum | 0 | + ¹² | (+) ¹² | (+) ¹² | 0 | | | | | | |
| | keine oralen Kontrazeptiva | 0 | +/- ¹² | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| | keine HET (peri-/postmenopausal) | 0 | + ¹³ | (+) ¹³ | (+) ¹³ | 0 | | | | | | |

BRCA1/2: Breast Cancer Gen 1/2, BK: Brustkrebs, EH: Entscheidungshilfe, EK: Eierstockkrebs, MRT: Magnetresonanztomografie, HET: Hormonersatztherapie, NSW: New South Wales, NICE: National Institute for Health and Care Excellence

+: uneingeschränkte Empfehlung, (+): Empfehlung mit Einschränkung, +/-: keine eindeutige Empfehlung möglich, z.B. aufgrund eingeschränkter Datenlage, 0: keine Angabe, -: keine Empfehlung.

¹ In der EH keine genaue Angabe zur Krankheitsanamnese oder keine Einschränkung der Zielgruppe.

² In EH oder dazugehöriger Primärstudie

³ S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren. Version 3.0. Januar 2019, S3-Leitlinie Mammakarzinom. Version 4.3. Februar 2020., Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO): Guidelines Breast Version 2020.1D

⁴ Individuelle Entscheidung nach ausführlicher, nicht-direktiver Beratung.

⁵ S3-Leitlinie BK, S.62: Die beidseitige prophylaktische Mastektomie führt zu einer Reduktion der Brustkrebsinzidenz. "Eine Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität bzw. der Gesamtmortalität durch die beidseitige prophylaktische Mastektomie ist nicht ausreichend gesichert."

⁶ S3-Leitlinie BK, S.62: "Die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie reduziert das Ovarialkarzinomrisiko um 97%. Ob durch diesen prophylaktischen Eingriff auch das Brustkrebsrisiko reduziert wird, ist derzeit nicht eindeutig geklärt."

⁷ S3-Leitlinie BK, S.63: "Eine mögliche Risikoreduktion durch die prophylaktische Gabe von Tamoxifen ist nicht eindeutig nachgewiesen."

⁸ S3-Leitlinie BK, S.64: Die kontralaterale, sekundär prophylaktische Mastektomie führt zu einer Reduktion des kontralateralen Karzinomrisikos. "Bei der Indikationsstellung zur kontralateralen sekundär prophylaktischen Mastektomie soll die Prognose des Erstkarzinoms berücksichtigt werden."

⁹ S3-Leitlinie BK, S.64: Die prophylaktische Adnexektomie führt zu einer Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität und zu einer Erhöhung des Gesamtüberlebens.

¹⁰ Empfehlung bei Hormon-Rezeptor positivem sporadischem Mamma-Carcinom.

¹¹ Postmenopausale Frauen.

¹² Empfehlung für alle Frauen (mit/ohne BRCA1/2-Mutation)

¹³ Frauen >35 Jahre.

¹⁴ S3-Leitlinie EK, S.45: "Die alleinige bilaterale Salpingektomie hat ebenfalls einen risiko-minimierenden, aber niedrigeren protektiven Effekt."

¹⁵ S3-Leitlinie EK, S.45-46: "Der Eingriff führte zu einer Senkung des Ovarialkarzinomrisikos um 34%. [...] Derzeit ist nicht eindeutig geklärt, ob sich die Risikoreduktion auch bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen nachweisen lässt."

¹⁶ S3-Leitlinie EK, S.46: "Eine umfangreiche Metaanalyse, in die 28 Studien einbezogen wurden, konnte zeigen, dass Adipositas im Erwachsenenalter mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom assoziiert war." (Angabe nicht spezifisch für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen)

¹⁷ S3-Leitlinie EK, S.44: "Es ist [...] zu berücksichtigen, dass eine Ovariectomie prämenopausaler Frauen u.a. zu einer Erhöhung des Risikos für Herzinfarkte und osteoporosebedingter Frakturen führt, sodass die kurzfristige Hormontherapie [...] auch mit präventivem Ziel erwogen werden sollte."

¹⁸ Keine klare Angabe zur BK-Früherkennung

¹⁹ Fokus auf BK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der EK-Prävention genannt.

²⁰ Keine klare Differenzierung zwischen Selbst-/ärztlicher Untersuchung.

²¹ Anastrozol für postmenopausale Frauen im Rahmen der IBIS II Studie.

²² Angaben hier beispielhaft für 44-jährige prämenopausale BRCA1-Mutationsträgerin.

²³ Empfehlung insbesondere für Frauen unter 50 Jahren.

²⁴ Fokus auf EK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der BK-Prävention genannt.

²⁵ Angaben hier beispielhaft für unter 35-jährige BRCA1-Mutationsträgerin ohne BK in der Anamnese.

²⁶ Unterschiedliche EH für BRCA1 und BRCA2.

Vollversion der EH nicht erhältlich

Tabelle 3: Inhalt der Entscheidungshilfen: Handlungsalternativen zur Brustkrebs-Prävention

| | | Empfehlungen in Deutschland ¹ | | | | | Mit präventiven Maßnahmen bezüglich BK ^{2,3} | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---|---|---|---|-----------------|---|---------|---|----------------------|-----------------------|---------|-----------------|-----------------|-------------|---|
| | | S3-Leitlinie BK, nicht an BK erkrankte Frauen | S3-Leitlinie BK, an BK erkrankte Frauen | AGO Guidelines Breast, nicht an BK erkrankte Frauen | AGO Guidelines Breast, an BK erkrankte Frauen | S3-Leitlinie BK | Kaufman | Metcalf | Centre for Genetics Education, NSW Health | NICE (premenopausal) | NICE (postmenopausal) | Metcalf | Collins | Healthwise | Mayo Clinic | |
| ENTSCHEIDUNGSHILFEN | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Entwickler | | | | | | | Kaufman | Metcalf | Centre for Genetics Education, NSW Health | NICE (premenopausal) | NICE (postmenopausal) | Metcalf | Collins | Healthwise | Mayo Clinic | |
| Publikationsjahr oder letztes Update | | | | | | | 2003 | 2007 | 2012 | 2017 | 2017 | 2017 | 2017 | 2019 | 2019 | |
| Ursprung | | | | | | | USA | Kanada | Australien | GB | GB | Kanada | Australien | USA | USA | |
| Zielgruppe | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Risiko | explizit Frauen mit BRCA1/2-Mutation | X | X | X | X | X | X | X | | | | X | | | | |
| | Erhöhtes BK/EK-Risiko | | | | | | | | X | X | X | | X | X | X | |
| Krankheitsanamnese | mit/ohne BK/EK ⁴ | | | | | | X | | | | | | | | | |
| | ohne BK | X | | X | | | | X | | X | X | X | X | | | |
| | mit BK | | X | | | X | | | | | | | | | | |
| | ohne EK | | | | | | | X | | | | X | | | | |
| Individualisierung der Information | | | | | | | X | | | | | | X ¹² | | | |
| Handlungsalternativen BK-Prävention | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Invasivere Früherkennung | Selbstuntersuchung | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | X | X | (X) ¹⁶ | | | | | | X | |
| | Ärztliche Untersuchung | 0 | 0 | + | + | 0 | X | X | (X) ¹⁶ | | | | X | X | X | |
| | Brust-Sonografie | 0 | 0 | + | + | 0 | | | X | | | | X | | | |
| | Mammografie | 0 | 0 | + | + | 0 | X | X | X | | | | X | X | X | |
| | Brust-MRT | 0 | 0 | + | + | 0 | | X | X | | | | X | X | X | |
| Risiko-reduzierende Operationen | Mastektomie | (+) ⁵ | (+) ⁵ | (+) ⁵ | (+) ⁵ | 0 | X | X | X | | | X | X | X | X | |
| | Salpingo-Oophorektomie | +/- ⁶ | + | 0 | 0 | 0 | | X | | | | | X | X | X | |
| | Salpingektomie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | |
| | Oophorektomie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | X | X |
| Medikation | Raloxifen | 0 | 0 | (+) ^{7,11} | 0 | 0 | X | | | | X | | | X ¹³ | X | |
| | Tamoxifen | +/- ⁷ | (+) ⁸ | (+) ^{7,11} | (+) ¹¹ | 0 | X | X | | X | X | X | X | X ¹ | X | |
| | Aromatase-Inhibitoren | 0 | (+) ^{20,21} | (+) ^{11,12} | (+) ¹¹ | 0 | | | X ¹ | | X | | | X ¹ | | X |
| | Gewichtsnormalsierung | 0 | + ¹³ | + ¹³ | + ¹³ | 0 | | | | | | | X | | | X |
| Sonstiges | Gesunde Ernährung | 0 | + ¹⁴ | (+) ¹⁷ | (+) ¹⁷ | 0 | | | X | | | | | | X | |
| | körperliche Aktivität | 0 | + ¹⁴ | + ¹⁷ | + ¹⁷ | 0 | | | | | | | X | | X | |
| | kein Tabakkonsum | 0 | + ¹⁴ | + ¹⁷ | + ¹⁷ | 0 | | | | | | | X | | X | |
| | geringer Alkoholkonsum | 0 | + ¹⁴ | (+) ¹⁷ | (+) ¹⁷ | 0 | | | X | | | | X | | X | |
| | keine oralen Kontrazeptiva | 0 | +/- ¹⁷ | 0 | 0 | 0 | | | X | | | | X | | X | |
| | keine HET (peri-/postmenopausal) | 0 | + ¹⁸ | (+) ¹² | (+) ¹² | 0 | | | X | | | | X | | X | |

BRCA1/2: BRCA1/2: Breast Cancer Gen 1/2, BK: Brustkrebs, EH: Entscheidungshilfe, EK: Eierstockkrebs, MRT: Magnetresonanztomografie, HET: Hormonersatztherapie, NSW: New South Wales, NICE: National Institute for Health and Care Excellence

+/-: uneingeschränkte Empfehlung, (+): Empfehlung mit Einschränkung, (+/-): keine eindeutige Empfehlung möglich, z.B. aufgrund eingeschränkter Datenlage, 0: keine Angabe, -: keine Empfehlung.

¹ In der EH keine genaue Angabe zur Krankheitsanamnese oder keine Einschränkung der Zielgruppe.

² In der EH oder dazugehöriger Primärstudie

³ S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren. Version 3.0. Januar 2019, S3-Leitlinie Mammakarzinom. Version 4.3. Februar 2020., Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO): Guidelines Breast Version 2020.1D

⁴ Individuelle Entscheidung nach ausführlicher, nicht-direktiver Beratung.

⁵ S3-Leitlinie BK, S.62: Die beidseitige prophylaktische Mastektomie führt zu einer Reduktion der Brustkrebsinzidenz. "Eine Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität bzw. der Gesamt mortalität durch die beidseitige prophylaktische Mastektomie ist nicht ausreichend gesichert."

⁶ S3-Leitlinie BK, S.62: "Die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie reduziert das Ovarialkarzinomrisiko um 97%. Ob durch diesen prophylaktischen Eingriff auch das Brustkrebsrisiko reduziert wird, ist derzeit nicht eindeutig geklärt."

⁷ S3-Leitlinie BK, S.63: "Eine mögliche Risikoreduktion durch die prophylaktische Gabe von Tamoxifen ist nicht eindeutig nachgewiesen."

⁸ S3-Leitlinie BK, S.64: Die kontralaterale, sekundär prophylaktische Mastektomie führt zu einer Reduktion des kontralateralen Karzinomrisikos. "Bei der Indikationsstellung zur kontralateralen sekundär prophylaktischen Mastektomie soll die Prognose des Erstkarzinoms berücksichtigt werden."

⁹ S3-Leitlinie BK, S.64: Die prophylaktische Adnexektomie führt zu einer Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität und zu einer Erhöhung des Gesamtüberlebens.

¹⁰ Empfehlung bei Hormon-Rezeptor positivem sporadischem Mamma-Carcinom.

¹¹ Postmenopausale Frauen.

¹² Empfehlung für alle Frauen (mit/ohne BRCA1/2-Mutation)

¹³ Frauen >35 Jahre.

¹⁴ S3-Leitlinie EK, S.45: "Die alleinige bilaterale Salpingektomie hat ebenfalls einen risiko-minimierenden, aber niedrigeren protektiven Effekt."

¹⁵ S3-Leitlinie EK, S.45-46: "Der Eingriff führte zu einer Senkung des Ovarialkarzinomrisikos um 34%. [...] Derzeit ist nicht eindeutig geklärt, ob sich die Risikoreduktion auch bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen nachweisen lässt."

¹⁶ S3-Leitlinie EK, S.46: "Eine umfangreiche Metaanalyse, in die 28 Studien einbezogen wurden, konnte zeigen, dass Adipositas im Erwachsenenalter mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom assoziiert war." (Angabe nicht spezifisch für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen)

¹⁷ S3-Leitlinie EK, S.44: "Es ist [...] zu berücksichtigen, dass eine Ovariectomie prämenopausaler Frauen u.a. zu einer Erhöhung des Risikos für Herzinfarkte und osteoporosebedingter Frakturen führt, sodass die kurzfristige Hormontherapie [...] auch mit präventivem Ziel erwogen werden sollte."

¹⁸ Keine klare Angabe zur BK-Früherkennung

¹⁹ Fokus auf BK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der EK-Prävention genannt.

²⁰ Keine klare Differenzierung zwischen Selbst-/ärztlicher Untersuchung.

²¹ Anastrozol für postmenopausale Frauen im Rahmen der IBIS II Studie.

²² Angaben hier beispielhaft für 44-jährige prämenopausale BRCA1-Mutationsträgerin.

²³ Empfehlung insbesondere für Frauen unter 50 Jahren.

²⁴ Fokus auf EK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der BK-Prävention genannt.

²⁵ Angaben hier beispielhaft für unter 35-jährige BRCA1-Mutationsträgerin ohne BK in der Anamnese.

²⁶ Unterschiedliche EH für BRCA1 und BRCA2.

Vollversion der EH nicht erhältlich

Tabelle 3: Inhalt der Entscheidungshilfen: Handlungsalternativen zur Brustkrebs-Prävention

(Fortsetzung)

| | | Empfehlungen in Deutschland ³ | | | | | Mit präventiven Maßnahmen bezüglich BK und EK | | | | |
|--------------------------------------|--|---|---|---|---|-------------------|---|-----------|--------|--------|---------|
| | | S3-Leitlinie BK, nicht an BK erkrankte Frauen | S3-Leitlinie BK, an BK erkrankte Frauen | AGO Guidelines Breast, nicht an BK erkrankte Frauen | AGO Guidelines Breast, an BK erkrankte Frauen | S3-Leitlinie EK | | | | | |
| ENTSCHEIDUNGSHILFEN | | | | | | | | | | | |
| Entwickler | | | | | | | van Roosmalen | Armstrong | Culver | Kurian | Jabaley |
| Publikationsjahr oder letztes Update | | | | | | | 2004 | 2005 | 2011 | 2011 | 2019 |
| Ursprung | | | | | | | NL | USA | USA | USA | USA |
| Zielgruppe | | | | | | | | | | | |
| Risiko | explizit Frauen mit <i>BRCA1/2</i> -Mutation | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| | Erhöhtes BK/EK-Risiko | | | | | | | | | | |
| | Erhöhtes BK-Risiko | | | | | | | | | | |
| Krankheitsanamnese | mit/ohne BK/EK ⁴ | | | | | | X | X | | | |
| | ohne BK | X | | X | | | | | X | X | |
| | mit BK | | X | | X | | | | X | | |
| Individualisierung der Information | | | | | | | | | | X | X |
| Handlungsalternativen EK-Prävention | | | | | | | | | | | |
| Früherkennung | Ärztliche Untersuchung | 0 | 0 | 0 | 0 | - | X | | | | |
| | Ca-125-Testung | 0 | 0 | 0 | 0 | - | X | | X | | X |
| | Vaginale Sonografie | 0 | 0 | 0 | 0 | - | X | | X | | X |
| Risikoreduzierende Operationen | Salpingo-Oophorektomie | + ⁵ | + ⁶ | + | (+) | + | | | X | X | X |
| | Salpingektomie | 0 | 0 | 0 | 0 | (+) ¹⁴ | | | | | |
| | Oophorektomie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | X | X | | X | |
| | Erst Salping- dann Oophorektomie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| | Tubenuligatur | 0 | 0 | 0 | 0 | +/- ¹⁵ | | | | | |
| | Hysterektomie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| Sonstiges | Watchful waiting | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| | Gewichtsnormalisierung | 0 | 0 | 0 | 0 | + ¹⁶ | | | | | |
| | Gesunde Ernährung | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| | körperliche Aktivität | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| | kein Tabakkonsum | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| | geringer Alkoholkonsum | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| | Orale Kontrazeptiva | 0 | 0 | 0 | 0 | + | X | | | | X |
| HET | 0 | 0 | 0 | 0 | (+) ¹⁷ | | X | | | | |

BRCA1/2: Breast Cancer Gen 1/2, BK: Brustkrebs, EH: Entscheidungshilfe, EK: Eierstockkrebs, MRT: Magnetresonanztomografie, HET: Hormonersatztherapie, NSW: New South Wales, NICE: National Institute for Health and Care Excellence

+ : uneingeschränkte Empfehlung. (+) : Empfehlung mit Einschränkung. +/- : keine eindeutige Empfehlung möglich, z.B. aufgrund eingeschränkter Datenlage. 0 : keine Angabe. - : keine Empfehlung.

¹ In der EH keine genaue Angabe zur Krankheitsanamnese oder keine Einschränkung der Zielgruppe.

² In EH oder dazugehöriger Primärstudie

³ S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren. Version 3.0. Januar 2019, S3-Leitlinie Mammakarzinom. Version 4.3. Februar 2020., Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO): Guidelines Breast Version 2020.1D

⁴ Individuelle Entscheidung nach ausführlicher, nicht-direktiver Beratung.

⁵ S3-Leitlinie BK, S.62: "Die beidseitige prophylaktische Mastektomie führt zu einer Reduktion der Brustkrebsinzidenz. "Eine Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität bzw. der Gesamtmortalität durch die beidseitige prophylaktische Mastektomie ist nicht ausreichend gesichert."

⁶ S3-Leitlinie BK, S.62: "Die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie reduziert das Ovarialkarzinomrisiko um 97%. Ob durch diesen prophylaktischen Eingriff auch das Brustkrebsrisiko reduziert wird, ist derzeit nicht eindeutig geklärt."

⁷ S3-Leitlinie BK, S.63: "Eine mögliche Risikoreduktion durch die prophylaktische Gabe von Tamoxifen ist nicht eindeutig nachgewiesen."

⁸ S3-Leitlinie BK, S.64: Die kontralaterale, sekundär prophylaktische Mastektomie führt zu einer Reduktion des kontralateralen Karzinomrisikos. "Bei der Indikationsstellung zur kontralateralen sekundär prophylaktischen Mastektomie soll die Prognose des Erstkarzinoms berücksichtigt werden."

⁹ S3-Leitlinie BK, S.64: Die prophylaktische Adnexektomie führt zu einer Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität und zu einer Erhöhung des Gesamtüberlebens.

¹⁰ Empfehlung bei Hormon-Rezeptor positivem sporadischem Mamma-Carcinom.

¹¹ Postmenopausale Frauen.

¹² Empfehlung für alle Frauen (mit/ohne *BRCA1/2*-Mutation)

¹³ Frauen >35 Jahre.

¹⁴ S3-Leitlinie EK, S.45: "Die alleinige bilaterale Salpingektomie hat ebenfalls einen risiko-minimierenden, aber niedrigeren protektiven Effekt."

¹⁵ S3-Leitlinie EK, S.45-46: "Der Eingriff führte zu einer Senkung des Ovarialkarzinomrisikos um 34%. [...] Derzeit ist nicht eindeutig geklärt, ob sich die Risikoreduktion auch bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen nachweisen lässt."

¹⁶ S3-Leitlinie EK, S.46: "Eine umfangreiche Metaanalyse, in die 28 Studien einbezogen wurden, konnte zeigen, dass Adipositas im Erwachsenenalter mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom assoziiert war." (Angabe nicht spezifisch für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen)

¹⁷ S3-Leitlinie EK, S.44: "Es ist [...] zu berücksichtigen, dass eine Ovariectomie prämenopausaler Frauen u.a. zu einer Erhöhung des Risikos für Herzinfarkte und osteoporosebedingter Frakturen führt, sodass die kurzfristige Hormontherapie [...] auch mit präventivem Ziel erwogen werden sollte."

¹⁸ Keine klare Angabe zur BK-Früherkennung

¹⁹ Fokus auf BK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der EK-Prävention genannt.

²⁰ Keine klare Differenzierung zwischen Selbst-/ärztlicher Untersuchung.

²¹ Anastrozol für postmenopausale Frauen im Rahmen der IBIS II Studie.

²² Angaben hier beispielhaft für 44-jährige prämenopausale *BRCA1*-Mutationsträgerin.

²³ Empfehlung insbesondere für Frauen unter 50 Jahren.

²⁴ Fokus auf EK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der BK-Prävention genannt.

²⁵ Angaben hier beispielhaft für unter 35-jährige *BRCA1*-Mutationsträgerin ohne BK in der Anamnese.

²⁶ Unterschiedliche EH für *BRCA1* und *BRCA2*.

Vollversion der EH nicht erhältlich

Tabelle 4: Inhalt der Entscheidungshilfen: Handlungsalternativen zur Eierstockkrebs-Prävention

| | | Empfehlungen in Deutschland ¹ | | | | | Mit präventiven Maßnahmen bezüglich BK ¹⁹ | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---|---|---|---|-----------------|--|---|---|--|--|--|--|---|---|---|---|---|
| | | S3-Leitlinie BK, nicht an BK erkrankte Frauen | S3-Leitlinie BK, an BK erkrankte Frauen | AGO Guidelines Breast, nicht an BK erkrankte Frauen | AGO Guidelines Breast, an BK erkrankte Frauen | S3-Leitlinie EK | | | | | | | | | | | | |
| ENTSCHEIDUNGSHILFEN | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Entwickler | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Publikationsjahr oder letztes Update | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ursprung | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zielgruppe | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Risiko | explizit Frauen mit BRCA1/2-Mutation | X | X | X | X | X | X | X | | | | | | | | | | |
| | Erhöhtes BK/EK-Risiko | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Krankheitsanamnese | mit/ohne BK/EK ¹ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ohne BK | X | | X | | | | | | | | | | | | | | |
| Individualisierung der Information | mit BK | | X | | | X | | | | | | | | | | | | |
| | ohne EK | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Früh-erkennung | Ärztliche Untersuchung | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | | | | | | | | | | | |
| | Ca-125-Testung | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | X | | | | | | | | | | |
| Risikoreduzierende Operationen | Vaginale Sonografie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | X | | | | | | | | | | |
| | Salpingo-Oophorektomie | + ² | + ² | + | (+) | + | | | X | | | | | X | X | X | | |
| Sonstiges | Salpingektomie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (+) ¹⁴ | | | | | | | | | | | |
| | Oophorektomie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | X | | | | | | | | | X | X |
| Sonstiges | Erst Salpingo- dann Oophorektomie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | |
| | Tubenligatur | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | +/- ¹³ | | | | | | | | | | | |
| Sonstiges | Hysterektomie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | |
| | Wachstumswallung | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | |
| Sonstiges | Gewichtnormalisierung | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + ¹⁵ | | | | | | | | | | | |
| | Gesunde Ernährung | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | |
| Sonstiges | körperliche Aktivität | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | |
| | kein Tabakkonsum | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | |
| Sonstiges | geringer Alkoholkonsum | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | |
| | Orale Kontrazeptiva | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | X | | | | | | | | | | X |
| Sonstiges | HET | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (+) ¹⁷ | | | | | | | | | | | |

BRCA1/2: Breast Cancer Gen 1/2, BK: Brustkrebs, EH: Entscheidungshilfe, EK: Eierstockkrebs, MRT: Magnetresonanztomografie, HET: Hormonersatztherapie, NSW: New South Wales, NICE: National Institute for Health and Care Excellence

+ : uneingeschränkte Empfehlung. (+) : Empfehlung mit Einschränkung. +/- : keine eindeutige Empfehlung möglich, z.B. aufgrund eingeschränkter Datenlage. 0 : keine Angabe. - : keine Empfehlung.

¹ In der EH keine genaue Angabe zur Krankheitsanamnese oder keine Einschränkung der Zielgruppe.

² In EH oder dazugehöriger Primärstudie

³ S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren. Version 3.0. Januar 2019, S3-Leitlinie Mammakarzinom. Version 4.3. Februar 2020., Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO): Guidelines Breast Version 2020.1D

⁴ Individuelle Entscheidung nach ausführlicher, nicht-direktiver Beratung.

⁵ S3-Leitlinie BK, S.62: Die beidseitige prophylaktische Mastektomie führt zu einer Reduktion der Brustkrebsinzidenz. "Eine Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität bzw. der Gesamtmortalität durch die beidseitige prophylaktische Mastektomie ist nicht ausreichend gesichert."

⁶ S3-Leitlinie BK, S.62: "Die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie reduziert das Ovarialkarzinomrisiko um 97%. Ob durch diesen prophylaktischen Eingriff auch das Brustkrebsrisiko reduziert wird, ist derzeit nicht eindeutig geklärt."

⁷ S3-Leitlinie BK, S.63: "Eine mögliche Risikoreduktion durch die prophylaktische Gabe von Tamoxifen ist nicht eindeutig nachgewiesen."

⁸ S3-Leitlinie BK, S.64: Die kontralaterale, sekundär prophylaktische Mastektomie führt zu einer Reduktion des kontralateralen Karzinomrisikos. "Bei der Indikationsstellung zur kontralateralen sekundär prophylaktischen Mastektomie soll die Prognose des Erstkarzinoms berücksichtigt werden."

⁹ S3-Leitlinie BK, S.64: Die prophylaktische Adnexektomie führt zu einer Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität und zu einer Erhöhung des Gesamtüberlebens.

¹⁰ Empfehlung bei Hormon-Rezeptor positivem sporadischem Mamma-Carcinom.

¹¹ Postmenopausale Frauen.

¹² Empfehlung für alle Frauen (mit/ohne BRCA1/2-Mutation)

¹³ Frauen >35 Jahre.

¹⁴ S3-Leitlinie EK, S.45: "Die alleinige bilaterale Salpingektomie hat ebenfalls einen risiko-minimierenden, aber niedrigeren protektiven Effekt."

¹⁵ S3-Leitlinie EK, S.45-46: "Der Eingriff führte zu einer Senkung des Ovarialkarzinomrisikos um 34%. [...] Derzeit ist nicht eindeutig geklärt, ob sich die Risikoreduktion auch bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen nachweisen lässt."

¹⁶ S3-Leitlinie EK, S.46: "Eine umfangreiche Metaanalyse, in die 28 Studien einbezogen wurden, konnte zeigen, dass Adipositas im Erwachsenenalter mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom assoziiert war." (Angabe nicht spezifisch für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen)

¹⁷ S3-Leitlinie EK, S.44: "Es ist [...] zu berücksichtigen, dass eine Ovariectomie prämenopausaler Frauen u.a. zu einer Erhöhung des Risikos für Herzinfarkte und osteoporosebedingter Frakturen führt, sodass die kurzfristige Hormontherapie [...] auch mit präventivem Ziel erwogen werden sollte."

¹⁸ Keine klare Angabe zur BK-Früherkennung

¹⁹ Fokus auf BK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der EK-Prävention genannt.

²⁰ Keine klare Differenzierung zwischen Selbst-/ärztlicher Untersuchung.

²¹ Anastrozol für postmenopausale Frauen im Rahmen der IBIS II Studie.

²² Angaben hier beispielhaft für 44-jährige prämenopausale BRCA1-Mutationsträgerin.

²³ Empfehlung insbesondere für Frauen unter 50 Jahren.

²⁴ Fokus auf EK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der BK-Prävention genannt.

²⁵ Angaben hier beispielhaft für unter 35-jährige BRCA1-Mutationsträgerin ohne BK in der Anamnese.

²⁶ Unterschiedliche EH für BRCA1 und BRCA2.

Vollversion der EH nicht erhältlich

Tabelle 4: Inhalt der Entscheidungshilfen: Handlungsalternativen zur Eierstockkrebs-Prävention

(Fortsetzung)

| | | Empfehlungen in Deutschland ² | | | | | Mit präventiven Maßnahmen bezüglich EK ²⁴ | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---|---|---|---|-------------------|--|--------------------|---|-----------------|------------|-------------|
| | | S3-Leitlinie BK, nicht an BK erkrankte Frauen | S3-Leitlinie BK, an BK erkrankte Frauen | AGO Guidelines Breast, nicht an BK erkrankte Frauen | AGO Guidelines Breast, an BK erkrankte Frauen | S3-Leitlinie EK | | | | | | |
| ENTSCHEIDUNGSHILFEN | | | | | | | | | | | | |
| Entwickler | | | | | | | Tiller | Cardiff University | Centre for Genetics Education, NSW Health | Harmsen | Healthwise | Mayo Clinic |
| Publikationsjahr oder letztes Update | | | | | | | 2008 | 2014 | 2017 | 2018 | 2019 | 2019 |
| Ursprung | | | | | | | Australien | GB | Australien | NL | USA | USA |
| Zielgruppe | | | | | | | | | | | | |
| Risiko | explizit Frauen mit BRCA1/2-Mutation | X | X | X | X | X | | | | X | | |
| | Erhöhtes BK/EK-Risiko | | | | | | | | | | | X |
| | Erhöhtes BK-Risiko | | | | | | | | | | | |
| | Erhöhtes EK-Risiko | | | | | | X | X | X | | X | |
| Krankheitsanamnese | mit/ohne BK/EK ⁴ | | | | | | | | | | | |
| | ohne BK | X | | X | | | X | | | | | |
| | mit BK | | X | | X | | X | | | | | |
| | ohne EK | | | | | | X | | | | | |
| Individualisierung der Information | | | | | | | | X ²⁶ | | X ²⁶ | | |
| Handlungsalternativen EK-Prävention | | | | | | | | | | | | |
| Früh-erkennung | Ärztliche Untersuchung | 0 | 0 | 0 | 0 | - | | | | | | |
| | Ca-125-Testung | 0 | 0 | 0 | 0 | - | X | | | | X | X |
| | Vaginale Sonografie | 0 | 0 | 0 | 0 | - | X | | | | X | X |
| Risikoreduzierende Operationen | Salpingo-Oophorektomie | + ⁵ | + ⁶ | + | (+) | + | X | X | X | X | | X |
| | Salpingektomie | 0 | 0 | 0 | 0 | (+) ¹⁴ | | | | | | |
| | Oophorektomie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | X | X |
| | Erst Salping- dann Oophorektomie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | X | | |
| | Tubenligatur | 0 | 0 | 0 | 0 | +/- ¹⁵ | X | | X | | | |
| | Hysterektomie | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | X | | X | | | X |
| Sonstiges | Watchful waiting | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | X | | | | | |
| | Gewichtsnormalisierung | 0 | 0 | 0 | 0 | + ¹⁶ | | X | | | | |
| | Gesunde Ernährung | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | X | | | | |
| | körperliche Aktivität | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | X | | | | |
| | kein Tabakkonsum | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| | geringer Alkoholkonsum | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | |
| | Orale Kontrazeptiva | 0 | 0 | 0 | 0 | + | X | | X | | X | X |
| | HET | 0 | 0 | 0 | 0 | (+) ¹⁷ | X | X | X | X | | X |

BRCA1/2: Breast CAncer Gen 1/2, BK: Brustkrebs, EH: Entscheidungshilfe, EK: Eierstockkrebs, MRT: Magnetresonanztomografie, HET: Hormonersatztherapie, NSW: New South Wales, NICE: National Institute for Health and Care Excellence

+: uneingeschränkte Empfehlung. (+): Empfehlung mit Einschränkung. +/-: keine eindeutige Empfehlung möglich, z.B. aufgrund eingeschränkter Datenlage. 0: keine Angabe. -: keine Empfehlung.

¹ In der EH keine genaue Angabe zur Krankheitsanamnese oder keine Einschränkung der Zielgruppe.

² In EH oder dazugehöriger Primärstudie

³ S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren. Version 3.0. Januar 2019, S3-Leitlinie Mammakarzinom. Version 4.3. Februar 2020, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO): Guidelines Breast Version 2020.1D

⁴ Individuelle Entscheidung nach ausführlicher, nicht-direktiver Beratung.

⁵ S3-Leitlinie BK, S.62: Die beidseitige prophylaktische Mastektomie führt zu einer Reduktion der Brustkrebsinzidenz. "Eine Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität bzw. der Gesamtmortalität durch die beidseitige prophylaktische Mastektomie ist nicht ausreichend gesichert."

⁶ S3-Leitlinie BK, S.62: "Die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie reduziert das Ovarialkarzinomrisiko um 97%. Ob durch diesen prophylaktischen Eingriff auch das Brustkrebsrisiko reduziert wird, ist derzeit nicht eindeutig geklärt."

⁷ S3-Leitlinie BK, S.63: "Eine mögliche Risikoreduktion durch die prophylaktische Gabe von Tamoxifen ist nicht eindeutig nachgewiesen."

⁸ S3-Leitlinie BK, S.64: Die kontralaterale, sekundär prophylaktische Mastektomie führt zu einer Reduktion des kontralateralen Karzinomrisikos. "Bei der Indikationsstellung zur kontralateralen sekundär prophylaktischen Mastektomie soll die Prognose des Erstkarzinoms berücksichtigt werden."

⁹ S3-Leitlinie BK, S.64: Die prophylaktische Adnexektomie führt zu einer Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität und zu einer Erhöhung des Gesamtüberlebens.

¹⁰ Empfehlung bei Hormon-Rezeptor positivem sporadischem Mamma-Carcinom.

¹¹ Postmenopausale Frauen.

¹² Empfehlung für alle Frauen (mit/ohne BRCA1/2-Mutation)

¹³ Frauen >35 Jahre.

¹⁴ S3-Leitlinie EK, S.45: "Die alleinige bilaterale Salpingektomie hat ebenfalls einen risiko-minimierenden, aber niedrigeren protektiven Effekt."

¹⁵ S3-Leitlinie EK, S.45-46: "Der Eingriff führte zu einer Senkung des Ovarialkarzinomrisikos um 34%. [...] Derzeit ist nicht eindeutig geklärt, ob sich die Risikoreduktion auch bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen nachweisen lässt."

¹⁶ S3-Leitlinie EK, S.46: "Eine umfangreiche Metaanalyse, in die 28 Studien einbezogen wurden, konnte zeigen, dass Adipositas im Erwachsenenalter mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom assoziiert war." (Angabe nicht spezifisch für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen)

¹⁷ S3-Leitlinie EK, S.44: "Es ist [...] zu berücksichtigen, dass eine Ovariectomie prämenopausaler Frauen u.a. zu einer Erhöhung des Risikos für Herzinfarkte und osteoporosebedingter Frakturen führt, sodass die kurzfristige Hormontherapie [...] auch mit präventivem Ziel erwogen werden sollte."

¹⁸ Keine klare Angabe zur BK-Früherkennung

¹⁹ Fokus auf BK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der EK-Prävention genannt.

²⁰ Keine klare Differenzierung zwischen Selbst-/ärztlicher Untersuchung.

²¹ Anastrozol für postmenopausale Frauen im Rahmen der IBIS II Studie.

²² Angaben hier beispielhaft für 44-jährige prämenopausale BRCA1-Mutationsträgerin.

²³ Empfehlung insbesondere für Frauen unter 50 Jahren.

²⁴ Fokus auf EK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der BK-Prävention genannt.

²⁵ Angaben hier beispielhaft für unter 35-jährige BRCA1-Mutationsträgerin ohne BK in der Anamnese.

²⁶ Unterschiedliche EH für BRCA1 und BRCA2.

Vollversion der EH nicht erhältlich

Tabelle 4: Inhalt der Entscheidungshilfen: Handlungsalternativen zur Eierstockkrebs-Prävention

(Fortsetzung)

| | | Empfehlungen in Deutschland ³ | | | | | Mit präventiven Maßnahmen bezüglich BK und EK | | | | |
|---------------------|--|---|---|---|---|-----------------|---|-----------|--------|--------|---------|
| | | S3-Leitlinie BK, nicht an BK erkrankte Frauen | S3-Leitlinie BK, an BK erkrankte Frauen | AGO Guidelines Breast, nicht an BK erkrankte Frauen | AGO Guidelines Breast, an BK erkrankte Frauen | S3-Leitlinie EK | | | | | |
| | | ENTSCHEIDUNGSHILFEN | | | | | | | | | |
| | | Entwickler | | | | | van Roosmalen | Armstrong | Culver | Kurian | Jabaley |
| | | Publikationsjahr oder letztes Update | | | | | 2004 | 2005 | 2011 | 2011 | 2019 |
| | | Ursprung | | | | | NL | USA | USA | USA | USA |
| | | Zielgruppe | | | | | | | | | |
| Risiko | explizit Frauen mit <i>BRCA1/2</i> -Mutation | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| | Erhöhtes BK/EK-Risiko | | | | | | | | | | |
| | Erhöhtes BK-Risiko | | | | | | | | | | |
| Krankheits-anamnese | Erhöhtes EK-Risiko | | | | | | | | | | |
| | mit/ohne BK/EK ¹ | | | | | X | X | | | | |
| | ohne BK | X | | X | | | | | X | X | |
| | mit BK | | X | | X | | | X | | | |
| | ohne EK | | | | | | | | X | X | |
| | | Individualisierung der Information | | | | | | | | | |
| | | Informationen | | | | | | | | | |
| | | Erkrankungsrisiken BK/EK (Text) | | | | | X | | | X | X |
| | | Erkrankungsrisiken BK/EK (Grafik) | | | | | | | | X | X |
| | | Vor-/Nachteile der präventiven Optionen | | | | | X | | | | X |
| | | Erfahrungsberichte | | | | | X | | | | |
| | | Instrumente zur Unterstützung der Entscheidungsfindung | | | | | | | | | |
| | | Schritt-für-Schritt-Entscheidungsanleitung | | | | | | | | | X |
| | | Persönliche Gewichtung Vor-/Nachteile | | | | | | | | | X |
| | | Notizfeld (für eigene Werte, Ängste etc.) | | | | | X | | | | X |
| | | Frageliste an Ärzte / beratendes Personal | | | | | | | | | |
| | | Wissenstest | | | | | | | | | |
| | | Sonstiges | | | | | | | | | |
| | | Adressen und/oder Internetlinks | | | | | | | | | X |
| | | Referenzen ² | | | | | X | | | X | X |

BRCA1/2: Breast Cancer Gen 1/2, BK: Brustkrebs, EH: Entscheidungshilfe, EK: Eierstockkrebs, MRT: Magnetresonanztomografie, HET: Hormonersatztherapie, NSW: New South Wales, NICE: National Institute for Health and Care Excellence

+: uneingeschränkte Empfehlung. (+): Empfehlung mit Einschränkung. +/-: keine eindeutige Empfehlung möglich, z.B. aufgrund eingeschränkter Datenlage. 0: keine Angabe. -: keine Empfehlung.

¹ In der EH keine genaue Angabe zur Krankheitsanamnese oder keine Einschränkung der Zielgruppe.

² In EH oder dazugehöriger Primärstudie

³ S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren. Version 3.0. Januar 2019, S3-Leitlinie Mammakarzinom. Version 4.3. Februar 2020., Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO): Guidelines Breast Version 2020.1D

⁴ Individuelle Entscheidung nach ausführlicher, nicht-direktiver Beratung.

⁵ S3-Leitlinie BK, S.62: Die beidseitige prophylaktische Mastektomie führt zu einer Reduktion der Brustkrebsinzidenz. "Eine Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität bzw. der Gesamt mortalität durch die beidseitige prophylaktische Mastektomie ist nicht ausreichend gesichert."

⁶ S3-Leitlinie BK, S.62: "Die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie reduziert das Ovarialkarzinomrisiko um 97%. Ob durch diesen prophylaktischen Eingriff auch das Brustkrebsrisiko reduziert wird, ist derzeit nicht eindeutig geklärt."

⁷ S3-Leitlinie BK, S.63: "Eine mögliche Risikoreduktion durch die prophylaktische Gabe von Tamoxifen ist nicht eindeutig nachgewiesen."

⁸ S3-Leitlinie BK, S.64: Die kontralaterale, sekundär prophylaktische Mastektomie führt zu einer Reduktion des kontralateralen Karzinomrisikos. "Bei der Indikationsstellung zur kontralateralen sekundär prophylaktischen Mastektomie soll die Prognose des Erstkarzinoms berücksichtigt werden."

⁹ S3-Leitlinie BK, S.64: Die prophylaktische Adnexektomie führt zu einer Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität und zu einer Erhöhung des Gesamtüberlebens.

¹⁰ Empfehlung bei Hormon-Rezeptor positivem sporadischem Mamma-Carcinom.

¹¹ Postmenopausale Frauen.

¹² Empfehlung für alle Frauen (mit/ohne *BRCA1/2*-Mutation)

¹³ Frauen >35 Jahre.

¹⁴ S3-Leitlinie EK, S.45: "Die alleinige bilaterale Salpingektomie hat ebenfalls einen risiko-minimierenden, aber niedrigeren protektiven Effekt."

¹⁵ S3-Leitlinie EK, S.45-46: "Der Eingriff führte zu einer Senkung des Ovarialkarzinomrisikos um 34%. [...] Derzeit ist nicht eindeutig geklärt, ob sich die Risikoreduktion auch bei *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen nachweisen lässt."

¹⁶ S3-Leitlinie EK, S.46: "Eine umfangreiche Metaanalyse, in die 28 Studien einbezogen wurden, konnte zeigen, dass Adipositas im Erwachsenenalter mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom assoziiert war." (Angabe nicht spezifisch für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen)

¹⁷ S3-Leitlinie EK, S.44: "Es ist [...] zu berücksichtigen, dass eine Ovariectomie prämenopausaler Frauen u.a. zu einer Erhöhung des Risikos für Herzinfarkte und osteoporosebedingter Frakturen führt, sodass die kurzfristige Hormontherapie [...] auch mit präventivem Ziel erwogen werden sollte."

¹⁸ Keine klare Angabe zur BK-Früherkennung

¹⁹ Fokus auf BK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der EK-Prävention genannt.

²⁰ Keine klare Differenzierung zwischen Selbst-/ärztlicher Untersuchung.

²¹ Anastrozol für postmenopausale Frauen im Rahmen der IBIS II Studie.

²² Angaben hier beispielhaft für 44-jährige prämenopausale *BRCA1*-Mutationsträgerin.

²³ Empfehlung insbesondere für Frauen unter 50 Jahren.

²⁴ Fokus auf EK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der BK-Prävention genannt.

²⁵ Angaben hier beispielhaft für unter 35-jährige *BRCA1*-Mutationsträgerin ohne BK in der Anamnese.

²⁶ Unterschiedliche EH für *BRCA1* und *BRCA2*.

Vollversion der EH nicht erhältlich

Tabelle 5: Inhalt der Entscheidungshilfen: Informationen, Instrumente zur Unterstützung der Entscheidungsfindung

| | | Empfehlungen in Deutschland ¹ | | | | | Mit präventiven Maßnahmen bezüglich BK ¹³ | | | | | | | | |
|--|---------------------------------------|---|---|---|---|-----------------|--|----------|---|----------------------|-----------------------|----------|-----------------|------------|-------------|
| | | S3-Leitlinie BK, nicht an BK erkrankte Frauen | S3-Leitlinie BK, an BK erkrankte Frauen | AGO Guidelines Breast, nicht an BK erkrankte Frauen | AGO Guidelines Breast, an BK erkrankte Frauen | S3-Leitlinie EK | Kaufman | Metcalfe | Centre for Genetics Education, NSW Health | NICE (premenopausal) | NICE (postmenopausal) | Metcalfe | Collins | Healthwise | Mayo Clinic |
| ENTSCHEIDUNGSHILFEN | | | | | | | | | | | | | | | |
| Entwickler | | | | | | | | | | | | | | | |
| Publikationsjahr oder letztes Update | | | | | | | 2003 | 2007 | 2012 | 2017 | 2017 | 2017 | 2017 | 2019 | 2019 |
| Ursprung | | | | | | | USA | Kanada | Australien | GB | GB | Kanada | Australien | USA | USA |
| Zielgruppe | | | | | | | | | | | | | | | |
| Risiko | explizit: Frauen mit BRCA1/2-Mutation | X | X | X | X | X | X | X | | | | X | | | |
| | Erhöhtes BK/EK-Risiko | | | | | | | | X | X | X | | X | X | X |
| Krankheitsanamnese | Erhöhtes BK-Risiko | | | | | | | | | | | | | | |
| | Erhöhtes EK-Risiko | | | | | | | | | | | | | | |
| | mit/ohne BK/EK ² | | | | | | X | | | | | | | | |
| | ohne BK | X | | X | | | | X | | X | X | X | X | | |
| | mit BK | | X | | X | | | | | | | | | | |
| | ohne EK | | | | | | | X | | | | X | | | |
| Individualisierung der Information | | | | | | | X | | | | | | X ¹¹ | | |
| Informationen | | | | | | | | | | | | | | | |
| Erkrankungsrisiken BK/EK (Text) | | | | | | | | X | X | X | X | | X | X | |
| Erkrankungsrisiken BK/EK (Grafik) | | | | | | | | X | | X | X | | X | X | |
| Vor-/Nachteile der präventiven Optionen | | | | | | | | | X | X | X | | X | X | |
| Erfahrungsberichte | | | | | | | | X | X | | | | | X | |
| Instrumente zur Unterstützung der Entscheidungsfindung | | | | | | | | | | | | | | | |
| Schritt- für Schritt-Entscheidungsanleitung | | | | | | | | X | | | | | | | |
| Persönliche Gewichtung Vor-/Nachteile | | | | | | | | X | | X | X | | | X | |
| Notizfeld (für eigene Werte, Ängste etc.) | | | | | | | | | X | X | X | | | X | |
| Frageförmige an Ärzte / beratendes Personal | | | | | | | | | X | | | | | | |
| Wissensstand | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sonstiges | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adressen und/oder Internetlinks | | | | | | | | X | X | | | | | | |
| Referenzen ³ | | | | | | | | X | X | X | X | | X | X | X |

BRCA1/2: Breast Cancer Gen 1/2, BK: Brustkrebs, EH: Entscheidungshilfe, EK: Eierstockkrebs, MRT: Magnetresonanztomografie, HET: Hormonersatztherapie, NSW: New South Wales, NICE: National Institute for Health and Care Excellence

+ : uneingeschränkte Empfehlung. (+) : Empfehlung mit Einschränkung. +/- : keine eindeutige Empfehlung möglich, z.B. aufgrund eingeschränkter Datenlage. 0: keine Angabe. - : keine Empfehlung.

¹ In der EH keine genaue Angabe zur Krankheitsanamnese oder keine Einschränkung der Zielgruppe.

² In EH oder dazugehöriger Primärstudie

³ S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren. Version 3.0. Januar 2019, S3-Leitlinie Mammakarzinom. Version 4.3. Februar 2020, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO): Guidelines Breast Version 2020.1D

⁴ Individuelle Entscheidung nach ausführlicher, nicht-direktiver Beratung.

⁵ S3-Leitlinie BK, S.62: Die beidseitige prophylaktische Mastektomie führt zu einer Reduktion der Brustkrebsinzidenz. "Eine Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität bzw. der Gesamt mortalität durch die beidseitige prophylaktische Mastektomie ist nicht ausreichend gesichert."

⁶ S3-Leitlinie BK, S.62: "Die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie reduziert das Ovarialkarzinomrisiko um 97%. Ob durch diesen prophylaktischen Eingriff auch das Brustkrebsrisiko reduziert wird, ist derzeit nicht eindeutig geklärt."

⁷ S3-Leitlinie BK, S.63: "Eine mögliche Risikoreduktion durch die prophylaktische Gabe von Tamoxifen ist nicht eindeutig nachgewiesen."

⁸ S3-Leitlinie BK, S.64: Die kontralaterale, sekundär prophylaktische Mastektomie führt zu einer Reduktion des kontralateralen Karzinomrisikos. "Bei der Indikationsstellung zur kontralateralen sekundär prophylaktischen Mastektomie soll die Prognose des Erstkarzinoms berücksichtigt werden."

⁹ S3-Leitlinie BK, S.64: Die prophylaktische Adnexektomie führt zu einer Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität und zu einer Erhöhung des Gesamtüberlebens.

¹⁰ Empfehlung bei Hormon-Rezeptor positivem sporadischem Mamma-Carcinom.

¹¹ Postmenopausale Frauen.

¹² Empfehlung für alle Frauen (mit/ohne BRCA1/2-Mutation)

¹³ Frauen >35 Jahre.

¹⁴ S3-Leitlinie EK, S.45: "Die alleinige bilaterale Salpingektomie hat ebenfalls einen risiko-minimierenden, aber niedrigeren protektiven Effekt."

¹⁵ S3-Leitlinie EK, S.45-46: "Der Eingriff führte zu einer Senkung des Ovarialkarzinomrisikos um 34%. [...] Derzeit ist nicht eindeutig geklärt, ob sich die Risikoreduktion auch bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen nachweisen lässt."

¹⁶ S3-Leitlinie EK, S.46: "Eine umfangreiche Metaanalyse, in die 28 Studien einbezogen wurden, konnte zeigen, dass Adipositas im Erwachsenenalter mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom assoziiert war." (Angabe nicht spezifisch für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen)

¹⁷ S3-Leitlinie EK, S.44: "Es ist [...] zu berücksichtigen, dass eine Oorektomie prämenopausaler Frauen u.a. zu einer Erhöhung des Risikos für Herzinfarkte und osteoporosebedingter Frakturen führt, sodass die kurzfristige Hormontherapie [...] auch mit präventivem Ziel erwogen werden sollte."

¹⁸ Keine klare Angabe zur BK-Früherkennung

¹⁹ Fokus auf BK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der EK-Prävention genannt.

²⁰ Keine klare Differenzierung zwischen Selbst-/ärztlicher Untersuchung.

²¹ Anastrozol für postmenopausale Frauen im Rahmen der IBIS II Studie.

²² Angaben hier beispielhaft für 44-jährige prämenopausale BRCA1-Mutationsträgerin.

²³ Empfehlung insbesondere für Frauen unter 50 Jahren.

²⁴ Fokus auf EK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der BK-Prävention genannt.

²⁵ Angaben hier beispielhaft für unter 35-jährige BRCA1-Mutationsträgerin ohne BK in der Anamnese.

²⁶ Unterschiedliche EH für BRCA1 und BRCA2.

Vollversion der EH nicht erhältlich

Tabelle 5: Inhalt der Entscheidungshilfen: Informationen, Instrumente zur Unterstützung der Entscheidungsfindung (Fortsetzung)

| | | Empfehlungen in Deutschland ³ | | | | | Mit präventiven Maßnahmen bezüglich EK ²⁴ | | | | | | | | | |
|--|--------------------------------------|---|---|---|---|-----------------|--|--------------------|---|-----------------|------------|-------------|---|--|---|--|
| | | S3-Leitlinie BK, nicht an BK erkrankte Frauen | S3-Leitlinie BK, an BK erkrankte Frauen | AGO Guidelines Breast, nicht an BK erkrankte Frauen | AGO Guidelines Breast, an BK erkrankte Frauen | S3-Leitlinie EK | Tiller | Cardiff University | Centre for Genetics Education, NSW Health | Harmsen | Healthwise | Mayo Clinic | | | | |
| ENTSCHEIDUNGSHILFEN | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Entwickler | | | | | | | Tiller | Cardiff University | Centre for Genetics Education, NSW Health | Harmsen | Healthwise | Mayo Clinic | | | | |
| Publikationsjahr oder letztes Update | | | | | | | 2008 | 2014 | 2017 | 2018 | 2019 | 2019 | | | | |
| Ursprung | | | | | | | Australien | GB | Australien | NL | USA | USA | | | | |
| Zielgruppe | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Risiko | explizit Frauen mit BRCA1/2-Mutation | X | X | X | X | X | | | | X | | | | | | |
| | Erhöhtes BK/EK-Risiko | | | | | | | | | | | | | | X | |
| Krankheitsanamnese | Erhöhtes BK-Risiko | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Erhöhtes EK-Risiko | | | | | | X | X | X | | X | | | | | |
| | mit/ohne BK/EK ¹ | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ohne BK | X | | X | | | X | | | | | | | | | |
| | mit BK | | X | | X | | X | | | | | | | | | |
| | ohne EK | | | | | | X | | | | | | | | | |
| Individualisierung der Information | | | | | | | | X ²⁵ | | X ²⁶ | | | | | | |
| Informationen | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Erkrankungsrisiken BK/EK (Text) | | | | | | | X | X | X | X | X | X | | | | |
| Erkrankungsrisiken BK/EK (Grafik) | | | | | | | | X | X | X | X | X | | | | |
| Vor-/Nachteile der präventiven Optionen | | | | | | | X | X | X | X | X | X | | | | |
| Erfahrungsberichte | | | | | | | X | | | | | | X | | | |
| Instrumente zur Unterstützung der Entscheidungsfindung | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Schritt-für-Schritt-Entscheidungsanleitung | | | | | | | X | X | | X | X | | | | | |
| Persönliche Gewichtung Vor-/Nachteile | | | | | | | X | X | | X | X | | | | | |
| Notizfeld (für eigene Werte, Ängste etc.) | | | | | | | X | X | | | X | | | | | |
| Frageliste an Ärzte / beratendes Personal | | | | | | | | | X | | | | | | X | |
| Wissenstest | | | | | | | | | | | | X | | | | |
| Sonstiges | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adressen und/oder Internetlinks | | | | | | | X | X | X | | | | | | | |
| Referenzen ² | | | | | | | X | X | X | X | X | X | | | | |

BRCA1/2: Breast Cancer Gen 1/2, BK: Brustkrebs, EH: Entscheidungshilfe, EK: Eierstockkrebs, MRT: Magnetresonanztomografie, HET: Hormonersatztherapie, NSW: New South Wales, NICE: National Institute for Health and Care Excellence

+: uneingeschränkte Empfehlung. (+): Empfehlung mit Einschränkung. +/-: keine eindeutige Empfehlung möglich, z.B. aufgrund eingeschränkter Datenlage. 0: keine Angabe. -: keine Empfehlung.

¹ In der EH keine genaue Angabe zur Krankheitsanamnese oder keine Einschränkung der Zielgruppe.

² In EH oder dazugehöriger Primärstudie

³ S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren. Version 3.0. Januar 2019, S3-Leitlinie Mammakarzinom. Version 4.3. Februar 2020., Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO): Guidelines Breast Version 2020.1D

⁴ Individuelle Entscheidung nach ausführlicher, nicht-direktiver Beratung.

⁵ S3-Leitlinie BK, S.62: Die beidseitige prophylaktische Mastektomie führt zu einer Reduktion der Brustkrebsinzidenz. "Eine Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität bzw. der Gesamt mortalität durch die beidseitige prophylaktische Mastektomie ist nicht ausreichend gesichert."

⁶ S3-Leitlinie BK, S.62: "Die prophylaktische beidseitige Salpingo-Oophorektomie reduziert das Ovarialkarzinomrisiko um 97%. Ob durch diesen prophylaktischen Eingriff auch das Brustkrebsrisiko reduziert wird, ist derzeit nicht eindeutig geklärt."

⁷ S3-Leitlinie BK, S.63: "Eine mögliche Risikoreduktion durch die prophylaktische Gabe von Tamoxifen ist nicht eindeutig nachgewiesen."

⁸ S3-Leitlinie BK, S.64: Die kontralaterale, sekundär prophylaktische Mastektomie führt zu einer Reduktion des kontralateralen Karzinomrisikos. "Bei der Indikationsstellung zur kontralateralen sekundär prophylaktischen Mastektomie soll die Prognose des Erstkarzinoms berücksichtigt werden."

⁹ S3-Leitlinie BK, S.64: Die prophylaktische Adnexektomie führt zu einer Reduktion der Brustkrebs-spezifischen Mortalität und zu einer Erhöhung des Gesamtüberlebens.

¹⁰ Empfehlung bei Hormon-Rezeptor positivem sporadischem Mamma-Carcinom.

¹¹ Postmenopausale Frauen.

¹² Empfehlung für alle Frauen (mit/ohne BRCA1/2-Mutation)

¹³ Frauen >35 Jahre.

¹⁴ S3-Leitlinie EK, S.45: "Die alleinige bilaterale Salpingektomie hat ebenfalls einen risiko-minimierenden, aber niedrigeren protektiven Effekt."

¹⁵ S3-Leitlinie EK, S.45-46: "Der Eingriff führte zu einer Senkung des Ovarialkarzinomrisikos um 34%. [...] Derzeit ist nicht eindeutig geklärt, ob sich die Risikoreduktion auch bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen nachweisen lässt."

¹⁶ S3-Leitlinie EK, S.46: "Eine umfangreiche Metaanalyse, in die 28 Studien einbezogen wurden, konnte zeigen, dass Adipositas im Erwachsenenalter mit einem erhöhten Risiko für ein Ovarialkarzinom assoziiert war." (Angabe nicht spezifisch für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen)

¹⁷ S3-Leitlinie EK, S.44: "Es ist [...] zu berücksichtigen, dass eine Ovariektomie prämenopausaler Frauen u.a. zu einer Erhöhung des Risikos für Herzinfarkte und osteoporosebedingter Frakturen führt, sodass die kurzfristige Hormontherapie [...] auch mit präventivem Ziel erwogen werden sollte."

¹⁸ Keine klare Angabe zur BK-Früherkennung

¹⁹ Fokus auf BK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der EK-Prävention genannt.

²⁰ Keine klare Differenzierung zwischen Selbst-/ärztlicher Untersuchung.

²¹ Anastrozol für postmenopausale Frauen im Rahmen der IBIS II Studie.

²² Angaben hier beispielhaft für 44-jährige prämenopausale BRCA1-Mutationsträgerin.

²³ Empfehlung insbesondere für Frauen unter 50 Jahren.

²⁴ Fokus auf EK-Prävention basiert auf Titel der EH bzw. Angaben der Autoren zur EH. Z.T. werden auch Optionen der BK-Prävention genannt.

²⁵ Angaben hier beispielhaft für unter 35-jährige BRCA1-Mutationsträgerin ohne BK in der Anamnese.

²⁶ Unterschiedliche EH für BRCA1 und BRCA2.

Vollversion der EH nicht erhältlich

Tabelle 5: Inhalt der Entscheidungshilfen: Informationen, Instrumente zur Unterstützung der Entscheidungsfindung (Fortsetzung)

Qualität

16 der 20 EH konnten mit Hilfe des IPDASi v4.0-Instruments bewertet werden (Tabelle 6). Zehn EH (63%) erreichten alle Qualifizierungskriterien und können laut IPDASi v4.0-Definition als EH deklariert werden [27, 31, 33, 34, 36-40, 43]. Die übrigen EH konnten ein bis zwei der Qualifizierungskriterien nicht erfüllen und gelten somit per definitionem nicht als EH. Beispielsweise berichten sechs der EH nur unzureichend darüber, wie sich eine Entscheidung auf das weitere Leben auswirkt, zwei EH stellen die Nachteile einer Entscheidungsoption nicht ausreichend dar.

Die Zertifizierungskriterien werden von einer EH (6%) vollständig erfüllt [27]. Die anderen EH erreichen zwischen zwei und fünf der sechs Kriterien. Von den Zertifizierungskriterien wird am häufigsten unzureichend über die Aktualisierung der EH, den Grad der Unsicherheit von Informationen und die Finanzierung der EH berichtet.

Bezüglich der Qualitätskriterien erfüllt eine EH 19 der 23 Kriterien (82%) [27], eine EH hingegen keines der Kriterien [41].

| Publikation | EH mit präventiven Maßnahmen bezüglich BK und EK | | | EH mit präventiven Maßnahmen bezüglich EK | | | | | |
|---|--|---------------|----------------|---|---------------------------|-------------------|----------------|-------------------|--------------------|
| | van Roosmalen (2004) | Kurian (2011) | Jabaley (2019) | Tiller (2008) | Cardiff University (2014) | NSW Health (2017) | Harmsen (2018) | Healthwise (2019) | Mayo Clinic (2019) |
| INFORMATIONEN | | | | | | | | | |
| Qualifizierungskriterien (5) | | | | | | | | | |
| Beschreibung des Gesundheitszustands / des Problems | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Index-Entscheidung wird adressiert | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Verfügbare Optionen | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Vorteile | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Nachteile | + | - | + | + | + | + | + | + | - |
| Zertifizierungskriterien (1) | | | | | | | | | |
| Ausgeglichene Darstellung | 4 | 2 | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | 2 |
| Qualitätskriterien (2) | | | | | | | | | |
| Beschreibung des natürlichen Verlaufs | 1 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | 2 |
| Möglichkeit Merkmale zu vergleichen | 1 | 3 | 3 | 3 | 4 | 1 | 3 | 3 | 2 |
| WAHRSCHEINLICHKEITEN | | | | | | | | | |
| Qualitätskriterien (6) | | | | | | | | | |
| Ereigniswahrscheinlichkeit | 3 | 4 | 2 | 3 | 4 | 1 | 4 | 1 | 3 |
| Referenzklasse | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | 2 | 4 | 3 | 3 |
| Ereignisrate | 1 | 4 | 1 | 1 | 4 | 1 | 4 | 1 | 3 |
| Möglichkeit Wahrscheinlichkeiten zu vergleichen | 1 | 4 | 1 | 1 | 3 | 1 | 4 | 1 | 3 |
| Vergleich mit gleichem Nenner | 4 | 4 | 1 | 1 | 3 | 1 | 4 | 1 | 4 |
| Vielseitige Darstellung der Wahrscheinlichkeiten | 1 | 4 | 1 | 1 | 4 | 1 | 4 | 1 | 1 |
| WERTEVORSTELLUNGEN | | | | | | | | | |
| Qualifizierungskriterien (1) | | | | | | | | | |
| Erleben der Konsequenzen | + | - | - | + | + | + | + | + | + |
| Qualitätskriterien (1) | | | | | | | | | |
| Persönliche Wichtigkeit | 1 | 1 | 3 | 4 | 4 | 2 | 4 | 4 | 2 |
| UNTERSTÜTZUNG DER ENTSCHEIDUNGSFINDUNG | | | | | | | | | |
| Qualitätskriterien (2) | | | | | | | | | |
| Schritt-für-Schritt-Anleitung | 1 | 4 | 1 | 4 | 4 | 1 | 4 | 4 | 1 |
| Arbeitsblätter oder Fragelisten | 1 | 1 | 3 | 4 | 4 | 2 | 4 | 4 | 4 |
| ENTWICKLUNGSPROZESS | | | | | | | | | |
| Qualitätskriterien (6) | | | | | | | | | |
| Bedürfnisse der Patienten | 1 | 1 | 2 | 4 | 4 | ? | 4 | ? | ? |
| Bedürfnisse des Gesundheitspersonals | 4 | 1 | 2 | ? | 4 | ? | 4 | ? | ? |
| Unabhängige Review (Patienten) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | ? | 3 | ? | ? |
| Unabhängige Review (Personal) | 1 | 1 | 1 | 4 | 3 | ? | 4 | ? | ? |
| Mit Patienten getestet | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | ? | 1 | ? | ? |
| Mit Gesundheitspersonal getestet | 4 | 4 | 4 | 1 | 1 | ? | 1 | ? | ? |
| EVIDENZ | | | | | | | | | |
| Zertifizierungskriterien (4) | | | | | | | | | |
| Referenzen | 1 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 2 | 4 | 4 |
| Produktionsdatum | 1 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Art und Weise der Aktualisierung | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 1 | 2 | 2 | 1 |
| Grad der Unsicherheit | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 |
| Qualitätskriterien (2) | | | | | | | | | |
| Synthese der Forschungsevidenz | 1 | 3 | 2 | 4 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 |
| Qualität der Forschungsevidenz | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 |
| OFFENLEGUNG | | | | | | | | | |
| Zertifizierungskriterien (1) | | | | | | | | | |
| Informationen zur Finanzierung | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 1 | 4 | 1 | 1 |
| Qualitätskriterien (1) | | | | | | | | | |
| Angaben zu den Autoren | 1 | 2 | 2 | 4 | 2 | 2 | 4 | 4 | 1 |
| LESBARKEIT | | | | | | | | | |
| Qualitätskriterien (1) | | | | | | | | | |
| Lesbarkeitsniveau | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| EVALUATION | | | | | | | | | |
| Qualitätskriterien (2) | | | | | | | | | |
| Wissen | 4 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Verbesserte Entscheidungsqualität | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Qualifizierungskriterien (6) | 6 | 4 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 |
| Zertifizierungskriterien (6) | 2 | 3 | 4 | 4 | 5 | 3 | 4 | 3 | 2 |
| Qualitätskriterien (23) | 7 | 10 | 7 | 12 | 15 | 1 | 18 | 7 | 6 |

IPDASi: International Patient Decision Aid Standards Instrument, BK: Brustkrebs, EH: Entscheidungshilfe, EK: Eierstockkrebs

Tabelle 6: Qualität der Entscheidungshilfen nach den IPDASi v4.0-Kriterien [46]

| | | EH mit präventiven Maßnahmen bezüglich BK | | | | | | |
|---|---|---|-------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------|--------------------|
| Kriterien | Publikation | Metcalfe (2007) | NSW Health (2012) | NICE, premenopausal (2017) | NICE, postmenopausal (2017) | Collins (2017) | Healthwise (2019) | Mayo Clinic (2019) |
| | | INFORMATIONEN | | | | | | |
| Qualifizierungskriterien (5) | | | | | | | | |
| | Beschreibung des Gesundheitszustands / des Problems | + | + | + | + | + | + | + |
| | Index-Entscheidung wird adressiert | + | + | + | + | + | + | + |
| | Verfügbare Optionen | + | + | + | + | + | + | + |
| | Vorteile | + | + | + | + | + | + | + |
| | Nachteile | + | + | + | + | + | + | + |
| Zertifizierungskriterien (1) | | | | | | | | |
| | Ausgeglichene Darstellung | 4 | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 | 2 |
| Qualitätskriterien (2) | | | | | | | | |
| | Beschreibung des natürlichen Verlaufs | 4 | 1 | 4 | 4 | 4 | 4 | 1 |
| | Möglichkeit Merkmale zu vergleichen | 4 | 2 | 4 | 4 | 3 | 3 | 1 |
| WAHRSCHEINLICHKEITEN | | | | | | | | |
| Qualitätskriterien (6) | | | | | | | | |
| | Ereigniswahrscheinlichkeit | 4 | 3 | 4 | 4 | 4 | 1 | 2 |
| | Referenzklasse | 3 | 3 | 2 | 2 | 4 | 3 | 2 |
| | Ereignisrate | 4 | 3 | 4 | 4 | 4 | 1 | 1 |
| | Möglichkeit Wahrscheinlichkeiten zu vergleichen | 4 | 1 | 4 | 4 | 4 | 1 | 1 |
| | Vergleich mit gleichem Nenner | 4 | 1 | 4 | 4 | 4 | 1 | 1 |
| | Vielseitige Darstellung der Wahrscheinlichkeiten | 4 | 1 | 4 | 4 | 4 | 1 | 1 |
| WERTEVORSTELLUNGEN | | | | | | | | |
| Qualifizierungskriterien (1) | | | | | | | | |
| | Erlernen der Konsequenzen | + | + | - | - | + | + | - |
| Qualitätskriterien (1) | | | | | | | | |
| | Persönliche Wichtigkeit | 4 | 3 | 4 | 4 | 1 | 4 | 1 |
| UNTERSTÜTZUNG DER ENTSCHEIDUNGSFINDUNG | | | | | | | | |
| Qualitätskriterien (2) | | | | | | | | |
| | Schritt-für-Schritt-Anleitung | 4 | 1 | 2 | 1 | 1 | 4 | 1 |
| | Arbeitsblätter oder Fragelisten | 4 | 4 | 3 | 3 | 1 | 4 | 1 |
| ENTWICKLUNGSPROZESS | | | | | | | | |
| Qualitätskriterien (6) | | | | | | | | |
| | Bedürfnisse der Patienten | 4 | 2 | ? | ? | 1 | ? | ? |
| | Bedürfnisse des Gesundheitspersonals | ? | ? | ? | ? | 4 | ? | ? |
| | Unabhängige Review (Patienten) | 1 | ? | 1 | 1 | 1 | ? | ? |
| | Unabhängige Review (Personal) | 4 | ? | 1 | 1 | 1 | ? | ? |
| | Mit Patienten getestet | 4 | ? | 1 | 1 | 4 | ? | ? |
| | Mit Gesundheitspersonal getestet | 1 | ? | 1 | 1 | 4 | ? | ? |
| EVIDENZ | | | | | | | | |
| Zertifizierungskriterien (4) | | | | | | | | |
| | Referenzen | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | Produktionsdatum | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| | Art und Weise der Aktualisierung | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Grad der Unsicherheit | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Qualitätskriterien (2) | | | | | | | | |
| | Synthese der Forschungsevidenz | 4 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | Qualität der Forschungsevidenz | 4 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| OFFENLEGUNG | | | | | | | | |
| Zertifizierungskriterien (1) | | | | | | | | |
| | Informationen zur Finanzierung | 4 | 4 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 |
| Qualitätskriterien (1) | | | | | | | | |
| | Angaben zu den Autoren | 4 | 4 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 |
| LESBARKEIT | | | | | | | | |
| Qualitätskriterien (1) | | | | | | | | |
| | Lesbarkeitsniveau | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| EVALUATION | | | | | | | | |
| Qualitätskriterien (2) | | | | | | | | |
| | Wissen | 4 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 |
| | Verbesserte Entscheidungsqualität | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Qualifizierungskriterien (6) | | | | | | | | |
| | Zertifizierungskriterien (6) | 6 | 4 | 3 | 3 | 4 | 3 | 2 |
| | Qualitätskriterien (23) | 19 | 6 | 9 | 9 | 12 | 7 | 0 |

IPDASI: International Patient Decision Aid Standards instrument, BK: Brustkrebs, EH: Entscheidungshilfe, EK: Eierstockkrebs

Tabelle 6: Qualität der Entscheidungshilfen nach den IPDASI v4.0-Kriterien [46]

(Fortsetzung)

Diskussion

Die vorliegende Arbeit ist die aktuellste systematische Übersicht über EH für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen. Trotz international konsentierter Qualitätskriterien und evidenzbasierter Leitlinien ergibt sich inhaltlich, formal und in Bezug auf die Qualität der analysierten EH ein heterogenes Bild. Eine Empfehlung bzw. Übersetzung internationaler EH für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ohne vorherige Prüfung kann aufgrund dieser Ergebnisse nicht empfohlen werden.

Zu den bewerteten formalen Kriterien gehörten die Zielgruppe und das Format. Eine genaue Definition der Zielgruppe ist erforderlich, da sich Präventions- und Therapieempfehlungen in Abhängigkeit von genetischer Mutation und Krankheitsstadium unterscheiden. So variieren zum Beispiel die Empfehlungen in den deutschen S3- und S2-Leitlinien zur BK-Prävention, je nachdem, ob eine *BRCA1/2*-Mutationsträgerin nicht oder unilateral an BK erkrankt ist [7, 9]. Drei der EH mit Angaben zur BK-Prävention unterscheiden bei der Definition der Zielgruppe jedoch nicht bezüglich der BK-Krankheitsanamnese [36, 38, 41]. Fünf EH sprechen „Frauen mit einem erhöhten EK-Risiko“ an und schließen als Zielgruppe neben *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen auch Frauen mit einem Lynch-Syndrom mit ein [37, 39, 40, 42, 43]. Beide Gruppen sollten laut deutschen Leitlinien aufgrund des erhöhten EK-Risikos bezüglich einer risikoreduzierenden (Salpingo)-Oophorektomie beraten werden, was in den eben genannten EH auch erfolgt, Frauen mit einem Lynch-Syndrom werden jedoch weitere spezifische präventive Maßnahmen empfohlen, darunter Untersuchungen wie Koloskopie, Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, transvaginaler Ultraschall und Endometriumbiopsie [8, 47]. 13 von 15 EH haben ein online abrufbares Format. Dadurch können sie leichter individualisiert und aktualisiert werden. Inhaltlich weisen die 16 analysierten EH große Unterschiede auf, sowohl im Umfang der Informationstexte, als auch in den angebotenen Handlungsalternativen. Risikoreduzierende Operationen finden in 14 der 16 EH Erwähnung. Die Empfehlungen stimmen hier – von Unschärfen bezüglich der Differenzierung zwischen Salpingo-Oophorektomie und Oophorektomie oder kontralateraler und bilateraler Mastektomie abgesehen – größtenteils mit den

deutschen Leitlinien überein [7-9]. Ähnliche Übereinstimmungen zwischen den EH und den Empfehlungen in den deutschen Leitlinien [9] gibt es bei der BK-Früherkennung. Lediglich die in den Leitlinien empfohlene Brust-Sonografie findet nur in 3 der 10 betreffenden EH Erwähnung. Bezüglich der medikamentösen Prävention als Option gibt es in den deutschen Leitlinien keine eindeutigen Empfehlungen (siehe Tabellen 3-5), die Unklarheit bei dieser Option spiegelt sich auch in den EH wider: In einer der betreffenden EH wird die medikamentöse Prävention gar nicht genannt [32], in drei EH werden alle derzeit diskutierten Optionen (Raloxifen, Tamoxifen, Aromatase-Inhibitoren) erwähnt [36, 41, 44]. Kritisch zu sehen ist, dass eine Früherkennung von EK mittels Ca-125-Testung und/oder transvaginalem Ultraschall in sieben EH als mögliche Präventionsoption genannt wird, darunter in drei EH aus dem Jahr 2019 [28, 39, 42]. In der deutschen S3-Leitlinie EK [8] und in internationalen Guidelines [48, 49] wird eindeutig von einem solchen Screening abgeraten.

Kritisch ist auch, dass in einigen EH entscheidende Inhalte nur kurz oder gar nicht angeführt werden. So wird z.B. in der EH der Mayo Clinic zur EK-Prävention nicht erwähnt, dass mit einer Oophorektomie auch ein sofortiger Fertilitätsverlust verbunden ist. Wie Kim et al. zeigen, kann dieses Wissen jedoch nicht vorausgesetzt werden: In ihrer 2014 veröffentlichten Studie zum Wissen von Frauen zu den Themen Oophorektomie und Fertilität gaben 38% der *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen an, dass sie nicht wissen, dass eine Frau keinen biologischen Nachwuchs mehr haben kann, wenn ihre Eierstöcke entfernt wurden [50].

Qualitativ unterscheiden sich die 16 analysierten EH sehr stark. So erreichten nur zehn alle IPDASi v4.0-Qualifizierungskriterien, welche laut Joseph-Williams et al. ein Instrument überhaupt als EH definieren: "Tools would not be considered a patient decision aid unless all of these criteria are met" [46]. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass sechs der hier bewerteten Instrumente gemäß der IPDAS-Collaboration keine EH sind. Problematisch ist, dass sich fast alle dieser Instrumente eindeutig als EH betiteln (siehe Tabelle 2). Die IPDASi v4.0-Zertifizierungskriterien werden nur in der EH von Metcalfe et al. [27] vollständig erfüllt, die sich bei der Entwicklung an den Qualitätskriterien der IPDAS-Collaboration orientierte. Bei allen anderen Instrumenten kann eine Verzerrung der Entscheidung

durch die EH nicht ausgeschlossen werden. Besonders schwierig ist, wenn das Zertifizierungskriterium der ausgeglichenen Darstellung nicht erfüllt ist. So wird im Instrument der Mayo Clinic zur BK-Prävention die Möglichkeit einer risikoreduzierenden Mastektomie inklusive der Vor-, Nachteile und Risiken ausführlich beleuchtet, die BK-Früherkennung findet hingegen nur in einem Satz Erwähnung.

Eine Schwäche dieser Studie ist, dass eine EH in chinesischer Sprache in der Suche ausgeschlossen werden musste, aufgrund fehlender Kapazitäten, diese zu übersetzen. Zudem konnte eine aktuelle EH zwar eingeschlossen werden, eine qualitative Analyse war jedoch nicht möglich, da eine Vollversion von den Autoren nicht erhältlich war.

Stärken dieser Studie sind das klare Suchprotokoll, der Einschluss fünf verschiedener Datenbanken, keinerlei Einschränkungen des Designs der Primärstudien oder des Formats der EH sowie die Beurteilung der EH durch drei unabhängige Reviewer. Die Qualitätsprüfung der EH erfolgte mithilfe des Instruments der IPDAS-Collaboration, welches eine detaillierte Auseinandersetzung mit EH erlaubt und international dem aktuellen Standard in der Qualitätsbewertung von EH entspricht.

Diese Studie hat folgende Implikationen für die Praxis: *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen sollten in Beratungsstellen mit evidenzbasierten und qualitativ hochwertigen EH versorgt werden, da 1) EH im Gegensatz zu reinen Patienteninformationen auch eine Klärung der eigenen Wertvorstellungen sowie der Präferenzen einschließen, 2) die Ratsuchenden so vor Fehlinformationen durch qualitativ schlechte Entscheidungsinstrumente geschützt werden. Bei der Entwicklung von EH sollte auf eine Orientierung an den Qualitätskriterien der IPDAS-Collaboration, eine genaue Zielgruppen-Definition sowie die Bereitstellung von unterschiedlichen Formaten (Druckversion, App) geachtet werden.

Schlussfolgerung

Bisher gibt es noch keine EH für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen für den deutschsprachigen Raum, die als Regelangebot im klinischen Alltag eingesetzt wird. Aktuell befinden sich jedoch verschiedene

Unterstützungs-Instrumente für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen in der Entwicklung bzw. klinischen Prüfung, darunter auch zwei EH [23, 51-53]. Bei der Entwicklung einer deutschen EH können bereits vorhandene internationale EH formal als Grundlage dienen, inhaltlich muss eine Anpassung der angebotenen Handlungsempfehlungen an die deutschen Leitlinien erfolgen. Um eine hohe Qualität der EH zu gewährleisten, ist bei der Entwicklung eine Orientierung an den Qualitätskriterien der IPDAS-Collaboration maßgeblich.

Interessenskonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenskonflikte bestehen. Diese Arbeit wurde mithilfe des Landeszentrum Gesundheit NRW (LZG-NRW), Bochum, Deutschland, finanziert.

Danksagung

Wir danken Gerwin Letink für die Übersetzung einer Entscheidungshilfe aus dem Niederländischen [34]. Wir danken allen Autoren/Entwicklern der Entscheidungshilfen für die Bereitstellung der Entscheidungshilfen bzw. für die Beantwortung unserer Fragen zu den Entscheidungshilfen.

Literaturhinweise

1. Balmana J, Diez O, Castiglione M et al. BRCA in breast cancer: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4: 19-20. doi:10.1093/annonc/mdp116
2. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 160: 271-281. doi:10.7326/M13-2747
3. Peto J, Collins N, Barfoot R et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 943-949

4. Antoniou AC, Pharoah PDP, McMullan G et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. Br J Cancer 2002; 86: 76.
doi:10.1038/sj.bjc.6600008
5. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA 2017; 317: 2402-2416.
doi:10.1001/jama.2017.7112
6. Rhiem K, Bucker-Nott HJ, Hellmich M et al. Benchmarking of a checklist for the identification of familial risk for breast and ovarian cancers in a prospective cohort. Breast J 2019; 25: 455-460. doi:10.1111/tbj.13257
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3, AWMF-Registernummer: 032-045OL 2020. Im Internet: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/; Stand: 19.01.2021
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0, AWMF-Registernummer: 032/035OL 2020. Im Internet: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>; Stand: 19.01.21 Stand: 19.01.2021
9. AGO Breast Committee. Guidelines Breast Version 2020.1D. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Optionen der primären Prävention: Brustkrebsrisiko und Prävention. 2020. Im Internet: http://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_DE/2020D%2002_Brustkrebsrisiko%20und%20Praevention.pdf; Stand: 19.01.2021
10. Bick U, Engel C, Krug B et al. High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. Breast Cancer Res Treat 2019; 175: 217-228. doi:10.1007/s10549-019-05152-9

11. AGO Breast Committee. Guidelines Breast Version 2020.1D. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Optionen der primären Prävention: Veränderbare Lifestyle-Faktoren. In; 2020
12. O'Connor AM. User Manual – Decisional Conflict Scale. In; 2010
13. Brehaut JC, O'Connor AM, Wood TJ et al. Validation of a decision regret scale. Med Decis Making 2003; 23: 281-292. doi:10.1177/0272989x03256005
14. Gattellari M, Ward JE. Will men attribute fault to their GP for adverse effects arising from controversial screening tests? An australian study using scenarios about PSA screening. J Med Screen 2004; 11: 165-169. doi:10.1258/0969141042467386
15. Rini C, O'Neill SC, Valdimarsdottir H et al. Cognitive and emotional factors predicting decisional conflict among high-risk breast cancer survivors who receive uninformative BRCA1/2 results. Health Psychol 2009; 28: 569-578. doi:10.1037/a0015205
16. Bundesgesetzblatt. Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten 2013. Im Internet:
https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=//%5B@attr_id=%27bgbl113s0277.pdf%27%5D#_bgbl_%2F%2F%5B%40attr_id%3D%27bgbl113s0277.pdf%27%5D_1595843636263;
 Stand: 19.01.21 Stand: 19.01.2021
17. Bundesministerium für Gesundheit. Ziele des Nationalen Krebsplans. Handlungsfeld 4 2020. Im Internet: www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/handlungsfelder/ziele-des-nationalen-krebsplans.html#c3379; Stand: 19.01.21
 Stand: 19.01.2021
18. International Patient Decision Aid Standards Collaboration. What are patient decision aids? In; 2017
19. OHRI. Decision Coaching 2015. Im Internet: <https://decisionaid.ohri.ca/coaching.html>;
 Stand: 19.01.21 Stand: 19.01.2021

20. Stacey D, Legare F, Lewis K et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD001431.
doi:10.1002/14651858.CD001431.pub5
21. Krassuski L, Vennedey V, Stock S et al. Effectiveness of decision aids for female BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a systematic review. *BMC Med Inform Decis Mak* 2019; 19: 154.
doi:10.1186/s12911-019-0872-2
22. O'Connor AM. Validation of a decisional conflict scale. *Med Decis Making* 1995; 15: 25-30.
doi:10.1177/0272989X9501500105
23. Kautz-Freimuth S, Vodermaier A, Krassuski L et al. Entwicklung zweier Entscheidungshilfen (EH) für Frauen mit BRCA1/2-Mutation, die entweder gesund oder einseitig an Brustkrebs erkrankt sind. Poster P152, Deutscher Kongress für Versorgungsforschung des Deutschen Netzwerks Versorgungsforschung, Berlin 2017.
24. Kautz-Freimuth S, Redaelli M, Rhiem K et al. Development of decision aids for female BRCA1 and BRCA2 mutation carriers in Germany to support preference-sensitive decision-making. Im Prozess der Einreichung 2020.
25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6: e1000097.
doi:10.1371/journal.pmed.1000097
26. Culver JO, MacDonald DJ, Thornton AA et al. Development and evaluation of a decision aid for BRCA carriers with breast cancer. *J Genet Couns* 2011; 20: 294-307. doi:10.1007/s10897-011-9350-4
27. Metcalfe KA, Poll A, O'Connor A et al. Development and testing of a decision aid for breast cancer prevention for women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Clin Genet* 2007; 72: 208-217. doi:10.1111/j.1399-0004.2007.00859.x

28. Jabaley T, Underhill-Blazey ML, Berry DL. Development and testing of a decision aid for unaffected women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Cancer Educ* 2020; 35: 339-344. doi:10.1007/s13187-019-1470-9
29. Metcalfe KA, Dennis CL, Poll A et al. Effect of decision aid for breast cancer prevention on decisional conflict in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: a multisite, randomized, controlled trial. *Genet Med* 2017; 19: 330-336. doi:10.1038/gim.2016.108
30. Armstrong K, Weber B, Ubel PA et al. Individualized survival curves improve satisfaction with cancer risk management decisions in women with BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9319-9328. doi:10.1200/jco.2005.06.119
31. Collins IM, Bickerstaffe A, Ranaweera T et al. iPrevent(R): a tailored, web-based, decision support tool for breast cancer risk assessment and management. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 156: 171-182. doi:10.1007/s10549-016-3726-y
32. Kurian AW, Munoz DF, Rust P et al. Online tool to guide decisions for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2012; 30: 497-506. doi:10.1200/jco.2011.38.6060
33. Harmsen MG, Steenbeek MP, Hoogerbrugge N et al. A patient decision aid for risk-reducing surgery in premenopausal BRCA1/2 mutation carriers: Development process and pilot testing. *Health Expect* 2018; 21: 659-667. doi:10.1111/hex.12661
34. van Roosmalen MS, Stalmeier PF, Verhoef LC et al. Randomised trial of a decision aid and its timing for women being tested for a BRCA1/2 mutation. *Br J Cancer* 2004; 90: 333-342. doi:10.1038/sj.bjc.6601525
35. Kaufman EM, Peshkin BN, Lawrence WF et al. Development of an interactive decision aid for female BRCA1/BRCA2 carriers. *J Genet Couns* 2003; 12: 109-129. doi:10.1023/a:1022698112236
36. Healthwise. Breast cancer: What should I do if I'm at high risk? 2019. Im Internet: <https://www.healthwise.net/ohridecisionaid/Content/StdDocument.aspx?DOCHWID=zx3084>; Stand: 24.07.2020

37. Tiller K, Meiser B, Reeson E et al. A decision aid for women at increased risk for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 15-22
38. Centre for Genetics Education, NSW Health. Information for women considering preventive mastectomy. 2012. Im Internet: www.genetics.edu.au/publications-and-resources/booklets-and-pamphlets/information-for-women-considering-preventive-mastectomy-because-of-a-strong-family-history-of-breast-cancer; Stand: 24.07.2020
39. Healthwise. Ovarian cancer: Should I have my ovaries removed to prevent ovarian cancer? 2019. Im Internet: <https://www.healthwise.net/ohridecisionaid/Content/StdDocument.aspx?DOCHWID=zx3060>; Stand: 24.07.2020
40. Witt J. The Oophorectomy Decision Explorer. A decision support intervention to facilitate deliberation and coping efforts in women at increased risk of ovarian cancer. 2013. Im Internet: <https://orca.cf.ac.uk/56817/1/2014WITTJPhD.pdf>; Stand: 25.07.2020
41. Mayo Clinic. Preventive (prophylactic) mastectomy: Surgery to reduce breast cancer risk. 2019. Im Internet: www.mayoclinic.org/tests-procedures/mastectomy/in-depth/prophylactic-mastectomy/art-20047221; Stand: 25.07.2020
42. Mayo Clinic. Prophylactic oophorectomy: Preventing cancer by surgically removing your ovaries. 2019. Im Internet: www.mayoclinic.org/tests-procedures/oophorectomy/in-depth/breast-cancer/art-20047337; Stand: 25.07.2020
43. Centre for Genetics Education, NSW Health. Surgery to reduce the risk of ovarian cancer. Information for women at increased risk. 2017. Im Internet: www.genetics.edu.au/publications-and-resources/booklets-and-pamphlets/SurgeryToReduceTheRiskOfOvarianCancer.pdf; Stand: 25.07.2020
44. National Institute for Health and Care Excellence. Taking a medicine to reduce the chance of developing breast cancer. Decision aid for postmenopausal women at high risk. 2017. Im Internet: www.nice.org.uk/guidance/cg164/resources/taking-a-medicine-to-reduce-the-

- [chance-of-developing-breast-cancer-decision-aid-for-postmenopausal-women-at-high-risk-4422436672](#); Stand: 25.07.2020
45. National Institute for Health and Care Excellence. Taking a medicine to reduce the chance of developing breast cancer. Decision aid for premenopausal women at high risk. 2017. Im Internet: www.nice.org.uk/guidance/cg164/resources/taking-tamoxifen-to-reduce-the-chance-of-developing-breast-cancer-decision-aid-for-premenopausal-women-at-high-risk-4422436670; Stand: 25.07.2020
46. Joseph-Williams N, Newcombe R, Politi M et al. Toward minimum standards for certifying patient decision aids: A modified Delphi consensus process. *Med Decis Making* 2014; 34: 699-710. doi:10.1177/0272989X13501721
47. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL. 2019. Im Internet: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/; Stand: 24.07.2020
48. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline. 2018. Im Internet: https://www.sign.ac.uk/assets/sign135_oct2018.pdf; Stand: 04.06.2020
49. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Ovarian cancers: Evolving paradigms in research and care. Washington (DC): National Academies Press 2016; 97-146. doi:10.17226/21841
50. Kim J, Skrzynia C, Mersereau JE. A pilot study of BRCA mutation carriers' knowledge about the clinical impact of prophylactic-oophorectomy and views on fertility consultation: A single-center pilot study. *J Genet Counsel* 2015; 24: 149-157. doi:10.1007/s10897-014-9747-y
51. Gemeinsamer Bundesausschuss. EDCP-BRCA – Evaluation eines Decision Coaching Programms zur Entscheidungsunterstützung im Rahmen der Prävention bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen. Im Internet: <https://innovationsfonds.g->

[ba.de/projekte/versorgungsforschung/edcp-brca-evaluation-eines-decision-coaching-programms-zur-entscheidungsunterstuetzung-im-rahmen-der-praevention-bei-brca1-2-mutationstraegerinnen.160](https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/versorgungsforschung/edcp-brca-evaluation-eines-decision-coaching-programms-zur-entscheidungsunterstuetzung-im-rahmen-der-praevention-bei-brca1-2-mutationstraegerinnen.160); Stand: 24.09.2020

52. Gemeinsamer Bundesausschuss. iKNOW – Entwicklung und Evaluation eines online-gestützten Beratungstools für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen. Im Internet:
<https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/versorgungsforschung/iknow-entwicklung-und-evaluation-eines-online-gestuetzten-beratungstools-fuer-brca1-2-mutationstraegerinnen.126>; Stand: 24.09.2020
53. Isselhard A, Topper M, Berger-Hoger B et al. Implementation and evaluation of a nurse-led decision-coaching program for healthy breast cancer susceptibility gene (BRCA1/2) mutation carriers: a study protocol for the randomized controlled EDCP-BRCA study. *Trials* 2020; 21: 501. doi:10.1186/s13063-020-04431-x

3.3. Development of decision aids for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers in Germany to support preference-sensitive decision-making

AutorInnen: Sibylle Kautz-Freimuth, Marcus Redaelli, Kerstin Rhiem, Andrea Vodermaier, Lisa Krassuski, Kathrin Nicolai, Miriam Schnepfer, Violetta Kuboth, Julia Dick, Vera Venedey, Regina Wiedemann, Rita Schmutzler and Stephanie Stock

Journal: BMC Medical Informatics and Decision Making

Eingereicht: 29.09.2020

Akzeptiert: 12.05.2021

Veröffentlicht (online): 05.06.2021

Lizenzhinweis: This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Development of decision aids for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers in Germany to support preference-sensitive decision-making

Sibylle Kautz-Freimuth^{1*} , Marcus Redaelli¹, Kerstin Rhiem², Andrea Vodermaier^{1,3}, Lisa Krassuski¹, Kathrin Nicolai¹, Miriam Schnepfer¹, Violetta Kuboth², Julia Dick², Vera Venedey¹, Regina Wiedemann², Rita Schmutzler² and Stephanie Stock¹

Abstract

Background: Women with pathogenic *BRCA1* and *BRCA2* mutations possess a high risk of developing breast and ovarian cancer. They face difficult choices when considering preventive options. This study presents the development process of the first decision aids to support this complex decision-making process in the German healthcare system.

Methods: A six-step development process based on the International Patient Decision Aid Standards was used, including a systematic literature review of existing decision aids, a topical medical literature review, preparation of the decision aids, focus group discussions with women with *BRCA1/2* mutations, internal and external reviews by clinical and self-help experts, and user tests. All reviews were followed by iterative revisions.

Results: No existing decision aids were transferable to the German setting. The medical research revealed a need to develop separate decision aids for women with *BRCA1/2* mutations (A) without a history of cancer (previvors) and (B) with a history of unilateral breast cancer (survivors). The focus group discussions confirmed a high level of approval for the decision aids from both target groups. Additionally, previvors requested more information on risk-reducing breast surgery, risk-reducing removal of both ovaries and Fallopian tubes, and psychological aspects; survivors especially wanted more information on breast cancer on the affected side (e.g. biological parameters, treatment, and risk of recurrence).

Conclusions: In a structured process, two target-group-specific DAs for previvors/survivors with *BRCA1/2* mutations were developed to support decision-making on risk-adapted preventive options. These patient-oriented tools offer an important addition to existing specialist medical care in Germany.

Keywords: *BRCA1*, *BRCA2*, *BRCA1/2* mutation carriers, Decision aids, Development process, Hereditary breast and ovarian cancer, Preference-sensitive decisions, Preventive options

Background

Women who carry inherited pathogenic mutations in the *BRCA1* or *BRCA2* genes possess an increased risk of developing breast cancer (BC) and ovarian cancer (OC) compared to women of the general population without these mutations. Up to the age of 80, their

*Correspondence: sibylle.kautz-freimuth@uk-koeln.de

¹ Institute for Health Economics and Clinical Epidemiology, The University Hospital of Cologne, Gleueler Straße 176-178, 50935 Cologne, Germany
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2021. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

average cumulative risk to develop BC is approximately 70% (*BRCA1* or *BRCA2* mutation) and the average lifetime risk to develop OC is approximately 44% (*BRCA1* mutation) or 17% (*BRCA2* mutation) [1]. As a rule of thumb, women with *BRCA1/2* mutations who have no personal history of cancer (previvors) [2] develop BC or OC around 20 years earlier compared to women who develop sporadic BC or OC. For women with *BRCA1/2* mutations who have a personal history of unilateral BC (survivors) [3], the average cumulative risk to develop BC on the healthy side (contralateral BC) within 20 years of initial diagnosis is approximately 40% (*BRCA1* mutation) or 26% (*BRCA2* mutation) [1].

Women who receive a positive genetic test result confirming a pathogenic mutation in a risk gene face difficult and far-reaching decisions [4]. They need to decide which preventive measures to take and when. In the following, the generic term 'preventive option or measure' applies to all measures that can be offered to women with *BRCA1/2* mutations either to reduce the risk of breast or ovarian cancer or for breast cancer screening. The preventive options available are an intensified breast cancer screening programme for previvors, an intensified breast cancer screening and aftercare programme for survivors, and risk-reducing surgeries for both groups. Internationally, the use of anti-oestrogenic drugs such as tamoxifen or aromatase inhibitors for primary prevention is also discussed. So far, there is no conclusive evidence of a clear benefit as primary prevention in previvors and recommendations vary internationally [5–9].

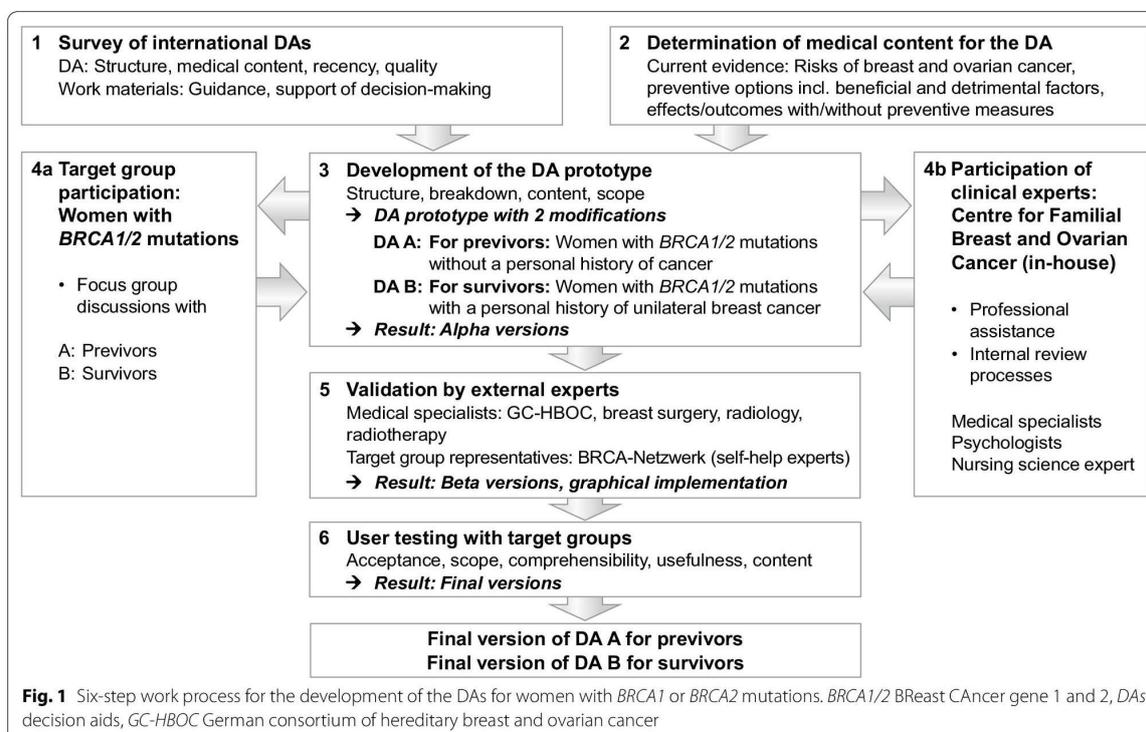
Intensified breast cancer screening detects BC at an early, potentially curable stage in almost 85% of cases, but does not reduce the risk of BC [10]. Risk-reducing removal of healthy mammary glands (risk-reducing bilateral mastectomy) significantly reduces the risk of BC and gives women with *BRCA1* mutations a survival benefit [11, 12]; however, it also results in permanent loss of the breast and requires additional decisions regarding operations and breast reconstruction processes. For survivors, risk-reducing removal of the healthy breast (contralateral mastectomy) can reduce the risk of contralateral BC and improve overall survival [13]. However, the process of deciding whether to choose this option is made especially complicated by potential competing risks, such as the risk of BC relapse on the affected breast side. Survivors then face the decision of weighing the risk of relapse on the affected side against the benefits of risk-reducing contralateral mastectomy of the healthy side. As there is no effective screening method for OC [14–17], the only available preventive measure is risk-reducing removal of both ovaries and Fallopian tubes (risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy). This surgical procedure significantly reduces the risk of OC and provides a survival

benefit [18], but results in loss of fertility and may induce premature menopause.

Each preventive measure comes with different benefits and risks, which each woman rates differently. The same applies to breast reconstruction following mastectomy, family planning, and steps for handling side effects [4]. As such, women with *BRCA1/2* mutations are faced with preference-sensitive decisions that can lead to decisional conflict, hesitation, dissatisfaction, regret, and assigning blame to therapists [19–23]. A decision is deemed preference-sensitive if the subject has a choice of two or more medical options of nearly equal value that offer no clear advantage in terms of clinical outcome, or that are perceived differently depending on the subject's own preferences and values [24, 25]. To foster high quality decision-making in such situations, it is important, to provide women with sufficient evidence-based medical information that enables them to get a realistic picture of their risk constellations and their options [25]. On the other hand, it is also important to take into account personal factors such as their individual life situation, family and psychological stressors, as well as their individual values and preferences [19, 25–27].

In order to support decision-making on preventive measures for women with *BRCA1/2* mutations and improve patient information and decision quality, an increasing number of supporting tools are being implemented worldwide; particularly decision aids (DAs). Evidence-based DAs can effectively support decision-making with regard to therapeutic or screening options. This has been demonstrated in a Cochrane Review covering 105 studies with a total of 31,043 participants [28] indicating that DAs improve understanding of the available options and the accuracy of risk assessments. They can also improve decision-related criteria. Decisional conflicts resulting from a feeling of not being sufficiently informed are reduced, as is indecision about patients' values. Fewer patients remain passive during their decision-making process. A systematic review focusing on the effectiveness of DAs for women with *BRCA1/2* mutations reported that decision-making is primarily supported by improving decision-related effects [29]. In principle, DAs seem suitable for improving health literacy among target groups.

In Germany, around 70,000 women develop BC and around 7400 women develop OC every year [30, 31]. Approximately 30% of these women have a family history of BC and/or OC [32]. In around 24% of these patients, genetic testing will identify a pathogenic mutation in the *BRCA1* or *BRCA2* genes [33]. Healthy women with a strong family history of BC/OC are also offered genetic testing [32]. A clear positive genetic test result allows women both with and without a



history of BC, to consider whether, and if so, how to address their increased risk of BC, BC in the healthy breast and OC.

Genetic testing at the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer's (GC-HBOC) centres is embedded in a specialised counselling and care concept that ranges from individual risk prediction to discussion of risk-adapted preventive measures and their respective consequences [8, 9, 14, 34]. The counselling takes the form of a personal doctor/patient consultation. Women are also provided with some written information. However, to date, no structured tools such as DAs are available in Germany to help these women make informed decisions based on their individual values.

The aim of this project is to support the decision-making process for women carrying *BRCA1/2* mutations and to enable them to make quality decisions. To support these women we developed evidence-based DAs that are compatible with the German healthcare context and the German guidelines in a structured process based on the criteria of the International Patient Decision Aid Standards (IPDAS).

Methods

Development team

The development was conducted by a multidisciplinary team of experts from healthcare research, medicine, psychology and nursing science, and specialists in obstetrics and gynaecology in the field of hereditary BC and OC. The latter have extensive experience in specialist medical care for the target group and are leading members of the GC-HBOC.

Development process and task distribution

The development followed a six-step work process (Fig. 1) based on the approach described by the IPDAS Collaboration [35–37]. The Ottawa Decision Support Framework [38, 39] served as the basis for the theoretical framework. The quality requirements were based on the IPDAS criteria and the Ottawa Health Research Institute's (OHRI) Workbook on Developing and Evaluating Patient Decision Aids [35, 36, 38, 40, 41].

The development team formulated basic requirements for the DA with regard to targets, format, structure, content, and quality and conducted literature reviews (Steps

Table 1 Defined requirements for the DA content

| Target | Target definition |
|------------------------------------|--|
| Target group | The DA should be designed for female previvors and survivors with pathogenic <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutations |
| Target decision | The addressed decision situation should be the choice of an individual preventive strategy |
| Decision-making-related target | The DA should help previvors and survivors make informed decisions and clarify their individual values and preferences |
| Information/content-related target | The DA should address the risks of breast cancer and ovarian cancer and present the respective preventive options, including their consequences. Existing data on lifetime and on age and time-related risks should be taken into account in order to facilitate the women's risk perception within a foreseeable period of time |
| Needs-related target | The DA should fulfil the specific needs of the target group |
| Evidence-related target | The medical content should be based on the currently applicable German S3 and S2 guidelines and, where necessary, on additional data with a high level of evidence; preferably data with an expected level of evidence of IIb and higher (e.g. systematic reviews based on RCTs, meta-analyses, RCTs, high quality cohort studies) |

BRCA1 and *BRCA2*: Breast CAncer genes 1 and 2; DA: decision aid; previvors: women with pathogenic *BRCA1* or *BRCA2* mutations without a personal history of cancer; survivors: women with pathogenic *BRCA1* or *BRCA2* mutations with a personal history of unilateral breast cancer; RCTs: randomised controlled trials; S3 guidelines: systematically elaborated evidence-based guidelines for medical recommendations, elaborated with all elements of systematic development (highest quality level); S2 guidelines: systematically elaborated evidence-based guidelines for medical recommendations (S2e)

1, 2), conceptualisation, preparation and revisions of prototypes, alpha, beta and final versions of the DAs (Steps 3, 5, 6), focus group discussions and user tests (Steps 4a, 6). The clinical experts of the development team assisted the entire development process, paying particular attention to the clinicians needs, and performed the internal medical plausibility reviews (Step 4b).

Independent external women with *BRCA1/2* mutations (layperson-patients) were involved in Steps 4a and 6. The external validation (Step 5) used to check that the DAs were medically sound and up-to-date was carried out by independent external medical specialists. Self-help experts from the BRCA-Netzwerk¹ were brought on board as “professionalised laypersons” (expert patients) with extensive experience in the situations of women with *BRCA1/2* mutations and the basic medical and practical skills required for handling them. None of the persons brought in for the external reviews were involved in the development process.

Target definitions

Initially, the requirements for the DA content were defined as shown in Table 1.

Work process

Step 1: Survey on existing decision aids

To gather information on international DAs for women with *BRCA1/2* mutations, a systematic literature review was conducted. The aim of the review was to assess the compatibility of the available DAs and their structure

and/or content with the current German healthcare system.

Altogether, six databases were searched (MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL, ERIC, Cochrane Database of Systematic Reviews). Manual search for relevant DAs was performed on the websites of the Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG, www.iqwig.de) and the OHRI Decision Aid Research Group (www.ohri.ca/decisionaid). The review covered DAs in German and English. There were no restrictions on the date or type of publication.

The review included DAs for women with *BRCA1/2* mutations aged between 18 and 70 and studies on development, structuring, implementation and evaluation of these DAs. The term “decision aid” was defined in accordance with IPDAS [35]. Screening was conducted by two independent reviewers based on the PRISMA statement [42]. Discrepancies were discussed and resolved with a third reviewer.

The identified DAs were assessed based on formal, structural, medical-content, and quality criteria and rated in terms of their suitability as a basis for adapting/developing a DA for the German healthcare system. A search for incorporated decision-supporting worksheets (guidance) that focussed on comparing the preventive options, clarifying personal values, and doctor/patient consultation aids was also conducted [43].

The medical-content assessment was based on procedures and evidence-based recommendations for Germany [8, 9, 14] in coordination with the medical specialists of the development team. The quality assessment was conducted using the IPDAS instrument short form (IPDASi-SF) which consists of 16 criteria [41].

¹ BRCA-Netzwerk: German self-help organisation (registered association) to support persons with familial cancers, in particular familial breast and ovarian cancer, e.g. due to *BRCA1/2* mutations (high-risk or affected persons).

Step 2: Determination of the medical content for the decision aids

The medical content was determined in topical literature searches. It was based on the latest available evidence on the risks of developing BC, contralateral BC and OC and on preventive options including benefits and risks with regard to the following outcomes: Incidence reduction, reduction of BC/OC-specific morbidity and mortality, overall mortality, quality of life, and side effects. References for the German health care context were data from the Centre for Cancer Registry Data of the Robert Koch Institute (RKI) [30, 31], German S3 and S2 guidelines [8, 9, 14] and information from the GC-HBOC [34]. In general, the search followed a top-down approach. The German S3 guidelines were used as the basis, as these represent the evidence-based consensus in Germany at the highest quality level of methodological development. Consistencies, discrepancies or additional information of possible relevance were searched for in the S2 guidelines. Data that may not yet have found their way into the available guidelines were searched via MEDLINE and google scholar, with preference given to studies with an expected evidence level of IIb and higher, if available. The resulting medical content was reviewed and approved by the medical experts of the development team for clinical and patient relevance.

Step 3: Prototype development

The results from Steps 1 and 2 were used to define the structure, content breakdown, medical and decision-supporting contents, overall scope, and format and draw up a prototype, based on established tools for the development and evaluation of evidence-based patient information [40, 44–47]. With the assistance of the medical specialists of the development team, the medical contents that emerged from the literature search in Step 2 were assessed in terms of clinical and patient relevance in specialist counselling and accepted and converted into information comprehensible to laypersons. Since the medical data obtained in Step 2 suggested that it is reasonable to target previvors and survivors separately due to their different baseline situations and risk constellations, two DA prototypes were designed for each target group.

Step 4: Participation of target groups and internal clinical experts

In Step 4a, each of the DA prototypes was discussed in two guideline-based focus group discussions with previvors and survivors respectively, and their attitudes, expectations and experiences were explored openly in relation to the prototypes [48–50]. The aims of this process were to have both DA prototypes discussed and evaluated from a target group-specific retrospective

user perspective in terms of their contents and needs. This served to improve and add/remove parts of the prototypes and determine the needs of the specific target groups.

Voluntary participants were recruited by a clinical psychologist of the Centre for Familial Breast and Ovarian Cancer at the University Hospital of Cologne via phone call. The sample was selected using the theoretical guided sampling variant of the purposive sampling approach [51]. The participation requirements were: Clearly pathogenic *BRCA1/2* mutation, experience with the decision-making process for choosing a prevention strategy, no personal history of cancer (for participation in the focus groups discussing DA A), a personal history of BC (for participation in the focus groups discussing DA B), receipt of genetic test result at least 3 months prior to the focus group date to ensure a minimum distance from news of a mutation, emotional stability as rated by the psychologist during the phone call, and written informed consent. One week before the focus group discussions, the participants received the DA prototype to review.

The focus group discussions were audio-taped, transcribed verbatim [52] and evaluated according to Mayring's qualitative content analysis [53] by two independent assessors. MAXQDA software was used for analysis. A silent observer for each focus group generated a postscript to record situational and non-verbal aspects such as the mood, and the behaviour of the groups and moderators [54].

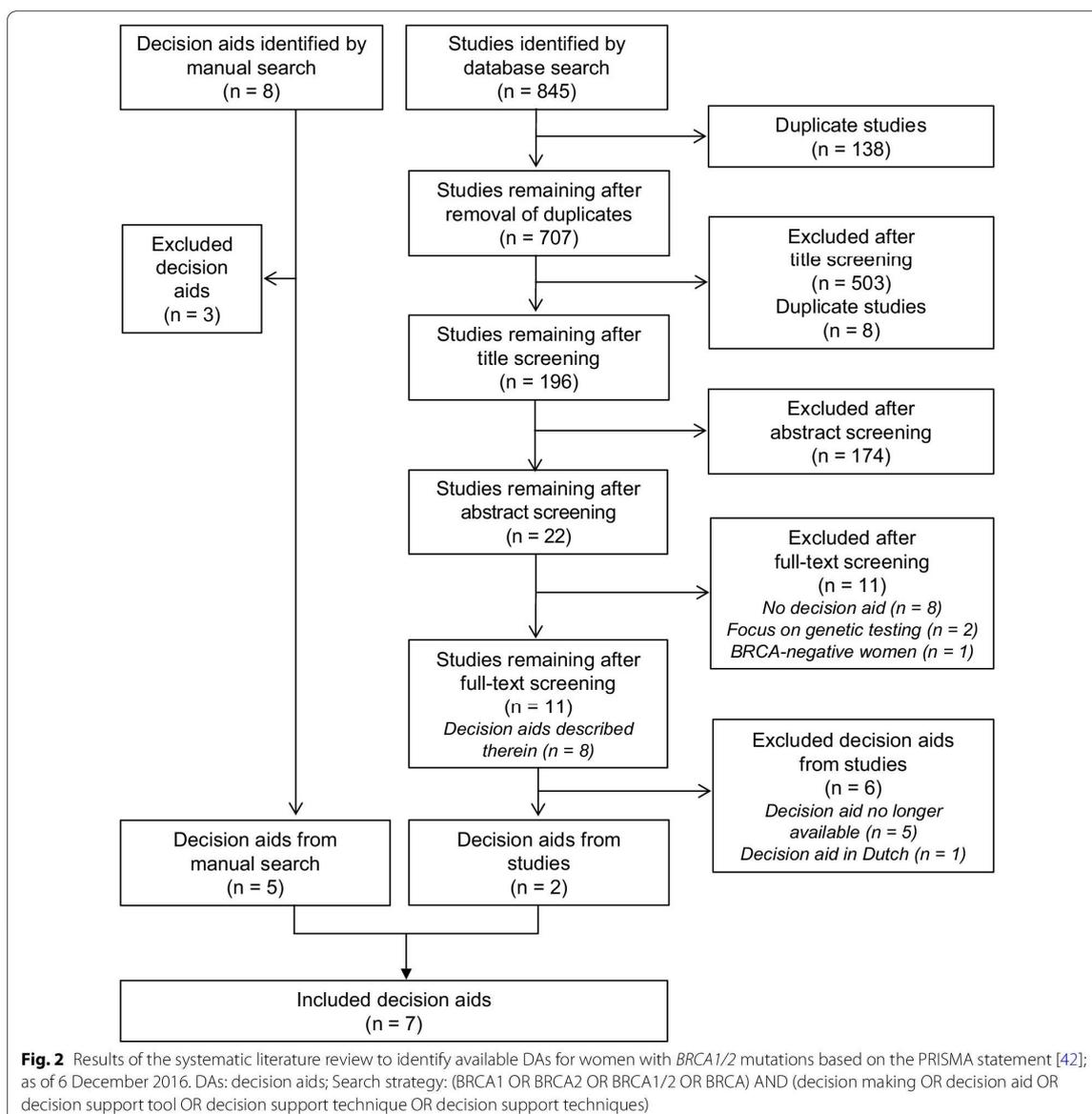
The results were used to comprehensively revise and add to the DA prototypes before they were presented to the clinical experts of the development team in Step 4b for a professional assessment. Following further revisions, these were used to create the alpha versions in manuscript form.

Step 5: Validation by external experts

The alpha versions were checked by independent, external medical specialists in the fields of breast surgery ($n=2$), oncological and senological radiology ($n=1$), radiotherapy ($n=1$), and hereditary BC/OC ($n=2$) and self-help experts ($n=3$) to ensure that they were medically correct, up to date and patient-oriented. All the review results were discussed and accepted by the development team.

Step 6: User testing

The revised alpha versions were used to create graphical beta versions. These were tested by independent, external test readers from the respective target groups to determine their comprehensibility, usefulness, and the acceptance of their contents [55, 56]. The advertisement for volunteer readers was posted by the BRCA-Netzwerk.



Each reader received one test copy. Two weeks later, a guideline-based, semi-structured telephone interview was conducted with each reader. The questions covered their general impressions and assessments on length, amount of information, comprehensibility, balance, usefulness, satisfactory nature, and specific content of the DA. The responses were documented in pseudonymised form. The results were used for the final revision. The final DA versions were printed as A5, profile, paper brochures.

Further details on the methodology of Steps 1 to 6 can be found in Additional file 1.

Results

Step 1: Survey of existing decision aids

A total of 845 studies were retrieved (Fig. 2). Following exclusion of duplicates and screening of title, abstract and full text, eleven studies that deal with a DA remained. Two of the DAs described were obtainable through the developer/study author. Eight DAs were identified using

Table 2 Basic structural elements in the identified DAs

| Main topic | Basic structural elements | References (DA) |
|-----------------------------------|---|--------------------------------------|
| Target group | Women with <i>BRCA1/2</i> mutation | [57, 58] |
| | Women at high risk of breast cancer | [59, 61, 64] |
| | Women at high risk of ovarian cancer | [60, 62, 63] |
| Addressed target decision | Preventive options related to breast and ovarian cancer | [58] |
| | Preventive options only/mainly related to breast cancer | [57, 59, 61, 64] |
| | Preventive options only/mainly related to ovarian cancer | [60, 62, 63] |
| Medical information | Family history of breast and/or ovarian cancer (explanations, even if brief) | [59–64] |
| | Impact of a pathogenic <i>BRCA1/2</i> mutation (reason for high risk of breast and/or ovarian cancer) | [57–64] |
| | Average morbidity rates for breast and/or ovarian cancer (text and/or number values and/or graphics) | [57, 58, 61–64] |
| | (a) Lifetime risks | (a) [57, 58, 61–63] |
| | (b) Time and/or age-related morbidity rates | (b) [62–64] (example information) |
| | Preventive options (explanations, even if brief) | [57–64] |
| | Outcomes with and without preventive measure (text and/or number values and/or graphics) | [57, 58, 60–64] |
| | Consequences of the different preventive measures (text and/or number values and/or graphics) | [57–64] |
| | Hormone replacement therapy to counteract consequences of risk-reducing removal of both ovaries and Fallopian tubes | [60, 62, 63] |
| | Benefits and risks of the different preventive measures and/or comparison of the options (option grid) | [57, 59–64] |
| | Personal stories (testimonies) | [61, 64] |
| Tools for decision-making support | Appendix with fact boxes | [57, 61] |
| | General information on dealing with decision-making | [57, 64] |
| | Step-by-step guide to decision-making | [57, 62, 63] |
| | Tools to assist with clarifying own values and preferences, e.g. To reflect on personal opinions regarding the advantages and disadvantages of the options by answering set response options (box-ticking) and/or using note spaces for free-form reflections | [57, 61–63] |
| | To reflect on the current tendency towards or against a certain option | |
| | Question lists addressing medical information and/or doctor-patient dialogue | [60, 64] |
| | | |
| Other | Glossary | [57, 58] |
| | Contact addresses and/or internet links | [58, 62–64] |
| | References, further literature | [57–64] |

BRCA1/2 BRCA1 and 2, DA decision aid; [59–61]: a current version dated 2019 is available

manual searches. Five of these were included. Thus, at the time of the review, seven DAs published between 2006 and 2016 were available for further analysis. A list of the identified DAs is provided in Additional file 2.

Table 2 provides an overview of the basic structural elements found in the identified DAs.

Table 3 summarises the basic medical contents of the identified DAs. None of the DAs met all the predefined requirements and target definitions, and only parts of the German guideline recommendations [8, 9, 14] were reflected. For instance, only two of the DAs explicitly addressed women with *BRCA1/2* mutations [57, 58], only one addressed both BC and OC risks [58]. Two DAs did not specify any risks [59, 60], four mentioned lifetime

risks of BC [57, 58, 61] or OC [62, 63], and none of them provided adequate information on age or time-related risks, specifically addressed survivors, discussed the risk of contralateral BC, or explained competing risks. Only one DA included breast ultrasound as a part of the breast cancer screening regimen and information on surgical methods used for risk-reducing mastectomy and breast reconstruction [64]. Four DAs mentioned preventive medication with anti-oestrogenic drugs (such as tamoxifen) as a preventive option for BC in previvors [57, 59, 61, 64], which is not compatible with the German S3 guidelines [8]. Two DAs mentioned screening methods for OC [60, 62, 63], which is not compliant to the German S3 guidelines [14]. Due to the limitations, new DAs

Table 3 Basic medical contents of the identified DAs

| DA: Author/developer, year of publication [reference] | Kurian, 2011 [58] | Metcalfe, 2006 [57] | Hereditary Cancer Clinic et al, 2012 ^{##} [64] | Healthwise, 2016 [†] [61] | Mayo Clinic, 2016 [†] [59] | Cardiff University, 2014 ^{##} [62, 63] | Mayo Clinic, 2014 [†] [60] |
|---|---|--|--|---|--|---|---|
| Format | Online tool for individualisation | Brochure/PDF | Brochure/PDF | Online text | Online text | Online tool for individualisation | Online text |
| Target group | Women with <i>BRCA1/2</i> mutations; differentiation between <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutation | Women with <i>BRCA1/2</i> mutations; no differentiation between <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutation (previvors) | Women with a strong family history of breast cancer and <i>BRCA1/2</i> mutations -Personal history of unilateral breast cancer -Personal history of multiple breast biopsies -Breast cancer anxiety | Women at high risk for breast cancer with family history of breast cancer - <i>BRCA1/2</i> mutations | Women at increased risk for breast cancer with personal history of unilateral breast cancer - <i>BRCA1/2</i> mutations -Personal history of LCIS -Personal history of radiotherapy at the age of 10 to 30 -Dense breast tissue | Women at increased risk of ovarian cancer with <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutations -Being from a Lynch syndrome family -No genetic test -Uninformative genetic test -Negative genetic test | Women at increased risk of ovarian cancer with <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutations -Strong family history of breast cancer and ovarian cancer without known genetic alteration -Strong likelihood of gene mutation, but no genetic testing |
| Addressed cancer risk | Breast cancer risk ^a Ovarian cancer risk ^a | Breast cancer risk | Breast cancer risk | Breast cancer risk | Breast cancer risk | Ovarian cancer risk ^b | Ovarian cancer risk |
| Information on cancer risks | | | | | | | |
| <i>Lifetime risks of breast cancer</i> | | | | | | | |
| No mutation [§] | 10–12 of 100 | 11 of 100 | 8 of 100 | 12 of 100 | 0 | 0 | 0 |
| <i>BRCA1</i> mutation | 47–85 of 100 | 0 | 0 | 55–65 of 100 | 0 | X ^c | 0 |
| <i>BRCA2</i> mutation | 40–85 of 100 | 0 | 0 | 45 of 100 | 0 | X ^c | 0 |
| <i>BRCA1/2</i> mutation | 0 | 80 of 100 | 0 | 40–85 of 100 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Risks of contralateral breast cancer</i> | | | | | | | |
| No mutation [§] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>BRCA1</i> mutation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>BRCA2</i> mutation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>BRCA1/2</i> mutation | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Lifetime risks of ovarian cancer</i> | | | | | | | |
| No mutation [§] | 1–2 of 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>BRCA1</i> mutation | 39–46 of 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | X ^c | 0 |
| <i>BRCA2</i> mutation | 11–27 of 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | X ^c | 0 |
| <i>BRCA1/2</i> mutation | 0 | 40 of 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Further risk information | | | | | | | |
| Time-related risks | 0 | 0 | (X) ^d | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Age-related risks | 0 | 0 | (X) ^d | 0 | 0 | (X) ^d | 0 |

Table 3 (continued)

| DA- Author/developer, year of publication [reference] | Kurian, 2011 [58] | Metcalfe, 2006 [57] | Hereditary Cancer Clinic et al, 2012 ² ## [64] | Healthwise, 2016 ¹ [61] | Mayo Clinic, 2016 ¹ [59] | Cardiff University, 2014 ^{##} [62, 63] | Mayo Clinic, 2014 ¹ [60] |
|---|-------------------|---------------------|---|------------------------------------|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
| Competing risks | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Information on preventive measures – breast cancer | | | | | | | |
| <i>Intensified screening</i> | | | | | | | |
| Self-examination ⁷ | 0 | X | (X) ^e | 0 | X | 0 | 0 |
| Medical examination | 0 | X | (X) ^e | (X) ^f | X | 0 | 0 |
| Breast MRI | X | X | X | X | X | 0 | X ^g |
| Mammography | X | X | X | X | X | 0 | X ^g |
| Breast ultrasound | 0 | 0 | X | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Risk-reducing surgery</i> | | | | | | | |
| Mastectomy | X ^h | X ^h | X ⁱ | X ^h | X ⁱ | 0 | X ^h |
| Salpingo-oophorectomy ⁷ | X ⁱ | X | 0 | X | 0 | X ^m | 0 |
| Oophorectomy ⁷ | X ^k | 0 | 0 | X ⁱ | X | 0 | X |
| <i>Preventive medication⁷</i> | | | | | | | |
| Tamoxifen | 0 | X | 0 | X ⁿ | X | 0 | 0 |
| Raloxifen | 0 | (X) ^o | 0 | X ^p | X ^p | 0 | 0 |
| Aromatase inhibitors | 0 | (X) ^o | (X) ^q | X ^p | X ^p | 0 | 0 |
| <i>Other</i> | | | | | | | |
| No oral contraception ⁷ | 0 | 0 | X | 0 | 0 | X | X |
| No hormone replacement therapy ⁷ | 0 | 0 | X | 0 | (X) ^r | X ^s | X ^t |
| Information on preventive measures – ovarian cancer | | | | | | | |
| <i>Screening⁷</i> | | | | | | | |
| Transvaginal ultrasound | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (X) ^u | (X) ^v |
| CA125 testing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | (X) ^u | (X) ^v |
| <i>Risk-reducing surgery</i> | | | | | | | |
| Salpingo-oophorectomy | X ⁱ | X ^w | 0 | X | 0 | X | X |
| Oophorectomy ⁷ | X ^k | 0 | 0 | X | X | 0 | 0 |
| <i>Other</i> | | | | | | | |
| Oral contraception | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | X | X |
| Hormone replacement therapy ⁷ | 0 | 0 | 0 | X ^c | 0 | X | X |
| Further information | | | | | | | |

Table 3 (continued)

DA: Author/developer; year of publication [reference] Metcalfe, 2006 [57] Hereditary Cancer Clinic et al, 2012^{##} [64] Healthwise, 2016[#] [61] Mayo Clinic, 2016[#] [59] Cardiff University, 2014^{##} [62, 63] Mayo Clinic, 2014[#] [60]

| | | | | | | | |
|---------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| Breast surgery, breast reconstruction | 0 | 0 | X | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Adnexa surgery | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

BRCA1/2: Breast Cancer gene 1 and 2; DA: decision aid; LCIS: lobular carcinoma in situ; MRI: magnetic resonance imaging; *previvors*: women with pathogenic BRCA1 or BRCA2 mutations without a personal history of cancer

X: Yes; (X): Yes, but with limitation; 0: No/not applicable

[#] Current version dated 2019 available

^{##} Example online version of the DA no longer available

^{##} Developers: Hereditary Cancer Clinic, Prince of Wales Hospital, Centre for genetics education, NSW Health, Royal north shore hospital

⁵ No mutation: general population

^a Calculates average rates for mortality and survival after inputting patient characteristics and planned preventive option(s), compares to "no preventive intervention" and "no mutation"

^b Provides individualized information after inputting personal risk characteristics, age and personal history of breast cancer

^c States risk rates for individualised situation (applicable mutation, cancer history, woman's age)

^d Example information on age and/or time-related risk of disease

^e States on p. 6: "regular breast examinations" (self/medical examination not specified)

^f "checkups 1 to 2 times a year", not specified which kind of examination is meant

^g Briefly mentioned in the chapter "Why might a woman opt for oophorectomy over mastectomy?"

^h Bilateral mastectomy for reduction of breast cancer risk

ⁱ Unclear as to whether unilateral or bilateral mastectomy is meant

^j The term salpingo-oophorectomy is used in the DA glossary

^k The term oophorectomy is used in the DA tool

^l States that oophorectomy reduces the risk of breast cancer in women at high risk of breast cancer

^m Briefly mentioned on p. 9

ⁿ States that tamoxifen is most helpful for women under 50 years of age

^o States on p. 2: "medications are being studied for breast cancer prevention"

^p For post-menopausal women

^q States that an international study examines the effect of anastrozole on preventing breast cancer in high-risk post-menopausal women

^r Avoidance of hormone replacement therapy in post-menopause

^s No increase in breast cancer risk if hormone replacement therapy is stopped after menopause

^t States that after surgically induced menopause younger women should consider short-term hormone replacement therapy up to the age of 50 to 52

^u States that there is no evidence that screening leads to early diagnosis

^v States that there is no evidence that screening saves lives

^w Mentioned in the appendix

^x States that in case of serious symptoms following removal of ovaries, women might consider to talk with the doctor about taking a short course of hormone therapy

^y Not recommended/no clear statement as primary preventive measure in women with BRCA1/2 mutations by the German S3 and S2 guidelines [8, 9, 14]

were developed that discuss risk-adapted prevention options for both BC and OC and are compatible with the current German guidelines.

The analysis of the DAs in terms of the given target definitions is provided in Additional file 2.

The quality assessment revealed considerable differences between the seven DAs: one met all 16 of the IPDASi-SF criteria; one met 13 and five fulfilled seven to nine of them. In most cases information on the development and evaluation of the DA was lacking.

Step 2: Determination of the medical content for the decision aids

The guidelines applicable in Germany are the S3 guidelines on (1) screening, diagnosis, therapy and aftercare for breast carcinomas [8]; (2) diagnosis, therapy and aftercare for malign ovarian tumours [14] and (3) of the Gynaecological Oncology Research Group (AGO) on diagnosis and therapy for early-stage and advanced breast carcinomas [9]. The versions valid at the time of DA development were used. The reference risk data for the general population was taken from the RKI [30, 31]. The data derived from the guidelines and the literature review indicated that previvors and survivors require different information due to the differences in risk data and health situations. Thus, two target-group-specific DA prototypes were designed.

Step 3: Prototype development

The results of Steps 1 and 2 led to structure definitions for the form and content of the two DA prototypes, and to definition of the breakdown and the medical content required in each section. Both prototypes were generated as manuscripts with sketch illustrations. These were used as the basis for the focus group discussions and the internal clinical review process in Step 4.

Step 4: Participation of target groups and internal clinical experts

In the focus group discussions with previvors ($n=9$), the DA received a highly positive evaluation overall [65]. Participants considered it beneficial that all the information was presented in detail, compiled in one medium and met an adequate language and knowledge level. However, the group recommended that more psychological aspects be taken into account, the mutation be acknowledged as a stress factor, and certain aspects be repeated for emphasis. More information on the consequences of risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy and the procedures following the various breast surgeries was requested. Personal testimonies were also requested; yet, these were not included due to the lack of evidence

for their benefits and their potential to cloud a person's judgement [66].

The survivors ($n=10$) also responded positively to the DA [67]. The volume and detail of the presented information were praised. Some participants also felt that certain sections should be more precise and comprehensible. More information was particularly requested on the following topics: BC on the affected side, BC treatment, risk of recurrence, and biological parameters. More detailed information was also requested on the procedures following risk-reducing breast surgery, breast reconstruction, symmetry following risk-reducing contralateral mastectomy, the consequences of risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy, and the intensified breast cancer screening and aftercare programme.

Both target groups assessed the integrated worksheets positively, but recommended replacing parts of the box-ticking sections with blank space to formulate and clarify their own thoughts and values. Both groups also expressed a wish for photos of genuine breast surgery results; these could not be provided for liability reasons. However, in the DAs the women are encouraged to seek advice from their surgeon about their individually planned surgery and ask for visual material of surgery results. In addition, they are encouraged to contact the self-help organisation BRCA-Netzwerk, which has many testimonials on this topic. For more details of the results of the focus group discussions with previvors and survivors, see Additional file 3.

The internal clinical expert reviews of the revised prototypes led to additional adjustments regarding language, updates, and explanations, particularly with regard to preventive options and their consequences. The results of the updated structure and content layout of the two DAs are listed in Table 4 for previvors and Table 5 for survivors.

Step 5: Validation by external experts

The external expert validation process led to revisions and expansion of the topics, particularly relating to risk-reducing breast surgery, including practical information such as surgery time, length of stay in hospital, and need for follow-up surgery. The self-help experts' reviews revealed a need for more information and assistance, e.g. on dealing with the mutation, preventive options and their consequences, the decision-making process, and practical information, e.g. for women who decide against reconstruction.

Step 6: User tests

The DAs for previvors ($n=6$) and survivors ($n=5$) were both rated positively, in particular in terms of length, balanced presentation of options, usefulness for

Table 4 Structure and medical content of the DA for previvors with *BRCA1/2* mutations following incorporation of the results of the focus group discussions (DA A)

| | Topic | Content | |
|----------------------------|---|---|--|
| Information | Introduction | Addressing the target group and target definition Notes on authors, funding source and use of the decision aid | |
| | (1) Overview | Overview of the contents of this decision aid | |
| | (2) What does a mutation in the <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> gene mean? | Function of the non-mutated <i>BRCA</i> genes Significance of hereditary <i>BRCA</i> mutations Average risks of breast cancer and ovarian cancer each subdivided into <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutations Personal risk of breast cancer and ovarian cancer | |
| Support of decision-making | (3) What consequences can I expect based on the result of my genetic test? | Overview of potential preventive options Intensified breast cancer screening programme: Aims, reliability, procedure, implementation, pros/cons, overview table Risk-reducing bilateral mastectomy: Effect on risk of developing breast cancer Forms of mastectomy, pros/cons, overview table Forms of breast reconstruction, pros/cons, overview table Risk-reducing removal of both ovaries and Fallopian tubes: Effect on risk of developing ovarian cancer and survival, surgical procedure, option for hormone replacement therapy, pros/cons, overview table FAQs on other aspects | |
| | (4) How do I work out my own perspective? A guide to making an informed decision | Worksheet 1: Comparison of preventive options Worksheet 2: Significance of certain aspects in terms of your own cancer risk (clarifying values and preferences; box-ticking) Worksheet 3: A step-by-step guide to making your decision (your situation, clarifying values and preferences; free-form notes) Worksheet 4: Helping you prepare for your consultation with your doctor | |
| | (5) Other helpful information | Points of contact for personal advice, self-help What can I do for myself? Tips for additional information material Glossary Contact addresses and links References | |
| | (6) Appendix | Fact boxes for women with <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutations: Average risks of developing breast cancer: Lifetime, age and time-related (10 year) risks Average risks of developing ovarian cancer: Lifetime, age and time-related (10-year) risks | |
| | | | |
| | | | |

BRCA1 BReast CAncer gene 1, *BRCA2* BReast CAncer gene 2, DA decision aid, FAQs frequently asked questions

decision-making, sufficient information to make decisions, satisfaction, and likelihood of recommendation to others. Minor content adjustments were required. For more details on the results of the user tests including the underlying interview guideline, see Additional file 4.

Discussion

In this study, two structured, evidence-based DAs were developed for previvors and survivors with *BRCA1/2* mutations to support their decision-making on risk-adapted preventive options for BC and OC. The DAs were developed by a multidisciplinary team that included experts with extensive experience in specialised

counselling for the target groups. The six-stage development process was based on the IPDAS criteria. It included literature reviews of available DAs and current medical evidence, internal validation by clinical experts, participation from external previvors/survivors, and validation by external medical specialists and self-help experts. None of the external persons were involved in the development process.

With its multi-level validation and the involvement of independent members of the target groups and external experts, this comprehensive development process is a high-quality procedure based on established approaches [35, 40, 46]. In a deviation from the IPDAS requirements,

Table 5 Structure and medical content of the DA for survivors with *BRCA1/2* mutations following incorporation of the results of the focus group discussions (DA B)

| | Topic | Content |
|----------------------------|---|--|
| Information | Introduction | Addressing the target group and target definition Notes on authors, funding source and use of the decision aid |
| | (1) Overview | Overview of the contents of this decision aid |
| | (2) What does a mutation in the <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> gene mean? | Function of the non-mutated <i>BRCA</i> genes Significance of hereditary <i>BRCA</i> mutations Risks of developing contralateral breast cancer and ovarian cancer (lifetime, age- and time-related risks) each subdivided into <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutations Personal risk of breast cancer (opposite side, affected side) Competing risks |
| | (3) Understanding your diagnosis and treatment of breast cancer | Information with regard to the affected breast Stages, types and spread of breast cancer Potential characteristics of breast cancer for women with <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutations Basic treatment steps: breast surgery, radiotherapy, medication Aftercare |
| Support of decision-making | (4) What consequences can I expect based on the result of my genetic test? | Overview of potential preventive options Intensified breast cancer screening and aftercare programme: Aims, reliability, procedure, implementation, pros/cons, overview table Risk-reducing contralateral mastectomy (of the healthy opposite side): Effect on risk of developing breast cancer and survival Forms of mastectomy, pros/cons, overview table Forms of breast reconstruction, pros/cons, overview table Risk-reducing removal of both ovaries and Fallopian tubes: Effect on risk of developing ovarian cancer and survival, surgical procedure, options for relief of menopausal symptoms, pros/cons with overview table FAQs on other aspects |
| | (5) How do I work out my own perspective? A guide to making an informed decision | Worksheet 1: Comparison of preventive options Worksheet 2: Significance of certain aspects in terms of your own cancer risk (clarifying values and preferences; box-ticking) Worksheet 3: A step-by-step guide to making your decision (your situation, clarifying values and preferences; free-form notes) Worksheet 4: Helping you prepare for your consultation with your doctor |
| | (6) Other helpful information | Points of contact for personal advice, self-help What can I do for myself? Tips for additional information material Glossary Contact addresses and links References |
| | (7) Appendix | Fact boxes for women with <i>BRCA1</i> - and <i>BRCA2</i> mutations: Average risks of developing contralateral breast cancer: Lifetime, age and time-related risks Average risks of developing ovarian cancer: Lifetime, age and time-related risks |

BRCA1 BReast CAncer gene 1, *BRCA2* BReast CAncer gene 2, DA decision aid, FAQs frequently asked questions

no separate needs analysis was conducted for the target doctors, as the specialists' needs were taken into account and reflected throughout the development process due to the direct involvement of specialised medical consultants in the development team.

In principle, the development of DAs should be seen as an innovative approach in Germany, where only a modest number of DAs have been created and are in use [68, 69].

Experience in this country is therefore limited. There are several DAs for women with *BRCA1/2* mutations on the international stage [29]. However, the literature review within the presented development process showed that these would need to be adapted to suit the German healthcare setting and sociocultural and socio-economic parameters. The finding that available international DAs for women with *BRCA1/2* mutations partly deviate

considerably from the recommendations of the German guidelines and are therefore not transferable to the German context could be verified by a recently updated and widely expanded literature review on this topic [70].

During the development process, it became clear that the medical information required by the two target groups differed in some ways, and that they seemed to require different levels of information on certain aspects. For instance, the risks of first BC and contralateral BC [1, 71], and the respective surgery options have different effects. Furthermore, mutation carriers with prior BC face different considerations than those without a history of cancer. Information needs may also differ in the two target groups [2]. This was supported by the focus group discussions. Survivors requested a lot of information on BC on the affected side, its treatment and the risk of recurrence, while previvors were more interested in information on risk-reducing surgeries and their consequences.

These DAs provide differentiated risk information for women with *BRCA1* and *BRCA2* mutations and address questions relating to dealing with both the BC risk and the OC risk. This represents an advantage compared to international DAs, which do not differentiate between *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers with and without a history of BC [72, 73], which address a broader target group of women with an increased risk of BC and/or OC [59–61, 64, 74, 75], and which primarily tackle either the risks of BC [59, 64] or OC [60, 63, 74–76]. There are very few DAs specifically designed for women with *BRCA1/2* mutations with a history of BC [77]. This could be due to the complexity of the information regarding decisional options, the personal situation of these women, and the number of individual factors involved.

This project resulted in two structured, evidence-based DAs for women with *BRCA1/2* mutations, each of which is aimed at a clearly defined target group (previvors/survivors) and the content of which is tailored to the respective needs of each target group. After evaluation of their effectiveness and acceptability in clinical use in a randomised controlled trial, both DAs will be available as printed paper brochures to be used in post-test genetic counselling and given to women to take home. Both DAs will also be available as electronic versions that can be downloaded in PDF format. A full revision and update is scheduled for 2 years after completion of the final versions of the DAs.

The strengths of this study include the systematic DA development based on IPDAS criteria and evidence-based medicine following clearly defined and sequential development steps. These ensured that the development and its documentation remained transparent and

the DAs developed meet high-quality standards. The literature reviews in Steps 1 and 2 provided a broad basis for defining the basic structural elements, the content structure and the contents of the DAs. For the actual creation of the two DAs, starting with step 3, independent target group persons were included for each development step in order to discuss and evaluate the respective versions from their perspective and thus support patient orientation. It has proven effective and is increasingly recommended to involve the target groups for decision-making-support and shared decision-making tools in the development process [40, 46, 68, 78]. A conscious effort was made to involve expert patients who play an active role in self-help and have an insight into the different perspectives of women with *BRCA1/2* mutations, as well as layperson-patients with no active role, who contribute their very own perspective. Involving this range of women with *BRCA1/2* mutations could increase the acceptance, relevance and practical applicability of the DAs in daily clinical work. Another strength is the way the DAs clearly address and are aimed at specific target groups, and the level of detail they provide. Each DA version offers its target group the information they need and want on the context, risks, preventive options and questions to consider. Both DAs also provide detailed responses to questions regarding preventive measures for BC and OC.

As the systematic literature review of existing DAs in Step 1 was conducted at the start of the project, there is a limit to how up-to-date the identified DAs may be. However, the basic findings of this review have recently been confirmed [70]. Another limitation is the lack of a systematic evidence review in all parts of the development process in Step 2. On the other hand, it makes sense to use the evidence-based S3 and S2 guidelines that apply to the German healthcare setting as a basis for developing German DAs and include further evidence-based content to make up for missing information. Another limitation is a selection bias resulting from the purposive selection of volunteer target group participants for the focus groups, the external reviews by expert patients and the user tests. Any distortions that may occur due to the expert patients' advanced knowledge [79] were counteracted by also involving layperson-patients. A limitation that may arise from the restricted number of target group persons in the final user tests may be mitigated by the fact that both DAs will be tested in an evaluation study. The evaluation for effectiveness and acceptability in clinical use is part of the final quality assurance [35, 40] and a randomised controlled study of both DAs is currently under way (DRKS00015823).

Conclusions

A comprehensive work process based on high-quality standards was used to develop the first evidence-based, structured DAs for previvors and survivors with *BRCA1/2* mutations for Germany. They are designed to support these women in coming to an informed, high-quality decision on what preventive measures they wish to take at what time, taking into account their own values and preferences. As patient-oriented tools, these DAs represent an innovative addition to the range of specialised consulting services offered by the GC-HBOC's 24 centres and the affiliated breast centres. Their implementation in specialised care will be an important step in increasing the autonomy of women with *BRCA1/2* mutations.

Abbreviations

AGO: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (Working Group for Gynaecological Oncology); BC: breast cancer; *BRCA1/2*: BReast CAncer gene 1 and/or 2; DAs: decision aids; GC-HBOC: German Consortium of Hereditary Breast and Ovarian Cancer; IPDAS: International Patient Decision Aid Standards; IPDASi-SF: IPDAS instrument short form; LICs: lobular in situ carcinoma; MRI: magnetic resonance imaging; OC: ovarian cancer; OHRI: Ottawa Hospital Research Institute; PDF: portable data format; RKI: Robert Koch Institute.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12911-021-01528-4>.

Additional file 1. Method details Step 1–6. Table: Development of decision aids for women with *BRCA1* and *BRCA2* mutations - Methodological approach Steps 1–6.

Additional file 2. Identified decision aids. **Table S1** Systematic literature research: List of identified decision aids. **Table S2** Systematic literature research: Evaluation of the identified decision aids with regard to the given target definitions.

Additional file 3. Focus group discussions. **Table S1** Characteristics of the focus group participants. **Table S2** Basic results of the focus group discussions with previvors and survivors.

Additional file 4. User tests. **Table S1** Basic results of the user tests with previvors ($n = 6$) for DA A. **Table S2** Basic results of the user tests with survivors ($n = 5$) for DA B. **Table S3** Interview guideline for the user test of the beta version of decision aid A for previvors and decision aid B for survivors.

Acknowledgements

We would like to thank all the women with *BRCA1/2* mutations that supported the development process by actively participating in the focus group discussions and user tests. Special thanks also go to the German self-help organisation 'BRCA-Netzwerk e.V.—Hilfe bei familiären Krebserkrankungen', which supported this project at various levels. Self-help experts reviewed both DA alpha versions from a self-help perspective. Additionally, the organisation helped to acquire volunteer participants for user tests of the DA beta versions. We would also like to thank all the external medical specialists that intensively reviewed and amended both DA alpha versions and thus playing an important role in quality assurance for this project. We also thank Laura Lorenz for useful discussions regarding methodological questions on the qualitative content analysis and Claudia Stracke for supporting the work on the revision processes of the DA prototypes.

Authors' contributions

SKF, MR and SS planned and supervised the work. LK, SKF and VV performed the systematic literature research on existing DAs. AV, SKF, KR and RS researched and determined the medical contents for the DAs. AV, VK, KN and MS performed and analysed the focus group discussions. AV, SKF, KR, RS and SS were involved in creating and revising the manuscripts of the DAs. KR, RS, VK, JD and RW supported the development process with professional clinical medical, psychological and nursing science expertise and conducted the internal clinical expert review processes. SKF drafted the manuscript in cooperation with MR and SS. All authors critically read, revised and approved the manuscript.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This work was supported by the Landeszentrum Gesundheit Nordrhein-Westfalen (LZG, NRW), Bochum, Germany. The source of funding was not involved in the study design, data collection, analysis and interpretation, report writing or publication.

Availability of data and materials

The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This project was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the University of Cologne [ethics votes of 26 April 2017, reference number 17-128]. Written informed consent was obtained from all participants in the focus group discussions. No personal data was collected from the participants in the user tests. To ensure the anonymity of these participants, only verbal informed consent was obtained and recorded in anonymised form.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Institute for Health Economics and Clinical Epidemiology, The University Hospital of Cologne, Gleueler Straße 176-178, 50935 Cologne, Germany. ²Centre for Familial Breast and Ovarian Cancer, Centre for Integrated Oncology (CIO), Faculty of Medicine, University of Cologne, University Hospital of Cologne, Kerpen Straße 62, 50937 Cologne, Germany. ³School of Population and Public Health, The University of British Columbia, 2206 East Mall, Vancouver, BC C6T 1Z3, Canada.

Received: 29 September 2020 Accepted: 12 May 2021

Published online: 05 June 2021

References

- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Bloom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402–16. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>.
- Dean M, Scherr CL, Clements M, Koruo R, Martinez J, Ross A. "When information is not enough": a model for understanding *BRCA*-positive previvors' information needs regarding hereditary breast and ovarian cancer risk. *Patient Educ Couns*. 2017;100(9):1738–43. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2017.03.013>.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous update project expert report 2018. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer survivors. <http://www.wcrf.org/sites/default/files/Summary-of-Third-Expert-Report-2018.pdf>. Accessed 20 Sept 2020.
- Underhill ML, Crotser CB. Seeking balance: decision support needs of women without cancer and a deleterious *BRCA1* or *BRCA2*

- mutation. *J Genet Couns*. 2014;23(3):350–62. <https://doi.org/10.1007/s10897-013-9667-2>.
5. Paluch-Shimon F, Cardoso C, Sessa J, Balmana MJ, Cardoso F, Senkus G, E on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and their breast/ovarian hereditary cancer syndromes ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl5):v103–10. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw327>.
 6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Familial breast cancer: Classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Clinical guideline (CG164). 2013, updated 2019. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg164>. Accessed 17 Jan 2021.
 7. Collins JM, Isaacs C. Management of breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers who are unaffected with cancer. *Breast J*. 2020;26:1520–7. <https://doi.org/10.1111/tbj.13970>.
 8. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.1, AWMF-Registernummer: 32-045OL [Guidelines Programme Oncology: S3-guideline screening, diagnosis, therapy and aftercare of breast carcinoma, long version 4.1, AWMF registry number: 32-045OL] 2019. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. Accessed 9 Oktober 2019.
 9. AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with early and advanced Breast Cancer. Guidelines Breast Version 2019.1 2019. http://www.agoonline.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/EN/Updated_Guidelines_2019.pdf. Accessed 22 April 2019.
 10. Bick U, Engel C, Krug B, Heindel W, Fallenberg EM, Rhiem K, et al. High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;175(1):217–28. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05152-9>.
 11. De Felice F, Marchetti C, Musella A, Palaia I, Perniola G, Musio D, et al. Bilateral risk-reduction mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(9):2876–80. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4532-1>.
 12. Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, Obdeijn AI, Collee M, Meijers-Heijboer HEJ, et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;177(3):723–33. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05345-2>.
 13. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, et al. Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis and systematic Review. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3971–81. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1465>.
 14. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 3.01, AWMF-Registernummer: 032/035OL. [Guidelines Programme Oncology: S3-guideline diagnosis, therapy and aftercare of malignant ovarian tumours, long version 3.01, AWMF registry number 032/035OL] 2018. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovarialkarzinom.61.0.html>. Accessed 4 Feb 2019.
 15. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(22):2295–303. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.766>.
 16. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for ovarian cancer: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2018;319(6):595–606. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21421>.
 17. Gronwald J, Lubinski J, Huzarski T, Cybulski C, Menkiszak J, Siolek M, et al. A comparison of ovarian cancer mortality in women with BRCA1 mutations undergoing annual ultrasound screening or preventive oophorectomy. *Gynecol Oncol*. 2019;155(2):270–4. <https://doi.org/10.1016/j.jygyno.2019.08.034>.
 18. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG, Collee JM, Jansen L, et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer*. 2015;136(3):668–77. <https://doi.org/10.1002/ijc.29032>.
 19. Manchanda R, Burnell M, Abdelraheem A, Johnson M, Sharma A, Benjamin E, et al. Factors influencing uptake and timing of risk reducing salpingo-oophorectomy in women at risk of familial ovarian cancer: a competing risk time to event analysis. *BJOG*. 2012;119(5):527–36. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03257.x>.
 20. Rini C, O'Neill SC, Valdimarsdottir H, Goldsmith RE, Jandorf L, Brown K, et al. Cognitive and emotional factors predicting decisional conflict among high-risk breast cancer survivors who receive uninformative BRCA1/2 results. *Health Psychol*. 2009;28(5):569–78. <https://doi.org/10.1037/a0015205>.
 21. Schwartz MD, Valdimarsdottir HB, DeMarco TA, Peshkin BN, Lawrence W, Rispoli J, et al. Randomized trial of a decision aid for BRCA1/BRCA2 mutation carriers: impact on measures of decision making and satisfaction. *Health Psychol*. 2009;28(1):11–9. <https://doi.org/10.1037/a0013147>.
 22. Stacey D, Murray MA, Legare F, Sandy D, Menard P, O'Connor A. Decision coaching to support shared decision making: a framework, evidence, and implications for nursing practice, education, and policy. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2008;5(1):25–35. <https://doi.org/10.1111/j.1741-6787.2007.00108.x>.
 23. Sun Q. Predicting downstream effects of high decisional conflict: meta-analysis of the decisional conflict scale [Doctor of Philosophy]. Ottawa: University of Ottawa; 2005.
 24. Wennberg JE, Fisher ES, Skinner JS. Geography and the debate over Medicare reform. *Health Aff (Millwood)*. 2002;Suppl Web Exclusives:W96-114. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.w2.96>.
 25. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley P, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med*. 2012;27(10):1361–7. <https://doi.org/10.1007/s11606-012-2077-6>.
 26. Julian-Reynier C, Bouhnik AD, Mouret-Fourme E, Gauthier-Villars M, Berthet P, Lasset C, et al. Time to prophylactic surgery in BRCA1/2 carriers depends on psychological and other characteristics. *Genet Med*. 2010;12(12):801–7. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181f48d1c>.
 27. O'Neill SC, Mays D, Patenaude AF, Garber JE, DeMarco TA, Peshkin BN, et al. Women's concerns about the emotional impact of awareness of heritable breast cancer risk and its implications for their children. *J Community Genet*. 2015;6(1):55–62. <https://doi.org/10.1007/s12687-014-0201-5>.
 28. Stacey D, Legare F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:001431. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001431.pub5>.
 29. Krassuski L, Vennedey V, Stock S, Kautz-Freimuth S. Effectiveness of decision aids for female BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a systematic review. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019;19(1):154. <https://doi.org/10.1186/s12911-019-0872-2>.
 30. Robert Koch Institute (Centre for Cancer Registry Data). Brustkrebs (Mammakarzinom) ICD-10 C50 (Daten für 2016) [Breast Cancer ICD-10 C50 (data for 2016)] Berlin, Germany. 2019. <http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs.html>. Accessed 17 Dec 2019.
 31. Robert Koch Institute (Centre for Cancer Registry Data). Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom) ICD-10 C56 (Daten für 2016) [Ovarian cancer ICD-10 C56 (data for 2016)] Berlin, Germany. 2019. <http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Eierstockkrebs/eierstockkrebs.html>. Accessed 17 Dec 2019.
 32. Rhiem K, Bucker-Nott HJ, Hellmich M, Fischer H, Ataseven B, Dittmer-Grabowski C, et al. Benchmarking of a checklist for the identification of familial risk for breast and ovarian cancers in a prospective cohort. *Breast J*. 2019;25(3):455–60. <https://doi.org/10.1111/tbj.13257>.
 33. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Haukeet J, et al. German consortium for hereditary breast and ovarian cancer (GC-HBOC). Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet*. 2016;53(7):465–71. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103672>.
 34. Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. 2020. <http://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/informationen/familiaerer-brust-und-eierstockkrebs/>. Accessed 6 March 2020.
 35. International Patient Decision Aid Standards (IPDAS) Collaboration. IPDAS 2005: Criteria for judging the quality of patient decision aids. 2005. http://ipdas.ohri.ca/IPDAS_checklist.pdf. Accessed 27 March 2017.
 36. Elwyn G, O'Connor A, Stacey D, Volk R, Edwards A, Coulter A, et al. Developing a quality criteria framework for patient decision aids: online

- international Delphi consensus process. *BMJ*. 2006;333(7565):417. <https://doi.org/10.1136/bmj.38926.629329.AE>.
37. Coulter A, Stilwell D, Kryworuchko J, Mullen PD, Ng CJ, van der Weijden T. A systematic development process for patient decision aids. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013;13(Suppl 2):S2. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-13-S2-S2>.
 38. O'Connor AM, Jacobsen MJ. Workbook on developing and evaluating patient decision aids Ottawa, Canada. 2003. http://decisionaid.ohri.ca/docs/develop/Develop_DA.pdf. Accessed 29 April 2020.
 39. O'Connor AM. Ottawa Decision support framework to address decisional conflict. 2006. <http://decisionaid.ohri.ca/docs/develop/ODSF.pdf>. Accessed 14 Sept 2020.
 40. Joseph-Williams N, Newcombe R, Politi M, Durand MA, Sivell S, Stacey D, et al. Toward minimum standards for certifying patient decision aids: a modified Delphi consensus process. *Med Decis Mak*. 2014;34(6):699–710. <https://doi.org/10.1177/0272989X13501721>.
 41. Elwyn G, O'Connor AM, Bennett C, Newcombe RG, Politi M, Durand MA, et al. Assessing the quality of decision support technologies using the international patient decision aid standards instrument (IPDASI). *PLoS ONE*. 2009;4(3):e4705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004705>.
 42. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>.
 43. Stacey D, Kryworuchko J, Belkora J, Davison BJ, Durand MA, Eden KB, et al. Coaching and guidance with patient decision aids: a review of theoretical and empirical evidence. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013;13(Suppl 2):S11. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-13-S2-S11>.
 44. Sanger S, Lang B, Klempner D, Thomeczek C, Dierks M-L. Manual Patienteninformation - Empfehlungen zur Erstellung evidenzbasierter Patienteninformationen [Manual patient information - Recommendations for preparation of evidence-based patient information] Berlin. 2006. <http://www.aezq.de/medb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe25.pdf>. Accessed 3 Sept 2019.
 45. Steckelberg A, Berger B, Kopke S, Heesen C, Muhlhauser I. Kriterien fur evidenzbasierte Patienteninformationen [Criteria of evidence-based patient information]. *Z arztl Fortbild Qual Gesundhwes*. 2005;99:343–51.
 46. Harter ME. Methodenpapier zur Erstellung evidenzbasierter Gesundheitsinformationen und Entscheidungshilfen [Methods paper for preparation of evidence-based health information and decision aids] [Methodenpapier]. Universitatsklinikum Hamburg-Eppendorf, Germany. 2019, updated 17.05.2020. http://psychenet.de/images/20191204__Methodenpapier_psychenet---final.pdf. Accessed 17 May 2020.
 47. Arbeitsgruppe GPGI. Gute Praxis Gesundheitsinformationen [Good practice guidelines for health information]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. 2016;110–111:85–92. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2015.11.005>.
 48. Glaser BG, Strauss AL. Grounded theory. Strategien qualitativer Forschung [Grounded theory. Strategies for qualitative research]. Bern: Huber Verlag; 2008.
 49. Liampittong P. Qualitative data analysis: conceptual and practical considerations. *Health Promot J Austr*. 2009;20(2):133–9. <https://doi.org/10.1071/HE09133>.
 50. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care*. 2007;19(6):349–57. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzm042>.
 51. Ayres L. Qualitative research proposals—part III: sampling and data collection. *J Wound Ostomy Cont Nurs*. 2007;34(3):242–4. <https://doi.org/10.1097/WON.0000270816.99318.3b>.
 52. Dresing T, Pehl TH. Praxisbuch Interview. Transkription & Analyse: Anleitungen und Regelsysteme fur qualitativ Forschende. 6. Auflage [Manual (on) Transcription. Transcription Conventions, Software Guides and Practical Hints for Qualitative Researchers. 6th edition] Marburg: Dr. Dresing und Pehl GmbH. 2015. <http://www.audiotranskription.de/Praxisbuch-Transkription.pdf>. Accessed 17 May 2020.
 53. Mayring P. Qualitative inhaltsanalyse. Grundlagen und techniken [Qualitative content analysis. Background and procedures]. Weinheim, Basel: Beltz; 2015.
 54. Witzel A. Das problemzentrierte interview [the problem-centered interview]. *Qual Soc Res*. 2000;1(1):22.
 55. O'Connor AM, Cranney A. User manual—acceptability. 1996, updated 2002. Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Canada. https://decisionaid.ohri.ca/docs/develop/User_Manuals/UM_Acceptability.pdf. Accessed 7 March 2017.
 56. Metcalfe KA, Poll A, O'Connor A, Gershman S, Armel S, Finch A, Demsky R, Rosen B, Narod SA. Development and testing of a decision aid for breast cancer prevention for women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Clin Genet*. 2007;72:208–17. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00859.x>.
 57. Metcalfe K, Narod S, Poll A, O'Connor A. What are my options for breast cancer prevention? Facts and decision aid for women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. 2006.
 58. Kurian AW, Plevritis SK. Decision tool for women with BRCA mutations. Stanford. 2011, updated 11 Januar 2012. <http://brcatool.stanford.edu/brca.html>. Accessed 19 July 2017.
 59. Mayo Clinic Staff. Preventive (prophylactic) mastectomy: surgery to reduce breast cancer risk. 2016, updated 2 April 2019. <http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/mastectomy/in-depth/prophylactic-mastectomy/art-20047221?pg=1>. Accessed 7 March 2017.
 60. Mayo Clinic Staff. Prophylactic oophorectomy: preventing cancer by surgically removing your ovaries. 2014, updated 15 July 2019. <http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/oophorectomy/in-depth/breast-cancer/art-20047337?pg=1>. Accessed 7 March 2017.
 61. Healthwise Staff. Breast cancer: What should I do if I'm at high risk? 2016, updated 22 August 2019. <http://www.stlukesonline.org/health-services/health-information/healthwise/2015/05/15/14/23/breast-cancer-what-should-i-do-if-im-at-high-risk>. Accessed 7 March 2017.
 62. Cardiff University. OvDex oophorectomy decision explorer. Cardiff, Wales, United Kingdom. 2014. <http://decisionaid.ohri.ca/AZsumm.php?ID=1530>. Accessed 12 Jan 2017.
 63. Witt J. The oophorectomy decision explorer: a decision support intervention to facilitate deliberation and coping efforts in women at increased risk of ovarian cancer [Doctor of Philosophy]. Cardiff, Wales: Cardiff University. 2013. <http://orca.cf.ac.uk/56817/1/2014WITJPhD.pdf>. Accessed 7 Aug 2020.
 64. Hereditary Cancer Clinic, Prince of Wales Hospital, Centre for Genetics Education, NSW Health, Royal North Shore Hospital. Information for women considering preventive mastectomy because of a strong family history of breast cancer Sydney, NSW, Australia. 2012. <http://www.genetics.edu.au/publications-and-resources/booklets-and-pamphlets/information-for-women-considering-preventive-mastectomy-because-of-a-strong-family-history-of-breast-cancer>. Accessed 7 March 2017.
 65. Nicolai K. Qualitative Inhaltsanalyse von Fokusgruppendifkussionen im Rahmen eines Projektes zur,ntwicklung einer Entscheidungshilfe fur Frauen mit einer BRCA1/2-Mutation" Informationsbedarfe krebsgesunder Mutationstragerinnen [Qualitative content analysis of focus group discussions as part of the project "Development of a decision aid to support women with BRCA1/2 mutations"—Information needs of mutation carriers without cancer] [M.Sc.]. Cologne, Germany: University of Cologne; 2018.
 66. Luhnen J, Albrecht M, Muhlhauser I, Steckelberg A. Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation [Guideline evidence-based health information] Hamburg. 2017. <http://www.leitlinie-gesundheitsinformation.de/wp-content/uploads/2017/07/Leitlinie-evidenzbasierte-Gesundheitsinformation.pdf>. Accessed 26 March 2018.
 67. Schnepper MJ. Informationsbedarfe von BRCA1/2-Mutationstragerinnen mit der Diagnose Brustkrebs—Inhaltsanalyse von Fokusgruppen im Rahmen der Entwicklung einer Entscheidungshilfe [Information needs of female BRCA1/2 mutation carriers with the diagnosis of breast cancer - Content analysis of focus groups as part of the development of a decision aid] [M.Sc.]. Cologne, Germany: University of Cologne; 2018.
 68. Lenz M, Buhse S, Kasper J, Kupfer R, Richter T, Muhlhauser I. Decision aids for patients. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(22–23):401–8. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0401>.
 69. Scheibler F, Moreno B. Der praktische Einsatz von Entscheidungshilfen fur Patienten. Reine Informationsvermittlung reicht nicht aus [The practical use of patient decision aids. Pure Information transfer is not enough]. *Klinikarzt*. 2007;36(1):27–31. <https://doi.org/10.1055/s-2007-970172>.
 70. Krassuski L, Kautz-Freimuth S, Vennedey V, Rhiem K, Schmutzler R, Stock S. Entscheidungshilfen zu praventiven Handlungsalternativen fur BRCA1/2-Mutationstragerinnen. Eine systematische bersicht. [Decision aids on preventive options for BRCA1/2 mutation carriers. A systematic

- review.] Accepted for publication in *Geburtshilfe Frauenheilk.* 2021;81(6), currently in press.
71. Rhiem K, Engel C, Graeser M, Zachariae S, Kast K, Kiechle M, et al. The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2012;14(6):R156. <https://doi.org/10.1186/bcr3369>.
 72. Kaufman EM, Peshkin BN, Lawrence WF, Shelby R, Isaacs C, Brown K, et al. Development of an interactive decision aid for female BRCA1/BRCA2 carriers. *J Genet Couns.* 2003;12(2):109–29. <https://doi.org/10.1023/A:1022698112236>.
 73. van Roosmalen MS, Stalmeier PF, Verhoef LC, Hoekstra-Weebers JE, Oosterwijk JC, Hoogerbrugge N, et al. Randomized trial of a shared decision-making intervention consisting of trade-offs and individualized treatment information for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3293–301. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.05.066>.
 74. Centre for Genetics Education, NSW Health. Surgery to reduce the risk of ovarian cancer—information for women at increased risk St Leonards, NSW, Australia. 2017. <http://www.genetics.edu.au/publications-and-resources/booklets-and-pamphlets/SurgeryToReduceTheRiskOfOvarianCancer.pdf>. Accessed 7 August 2020.
 75. Healthwise Staff. Ovarian cancer: Should I have my ovaries removed to prevent ovarian cancer? 2020. <http://www.healthwise.net/ohridecisionaid/Print/PrintTableOfContents.aspx?docId=zx3060§ionId=zx3688>. Accessed 5 Aug 2020.
 76. Harmsen MG, Steenbeek MP, Hoogerbrugge N, et al. A patient decision aid for risk-reducing surgery in premenopausal BRCA1/2 mutation carriers. *Dev Process Pilot Test Health Expect.* 2018;21:659–67. <https://doi.org/10.1111/hex.12661>.
 77. Culver JO, MacDonald DJ, Thornton AA, Sand SR, Grant M, Bowen DJ, et al. Development and evaluation of a decision aid for BRCA carriers with breast cancer. *J Genet Couns.* 2011;20(3):294–307. <https://doi.org/10.1007/s10897-011-9350-4>.
 78. Bieber C, Gschwendtner K, Müller N, Eich W. Partizipative entscheidungsfindung (PEF)—patient und arzt als team [Shared decision making (SDM)—patient and physician as a team]. *Psychother Psych Med.* 2016;66:195–207. <https://doi.org/10.1055/s-0042-105277>.
 79. Nickel S, Haack M, von dem Knesebeck O, Dierks ML, Seidel G, Werner S, et al. Teilnahme an Selbsthilfegruppen: Wirkungen auf Selbstmanagement und Wissenserwerb [Participation in self-help groups: impact on self-management and knowledge]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2019;62(1):10–6. <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2850-8>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



4. Diskussion

4.1. Diskussion

In dieser Arbeit werden Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen hinsichtlich ihres Nutzens, Aufbaus, Inhalts und ihrer Qualität untersucht (Publikationen 1 und 2). In einem weiteren Schritt werden die dabei gefundenen Ergebnisse praktisch angewandt (Publikation 3) und zwei Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen in Deutschland in einem strukturierten Prozess entwickelt.

Die Veröffentlichung "*Effectiveness of decision aids for female BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a systematic review*" untersucht, welchen Nutzen Entscheidungshilfen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen haben. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in sechs elektronischen Datenbanken durchgeführt. Die identifizierten Studien wurden qualitativ bewertet (Cochrane Collaboration`s risk of bias tool, ROBINS-I), die in den Studien dargestellten Ergebnisse hinsichtlich vier verschiedener Aspekte untersucht (Entscheidungsfindungsprozess, Information, Wahl der Präventionsoption, Gesundheit).

Die qualitative Analyse ergab eine hohe Anfälligkeit für Verzerrungen bei fast allen Studien, insbesondere wurden Mängel im Bereich der Verblindung aufgedeckt. Die Ergebnisbewertung zeigte, dass Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen insbesondere einen Nutzen haben, wenn es um den Entscheidungsfindungsprozess geht. Ihr Einsatz führt zu weniger Entscheidungskonflikten, einer höheren Entscheidungszufriedenheit und – bei initial Unentschlossenen – zu einer höheren Wahrscheinlichkeit, zu einer Entscheidung zu gelangen. Bei den anderen Aspekten zeigen sich hingegen keine oder nur marginale Vorteile der Entscheidungshilfen im Vergleich zur üblichen Versorgung. So werden durch sie weder eine bessere Risikobewertung noch mehr Wissen erreicht. Bezüglich der Wahl der Präventionsoption zeigte eine Studie, dass Entscheidungshilfen dazu führen, dass sich *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen wahrscheinlich eher für eine bilaterale Mastektomie entscheiden und dies zu einem späteren Zeitpunkt tun. Bezüglich der Gesundheitsaspekte ergeben sich Hinweise darauf, dass Entscheidungshilfen im zeitlichen Verlauf zunächst zu mehr und dann zu weniger Disstress führen.

Die Publikation „Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen: eine systematische Übersicht“ untersucht, welche formale Struktur, medizinischen Inhalt und Qualität Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen haben. Hierzu wurden eine systematische Literaturrecherche in fünf elektronischen Datenbanken sowie eine Handsuche durchgeführt. Die formale Struktur und die medizinischen Inhalte der identifizierten Entscheidungshilfen wurden deskriptiv ausgewertet, zudem wurden die medizinischen Inhalte mit den aktuellen Empfehlungen deutscher Leitlinien verglichen. Die qualitative Bewertung erfolgte mithilfe des International Patient Decision Aids Standards instruments (IPDASi v4.0).

Mit Blick auf die formalen Kriterien der eingeschlossenen Entscheidungshilfen zeigen sich einige Trends. Die Entscheidungshilfen wurden zur deutlich überwiegenden Mehrheit im englischsprachigen Raum veröffentlicht, sie sind größtenteils web-basiert oder online abrufbar und die Zahl der Veröffentlichungen hat in den vergangenen fünf Jahren deutlich zugenommen. Eine deutschsprachige Entscheidungshilfe wurde nicht identifiziert. Inhaltlich ergibt sich bei den Entscheidungshilfen ein heterogenes Bild, sie variieren sowohl im Fokus (Fokus auf Brustkrebs-Prävention, Eierstockkrebs-Prävention oder beidem) als auch in den beschriebenen Optionen und der Detailliertheit der Angaben. Keine der bestehenden Entscheidungshilfen entspricht inhaltlich komplett den medizinischen Empfehlungen in deutschen S2- und S3-Leitlinien. Auch qualitativ unterscheiden sich die analysierten Entscheidungshilfen sehr stark: Über ein Drittel erreichen die grundlegenden Qualifizierungskriterien (u.a. Angabe verfügbarer Entscheidungsoptionen, Vor- und Nachteile) nicht und können somit laut IPDAS nicht als Entscheidungshilfe definiert werden, wenige erhalten in allen IPDASi v4.0-Bewertungsdimensionen hohe Punktzahlen.

Die Veröffentlichung „Development of decision aids for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers in Germany to support preference-sensitive decision-making“ stellt den strukturierten Entwicklungsprozess von zwei Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen für den deutschen Raum vor. Der aus sechs Schritten bestehende Prozess basiert auf den Empfehlungen der IPDAS-Collaboration. Er umfasst eine systematische Literaturrecherche, eine inhaltliche Recherche zu den Themen Brust- und Eierstockkrebs u.a. in deutschen S2- und S3-Leitlinien, die Entwicklung eines Prototyps, die Bewertung des Prototyps durch

Zielgruppen im Rahmen von Fokusgruppengesprächen sowie durch internes klinisches Fachpersonal, die Validierung des überarbeiteten Prototyps (alpha-Version) durch externe Experten und die Nutzertestung der überarbeiteten alpha-Version durch Zielgruppen.

Es zeigte sich, dass aufgrund unterschiedlicher Risikoprofile und Gesundheitssituationen zwei zielgruppenspezifische Entscheidungshilfen benötigt werden: eine für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen ohne Krebserkrankung in der Vorgeschichte (Entscheidungshilfe A), eine für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen mit unilateralem Brustkrebs in der Vorgeschichte (Entscheidungshilfe B). Die entwickelten Prototypen der beiden Entscheidungshilfen wurden von den Zielgruppen positiv bewertet, für die Entscheidungshilfe A wurden jedoch mehr Informationen zu den Themen risikoreduzierende Operationen der Brustdrüse und der Adnexe sowie psychologische Aspekte gefordert, für die Entscheidungshilfe B wurden insbesondere mehr Informationen zur unilateralen Brustkrebserkrankung gewünscht. In der Nutzertestung der überarbeiteten alpha-Versionen durch die Zielgruppen wurden die Entscheidungshilfen positiv bewertet.

Aus den Ergebnissen der drei hier vorgestellten Publikationen lassen sich fünf Schlussfolgerungen ziehen.

1) Nutzen: Ein Überblick über den Nutzen von medizinischen Entscheidungshilfen im Allgemeinen wurde bereits in anderen Arbeiten gegeben, etwa in der aktuellen Review der Cochrane Collaboration⁵⁰ oder der Publikation zu krebsbezogenen Entscheidungshilfen von Herrmann und Kollegen⁶¹. Eine Besonderheit dieser Arbeit ist der Fokus auf *eine* Entscheidung – die der präventiven Handlungsalternativen – und *eine* Gruppe an Ratsuchenden – Frauen mit einer *BRCA1/2*-Mutation. Durch diesen Fokus sind die Aussagen, die zum Nutzen der Entscheidungshilfen getroffen werden können, deutlich spezifischer. Diese Arbeit zeigt, dass Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen einen Nutzen haben und dass dieser Nutzen vor allem in der Verbesserung des Entscheidungsfindungsprozesses liegt.

2) Form: International existieren bereits mehrere Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen. Der Großteil dieser Entscheidungshilfen ist in englischer Sprache verfasst, eine Entscheidungshilfe in deutscher Sprache existierte vor dieser Arbeit nicht. Nur ein geringer Teil der

deutschen Bevölkerung verfügt nach Selbsteinschätzung über sehr gute Englischkenntnisse⁶². Die vorhandenen Entscheidungshilfen waren deshalb nicht für den Einsatz in Deutschland geeignet. Die international bereits existierenden Entscheidungshilfen haben verschiedene Formate, viele sind web-basiert oder online abrufbar. Dadurch können sie leichter individualisiert und aktualisiert werden. Diese Arbeit zeigt, dass Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen in Deutschland in deutscher Sprache verfasst sein sollten und dass eine Bereitstellung der Entscheidungshilfe in verschiedenen Formaten (z.B. Druck- und digitales Format) empfehlenswert ist.

3) Inhalt: Da sich *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen sowohl mit dem Risiko für Brustkrebs als auch für Eierstockkrebs auseinandersetzen müssen, sollte eine Entscheidungshilfe idealerweise die Prävention beider Krankheitsentitäten ansprechen. Dies ist jedoch nur bei wenigen der international bereits existierenden Entscheidungshilfen der Fall. Inhaltlich stimmen alle existierenden Entscheidungshilfen nicht mit den Empfehlungen in deutschen S2- und S3-Leitlinien überein. Eine deutsche Entscheidungshilfe kann aus diesen Gründen nicht etwa durch die Übersetzung einer fremdsprachigen Entscheidungshilfe erstellt werden. Diese Arbeit zeigt, dass Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen in Deutschland notwendig sind, die sich mit Brust- und Eierstockkrebsprävention auseinandersetzen und die sich an deutschen Leitlinien orientieren.

4) Qualität: Von den international vorhandenen Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen erreichen nur wenige eine hohe Qualität. Über ein Drittel erreichen sogar die grundlegenden Qualifikationskriterien nicht und werden somit fälschlicherweise als Entscheidungshilfe deklariert. Die Entscheidungshilfe von Metcalfe et al.⁶³, die qualitativ am hochwertigsten ist, wurde mithilfe der Qualitätskriterien der IPDAS-Collaboration entwickelt. Diese Arbeit zeigt, dass bei der Entwicklung von Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen in Deutschland eine Orientierung des Entwicklungsprozesses an den Qualitätskriterien der IPDAS-Collaboration maßgeblich ist.

5) Zielgruppe: Bei einigen der international bereits vorhandenen Entscheidungshilfen fehlt eine klare Definition der Zielgruppe. Sowohl die Literaturrecherche als auch Fokusgruppengespräche mit Ratsuchenden haben jedoch gezeigt, dass *BRCA1/2*-

Mutationsträgerinnen ohne Krebs und *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen mit unilateralem Brustkrebs in der Vorgeschichte unterschiedliche Informations- und Unterstützungsbedürfnisse haben. Diese Arbeit zeigt, dass Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen in Deutschland notwendig sind, die zielgruppenspezifisch sind und somit unterschiedliche Risikoprofile und Gesundheitssituationen berücksichtigen.

4.2. Zusammenfassung und Ausblick

Diese Arbeit ist die erste strukturierte, systematische Übersicht zu Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen. Es ergeben sich folgende Implikationen für die Praxis: *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen sollten in Beratungsstellen mit Entscheidungshilfen versorgt werden, da diese einen Nutzen haben und die Ratsuchenden so vor Fehlinformationen durch qualitativ schlechte Entscheidungsinstrumente geschützt werden. Entscheidungshilfen, die in Deutschland eingesetzt werden, sollten in deutscher Sprache verfasst und in unterschiedlichen Formaten verfügbar sein, sich mit Brust- und Eierstockkrebsprävention auseinandersetzen, sich an deutschen Leitlinien und an den Qualitätskriterien der IPDAS-Collaboration orientieren sowie eine genaue Zielgruppe definieren. Zwei Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen in Deutschland wurden in Zusammenhang mit dieser Arbeit entwickelt und werden zurzeit klinisch geprüft (DRKS00015823) ⁶⁴. Die oben genannten Empfehlungen zu Aufbau und Entwicklung wurden bei ihnen umgesetzt.

In einem weiteren Projekt des IGKE wurden in Kooperation mit dem *BRCA*-Netzwerk e.V. Fokusgruppen-Gespräche durchgeführt. Die Interviews, die von der Autorin dieser Arbeit realisiert wurden und an denen *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen in vier Zweigstellen des Netzwerks in Nordrhein-Westfalen teilgenommen haben, befinden sich im Auswertungsprozess. Ziel des Projektes ist es, aus der Perspektive einer ausgewählten Gruppe zu eruieren, welche Informations- und Unterstützungsbedürfnisse Frauen mit einer *BRCA1/2*-Mutation in Deutschland haben. Neue Erkenntnisse zu den Bedürfnissen sollen an Akteure im Gesundheitssystem weitergegeben werden und so das Beratungs- und Hilfsangebot für Frauen mit einer *BRCA1/2*-Mutation verbessern. Dies umfasst auch die mögliche Aktualisierung der deutschsprachigen Entscheidungshilfen zu präventiven

Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen nach ihrer Implementierung.

Ist die Implementierung der Entscheidungshilfen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen in Deutschland erfolgreich, könnte ihr Entwicklungsprozess als Blaupause für andere medizinische Entscheidungshilfen in Deutschland dienen.

5. Literaturverzeichnis

1. Grill S, Kiechle M. Relevante Genmutationen bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2015; **75**(07): 664-7.
2. Meindl A, Rhiem K, Engel C, et al. Klinik und Genetik des familiären Brust- und Eierstockkrebses. *Med Genet* 2013; **25**(2): 259-77.
3. Rhiem K, Bucker-Nott HJ, Hellmich M, et al. Benchmarking of a checklist for the identification of familial risk for breast and ovarian cancers in a prospective cohort. *The breast journal* 2019; **25**(3): 455-60.
4. Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, et al. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *Journal of medical genetics* 2016; **53**(7): 465-71.
5. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; **33**(21): 2345-52.
6. Waha A, Versmold B, Kast K, et al. Konsensusempfehlung des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs zum Umgang mit Ergebnissen der Multigenanalyse. *TumorDiagnostik & Therapie* 2018; **39**(03): 187-93.
7. Loveday C, Turnbull C, Ruark E, et al. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nature genetics* 2012; **44**(5): 475-6; author reply 6.
8. Song H, Dicks E, Ramus SJ, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; **33**(26): 2901-7.
9. Dorling L, Carvalho S, Allen J, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *The New England journal of medicine* 2021; **384**(5): 428-39.
10. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science (New York, NY)* 1990; **250**(4988): 1684-9.
11. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science (New York, NY)* 1994; **266**(5182): 66-71.
12. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science (New York, NY)* 1994; **265**(5181): 2088-90.

13. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; **378**(6559): 789-92.
14. Boulton SJ. Cellular functions of the BRCA tumour-suppressor proteins. *Biochemical Society transactions* 2006; **34**(5): 633-45.
15. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nature reviews Cancer* 2004; **4**(9): 665-76.
16. Chial H. Tumor Suppressor (TS) Genes and the Two-Hit Hypothesis. *Nature Education* 2008; **1**(1): 177.
17. Knudson AG. Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nature reviews Cancer* 2001; **1**(2): 157-62.
18. Collins N, McManus R, Wooster R, et al. Consistent loss of the wild type allele in breast cancers from a family linked to the BRCA2 gene on chromosome 13q12-13. *Oncogene* 1995; **10**(8): 1673-5.
19. Gudmundsson J, Johannsdottir G, Bergthorsson JT, et al. Different tumor types from BRCA2 carriers show wild-type chromosome deletions on 13q12-q13. *Cancer research* 1995; **55**(21): 4830-2.
20. Chan KYK, Ozçelik H, Cheung ANY, Ngan HYS, Khoo U-S. Epigenetic Factors Controlling the BRCA1 and BRCA2 Genes in Sporadic Ovarian Cancer. *Cancer research* 2002; **62**(14): 4151-6.
21. Osorio A, de la Hoya M, Rodríguez-López R, et al. Loss of heterozygosity analysis at the BRCA loci in tumor samples from patients with familial breast cancer. *International journal of cancer* 2002; **99**(2): 305-9.
22. Neuhausen SL, Marshall CJ. Loss of heterozygosity in familial tumors from three BRCA1-linked kindreds. *Cancer research* 1994; **54**(23): 6069-72.
23. King TA, Li W, Brogi E, et al. Heterogenic loss of the wild-type BRCA allele in human breast tumorigenesis. *Annals of surgical oncology* 2007; **14**(9): 2510-8.
24. Collins N, Wooster R, Stratton MR. Absence of methylation of CpG dinucleotides within the promoter of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 in normal tissues and in breast and ovarian cancers. *British journal of cancer* 1997; **76**(9): 1150-6.
25. University of Utah. BRCA2 Database. Arlington (UT): Arup Laboratories. https://arup.utah.edu/database/BRCA/Home/BRCA2_landing.php (Zuletzt abgerufen am 19.01.2021)

26. University of Utah. BRCA1 Database. Salt Lake City (UT): Arup Laboratories. https://arup.utah.edu/database/BRCA/Home/BRCA1_landing.php (Zuletzt abgerufen am 12.11.2008)
27. Balmana J, Diez O, Castiglione M, Esmo Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO clinical recommendations. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2009; **20 Suppl 4**: 19-20.
28. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Annals of internal medicine* 2014; **160**(4): 271-81.
29. Peto J, Collins N, Barfoot R, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; **91**(11): 943-9.
30. Antoniou AC, Pharoah PDP, McMullan G, et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *British journal of cancer* 2002; **86**: 76.
31. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Jama* 2017; **317**(23): 2402-16.
32. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3, AWMF-Registernummer: 032-045OL. Berlin: Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/ (Zuletzt abgerufen am 19.01.2021)
33. Bick U, Engel C, Krug B, et al. High-risk breast cancer surveillance with MRI: 10-year experience from the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Breast cancer research and treatment* 2019; **175**(1): 217-28.
34. AGO Breast Committee. Guidelines Breast Version 2020.1D. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Optionen der primären Prävention: Brustkrebsrisiko und Prävention. Taufkirchen: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische

- Onkologie e.V. (AGO). http://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_DE/2020D%2002_Brustkrebsrisiko%20und%20Praevention.pdf (Zuletzt abgerufen am 19.01.2021)
35. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0, AWMF-Registernummer: 032/035OL. Berlin: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe. . <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/> (Zuletzt abgerufen am 19.01.2021)
36. National Institute for Health and Care Excellence. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. London: National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164> (Zuletzt abgerufen am 19.01.2021)
37. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2016; **27**(suppl 5): 103-10.
38. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Berliner Forum 2019 – Maßnahmen für eine patientenzentrierte Versorgung. Bochum/Bayreuth: Informationsdienst Wissenschaft e.V. <https://idw-online.de/de/news713912> (Zuletzt abgerufen am 24.09.2021)
39. Balint E. The possibilities of patient-centered medicine. *J R Coll Gen Pract* 1969; **17**(82): 269-76.
40. Institute of Medicine. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. 1st ed. Washington, DC: The National Academies Press; 2001.
41. Davis K, Schoenbaum SC, Audet A-M. A 2020 vision of patient-centered primary care. *Journal of general internal medicine* 2005; **20**(10): 953-7.
42. Klemperer D. Arzt-Patient-Beziehung: Entscheidung über Therapie muss gemeinsam getroffen werden. *Dtsch Arztebl* 2003; **12**: 753–5.
43. Emanuel EJ, Emanuel LL. Four Models of the Physician-Patient Relationship. *Jama* 1992; **267**(16): 2221-6.

44. Makoul G, Clayman ML. An integrative model of shared decision making in medical encounters. *Patient Educ Couns* 2006; **60**(3): 301-12.
45. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: What does it mean? (or it takes at least two to tango). *Social science & medicine* 1997; **44**(5): 681-92.
46. Gattellari M, Butow PN, Tattersall MHN. Sharing decisions in cancer care. *Social science & medicine* 2001; **52**(12): 1865-78.
47. Hack TF, Degner LF, Watson P, Sinha L. Do patients benefit from participating in medical decision making? Longitudinal follow-up of women with breast cancer. *Psycho-oncology* 2006; **15**(1): 9-19.
48. Coulter A, Ellins J. Effectiveness of strategies for informing, educating, and involving patients. *BMJ (Clinical research ed)* 2007; **335**(7609): 24-7.
49. Shepherd HL, Tattersall MHN, Butow PN. The context influences doctors' support of shared decision-making in cancer care. *British journal of cancer* 2007; **97**(1): 6-13.
50. Stacey D, Legare F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017; **4**(4): CD001431.
51. International Patient Decision Aid Standards Collaboration. What are patient decision aids? 2017. ipdas.ohri.ca/what.html.
52. OHRI. Decision Coaching. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute. <https://decisionaid.ohri.ca/coaching.html> (Zuletzt abgerufen am 19.01.2021)
53. Krassuski L, Vennedey V, Stock S, Kautz-Freimuth S. Effectiveness of decision aids for female BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a systematic review. *BMC medical informatics and decision making* 2019; **19**(1): 154.
54. O'Connor AM. Validation of a decisional conflict scale. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making* 1995; **15**(1): 25-30.
55. O'Connor AM. User Manual – Decisional Conflict Scale. 2010. decisionaid.ohri.ca/docs/develop/User_Manuals/UM_Decisional_Conflict.pdf.
56. Brehaut JC, O'Connor AM, Wood TJ, et al. Validation of a decision regret scale. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making* 2003; **23**(4): 281-92.

57. Gattellari M, Ward JE. Will men attribute fault to their GP for adverse effects arising from controversial screening tests? An Australian study using scenarios about PSA screening. *Journal of medical screening* 2004; **11**(4): 165-9.
58. Rini C, O'Neill SC, Valdimarsdottir H, et al. Cognitive and emotional factors predicting decisional conflict among high-risk breast cancer survivors who receive uninformative BRCA1/2 results. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 2009; **28**(5): 569-78.
59. Bundesgesetzblatt. Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten. Köln: Bundesanzeiger Verlag GmbH.
https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=/*%5B@attr_id%27bgbl113s0277.pdf%27%5D#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl113s0277.pdf%27%5D_1595843636263 (Zuletzt abgerufen am 19.01.2021)
60. Bundesministerium für Gesundheit. Ziele des Nationalen Krebsplans. Handlungsfeld 4. Berlin/Bonn: Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Referat L7 "Presse" www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/handlungsfelder/ziele-des-nationalen-krebsplans.html#c3379 (Zuletzt abgerufen am 19.01.2021)
61. Herrmann A, Mansfield E, Hall AE, Sanson-Fisher R, Zdenkowski N. Wilfully out of sight? A literature review on the effectiveness of cancer-related decision aids and implementation strategies. *BMC medical informatics and decision making* 2016; **16**: 36.
62. IfD Allensbach. Bevölkerung in Deutschland nach Einschätzung der eigenen Englischkenntnissen nach Altersgruppen im Jahr 2020 (in Millionen) [Graph]. Hamburg: Statista GmbH.
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/804868/umfrage/einschaetzung-zu-eigenen-englischkenntnissen-nach-alter/> (Zuletzt abgerufen am 30.09.2021)
63. Metcalfe KA, Poll A, O'Connor A, et al. Development and testing of a decision aid for breast cancer prevention for women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Clinical genetics* 2007; **72**(3): 208-17.
64. Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. Entwicklung einer Entscheidungshilfe zur Präventionsplanung für BRCA1/2-Mutationsträgerinnen. Köln: Universitätsklinikum Köln (AöR). https://familiaerer-brust-und-eierstockkrebs.uk-koeln.de/forschung/klinische-studien/details/studienregister/eh-brca-lzg-studie---brca-mutation/?no_cache=1 (Zuletzt abgerufen am 06.10.2021)

6. Anhänge

6.1. Abbildungsverzeichnis

Einleitung

Abb. 1: Kriterien für einen genetischen Test, die 1996 vom GC-HBOC implementiert wurden ³

Effectiveness of decision aids for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a systematic review

Abb. 1: Flow chart of search strategy and study selection, according to the PRISMA guidelines

Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen: eine systematische Übersicht

Abb. 1: Fließschema der Suchergebnisse in Anlehnung an die PRISMA-Leitlinien [24]

Development of decision aids for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers in Germany to support preference-sensitive decision-making

Abb. 1: Six-step work process for the development of the DAs for women with *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *BRCA1/2* BReast CAncer gene 1 and 2, DAs decision aids, *GC-HBOC* German consortium of hereditary breast and ovarian cancer

Abb. 2: Results of the systematic literature review to identify available DAs for women with *BRCA1/2* mutations based on the PRISMA statement [42]; as of 6 December 2016. DAs: decision aids; Search strategy: (*BRCA1* OR *BRCA2* OR *BRCA1/2* OR *BRCA*) AND (decision making OR decision aid OR decision support tool OR decision support technique OR decision support techniques)

6.2. Tabellenverzeichnis

Effectiveness of decision aids for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a systematic review

- Tab. 1: Characteristics of included studies
- Tab. 2: Quality analysis of RCT according to the Cochrane Collaboration's risk of bias tool [20]
- Tab. 3: Outcomes, instruments used, and effects of decisions aids evaluated in the included RCT
- Tab. 4: Outcomes, instruments used, and effects of decisions aids evaluated in the included one-group pretest-posttest design study

Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen: eine systematische Übersicht

- Tab. 1: Präventions-Strategien für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen in Deutschland
- Tab. 2: Basisdaten der Entscheidungshilfen
- Tab. 3: Inhalt der Entscheidungshilfen: Handlungsalternativen zur Brustkrebs-Prävention
- Tab. 4: Inhalt der Entscheidungshilfen: Handlungsalternativen zur Eierstockkrebs-Prävention
- Tab. 5: Inhalt der Entscheidungshilfen: Informationen, Instrumente zur Unterstützung der Entscheidungsfindung
- Tab. 6: Qualität der Entscheidungshilfen nach den IPDASi v4.0-Kriterien [64]

Development of decision aids for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers in Germany to support preference-sensitive decision-making

- Tab. 1: Defined requirements for the DA
- Tab. 2: Basic structural elements in the identified DAs
- Tab. 3: Basic medical contents of the identified DAs

Tab. 4: Structure and medical content of the DA for previvors with *BRCA1/2* mutations following incorporation of the results of the focus group discussions (DA A)

Tab. 5: Structure and medical content of the DA for survivors with *BRCA1/2* mutations following incorporation of the results of the focus group discussions (DA B)

6.3. Anhänge “Effectiveness of decision aids for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a systematic review”

6.3.1. Full search strategy for each database

Database: MEDLINE

Date of Search: 05.02.2019

Search Strategy:

-
- 1 brca/ (4464)
 - 2 brca1/ (15445)
 - 3 brca2/ (9819)
 - 4 brca1/2/ (2763)
 - 5 1 or 2 or 3 or 4/ (18742)
 - 6 decision making/ (286633)
 - 7 decision aid/ (85775)
 - 8 decision support tool/ (9475)
 - 9 6 or 7 or 8/ (359600)
 - 10 5 and 9/ (671)

Translations:

| | |
|-------|---|
| brca1 | "genes, brca1"[MeSH Terms] OR ("genes"[All Fields] AND "brca1"[All Fields]) OR "brca1 genes"[All Fields] OR "brca1"[All Fields] |
| brca2 | "genes, brca2"[MeSH Terms] OR ("genes"[All Fields] AND "brca2"[All Fields]) OR "brca2 genes"[All Fields] OR "brca2"[All Fields] |

| | |
|-----------------|---|
| Decision aid | "decision support techniques"[MeSH Terms] OR ("decision"[All Fields] AND "support"[All Fields] AND "techniques"[All Fields]) OR "decision support techniques"[All Fields] OR ("decision"[All Fields] AND "aid"[All Fields]) OR "decision aid"[All Fields] |
| Decision making | "decision making"[MeSH Terms] OR ("decision"[All Fields] AND "making"[All Fields]) OR "decision making"[All Fields] |
| Decision | "Decision (Wash D C)"[Journal] OR "decision"[All Fields] |

Database: ERIC

Date of Search: 05.02.2019

Search Strategy:

-
- 1 brca/ (8)
 - 2 brca1/ (5)
 - 3 brca2/ (3)
 - 4 brca1/2/ (3)
 - 5 1 or 2 or 3 or 4/ (8)
 - 6 "decision making"/ (54271)
 - 7 "decision aid"/ (178)
 - 8 "decision support techniques"/ (2)
 - 9 "decision support tool"/ (34)
 - 10 6 or 7 or 8 or 9/ (54359)
 - 11 5 and 10/ (2)

Database: EMBASE

Date of Search: 05.02.2019

Sources: EMBASE

Search Strategy:

- 1 "brca"/ (8469)
- 2 "brca1"/ (24290)
- 3 "brca2"/ (16006)
- 4 "brca1/2"/ (4886)
- 5 1 or 2 or 3 or 4/ (30682)
- 6 "decision making"/ (288019)
- 7 "decision aid"/ (1931)
- 8 "decision support techniques"/ (466)
- 9 "decision support tool"/ (1366)
- 10 6 or 7 or 8 or 9/ (289712)
- 11 5 and 10/ (1129)

Database: PsycINFO

Date of Search: 05.02.2019

Search Mode: Boolean/Phrase

Search Strategy:

- 1 brca/ (216)
- 2 brca1/ (347)
- 3 brca2/ (277)
- 4 brca1/2/ (200)
- 5 1 or 2 or 3 or 4/ (527)
- 6 "decision making"/ (121735)
- 7 "decision aid"/ (667)
- 8 "decision support techniques"/ (1292)
- 9 "decision support tool"/ (251)
- 10 6 or 7 or 8 or 9/ (122402)
- 11 5 and 10/ (139)

Database: Cochrane Library

Date of Search: 05.02.2019

Search Mode: All text

Search Limits: Search word variations

Search Strategy:

-
- 1 "BRCA"/ (348)
 - 2 "BRCA1"/ (518)
 - 3 "BRCA2"/ (321)
 - 4 "BRCA1/2"/ (239)
 - 5 1 or 2 or 3 or 4/ (717)
 - 6 "decision making"/ (11048)
 - 7 "decision aid"/ (930)
 - 8 "decision support techniques"/ (743)
 - 9 "decision support tool"/ (274)
 - 10 6 or 7 or 8 or 9/ (11809)
 - 11 5 and 10/ (59)

Database: CINAHL

Date of Search: 05.02.2019

Search Mode: Boolean/Phrase

Limits: Exclude MEDLINE Records

Search Strategy:

-
- 1 brca/ (878)
 - 2 brca1/ (325)
 - 3 brca2/ (244)
 - 4 brca1/2/ (175)
 - 5 1 or 2 or 3 or 4/ (1131)
 - 6 "decision making"/ (49203)
 - 7 "decision aid"/ (267)
 - 8 "decision support techniques"/ (859)
 - 9 "decision support tool"/ (151)
 - 10 6 or 7 or 8 or 9/ (49821)
 - 11 5 and 10/ (93)

6.3.2. Quality of randomized controlled trials / Rationale

ARMSTRONG 2005 [18]

| Bias | Author's judgement | Support for judgement |
|---|--------------------|---|
| Random sequence generation (selection bias) | + | Page 9322, Random assignment and Blinding: "Random assignment was conducted using sequential sealed envelopes containing randomly generated group assignments." |
| Allocation concealment (selection bias) | + | Page 9322, Random assignment and Blinding: "Random assignment was conducted using sequential sealed envelopes containing randomly generated group assignments. These envelopes were kept by the study statistician. At the time a patient agreed to participate, the statistician was contacted, the next envelope was opened, and the randomization code was assigned" |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | (-) ² | Page 9322, Random assignment and Blinding: "Because of the nature of the intervention, the research coordinator who generated and administered the DSS for each participant was not blinded to group assignment. However, the participants, other study investigators, and the interviewer who conducted the outcome assessment were blinded." |
| Blinding of outcome assessment (detection bias) | + | Page 9322, Random assignment and Blinding: "Because of the nature of the intervention, the research coordinator who generated and administered the DSS for each participant was not blinded to group assignment. However, the participants, other study investigators, and the interviewer who conducted the outcome assessment were blinded." |
| Incomplete outcome data (attrition bias) | ? | Page 9323, Results: "Thirty-two women were enrolled onto the trial, and 27 women completed follow-up (13 women in the DSS arm and 14 women in the control arm)." The overall drop out rate is low, but the numbers are not provided for each outcome. The reasons for the drop out are mentioned and are not related to the outcome. |
| Selective reporting (reporting bias) | + | All pre-specified outcomes are reported in the results section (Page 9323) in the pre-specified way. |
| Other bias | + | No evidence for other sources of bias. |
| RISK OF BIAS | Unclear | |

² Patients and outcome assessors blinded, staff not blinded

DSS: Decision support system

SCHWARTZ 2009 [19]

| Bias | Author's judgement | Support for judgement |
|---|--------------------|---|
| Random sequence generation (selection bias) | + | Page 4, Procedure: "At the conclusion of this interview, eligible participants provided verbal consent and were randomized via computer-generated random number in a 1:1 ratio to either the Usual Care (UC; N=114) or Usual Care plus Decision Aid (DA; N=100) arm." |
| Allocation concealment (selection bias) | ? | Not mentioned. |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | (-) ³ | Page 4, Procedure: "Participants in the UC arm received no further intervention. Participants in the DA arm were mailed the CD-ROM via priority mail. We recontacted participants at 1-, 6-, and 12-months post-randomization for follow-up telephone interviews." Blinding of personnel not mentioned. |
| Blinding of outcome assessment (detection bias) | (-) ¹ | Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) with unblinded patients. |
| Incomplete outcome data (attrition bias) | ? | The drop out numbers are not provided for each individual outcome. The graphs are unclear. |
| Selective reporting (reporting bias) | + | All pre-specified outcomes are reported in the results section (Page 6) in the pre-specified way. |
| Other bias | + | No evidence for other sources of bias. |
| RISK OF BIAS | High | |

¹ Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) with unblinded patients

³ patients not blinded, blinding of staff not or not completely mentioned

DA: Decision aid; UC: Usual care; CD-ROM: Compact Disc Read-Only Memory

HOOKER 2011 [20]

| Bias | Author's judgement | Support for judgement |
|---|--------------------|---|
| Random sequence generation (selection bias) | + | Page 4, Procedure: After completing this interview, eligible participants provided verbal consent for participation in the randomized control trial and were randomized by the research assistant in a 1:1 ratio to either the UC (N=114) or usual care plus DA (DA; N=100) arm. Randomization sequences were generated for each research site in blocks of four using the SAS software package, and research assistants were kept blind to the randomization sequences until the interventions were assigned. |
| Allocation concealment (selection bias) | ? | Not mentioned. |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | (-) ³ | Page 4, Procedure: "Randomization sequences were generated for each research site in blocks of four using the SAS software package, and research assistants were kept blind to the randomization sequences until the interventions were assigned." / "Participants assigned to the UC arm received no further intervention while participants in the DA arm were mailed the CD-ROM-based interactive DA via priority mail. We completed follow-up telephone interviews with all participants at 1-, 6- and 12-months post-randomization." |
| Blinding of outcome assessment (detection bias) | (-) ¹ | Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) with unblinded patients. |
| Incomplete outcome data (attrition bias) | ? | The drop out numbers are not provided for each individual outcome. |
| Selective reporting (reporting bias) | + | Pre-specified outcome "management decision" is missing in the results section (Pages 6, 7). Explanation is mentioned in the Discussion, page 8: "There were a relatively small number of women who obtained risk-reducing mastectomy during the study. Thus, we were underpowered to examine actual decision making outcomes." |
| Other bias | + | No evidence for other sources of bias. |
| RISK OF BIAS | High | |

¹ Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) with unblinded patients

³ patients not blinded, blinding of staff not or not completely mentioned

DA: Decision aid; UC: Usual care; CD-ROM: Compact Disc Read-Only Memory

METCALFE 2017 [21]

| Bias | Author's judgement | Support for judgement |
|---|--------------------|--|
| Random sequence generation (selection bias) | + | Page 2, Design and procedure: "If all eligibility criteria were met, then the women were randomized centrally with a secure Web-based randomization service (http://www.randomize.net)." |
| Allocation concealment (selection bias) | ? | Not mentioned. |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | - | Page 2, Design and procedure: "A follow-up telephone call with the study coordinator took place 4 weeks after randomization to ensure that the DA had been received." Patient blinding stopped when they were called and asked about the DA. The staff can not be blinded when they ask about the DA. |
| Blinding of outcome assessment (detection bias) | (-) ^{1,4} | Page 2, Design and Procedure: "A research assistant blinded to group allocation telephoned all study participants at 3, 6, and 12 months postrandomization to determine trial outcomes." It is likely that the blinding of the staff has been broken during the telephone interview, since the patients knew whether they received the DA or not and might have mentioned this during the phone call. Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) with unblinded patients. |
| Incomplete outcome data (attrition bias) | ? | The drop out numbers are not provided for each individual outcome. |
| Selective reporting (reporting bias) | + | All pre-specified outcomes are reported in the results section (Pages 3, 4, 5) in the pre-specified way. |
| Other bias | + | No evidence for other sources of bias. |
| RISK OF BIAS | High | |

¹ Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) with unblinded patients

⁴ Research assistant blinded but likely that blinding has been broken

DA: Decision aid

6.3.3. Quality of pretest-posttest study / Rationale

METCALFE 2007 [23]

| Bias | Author's judgement | Support for judgement |
|---|--------------------|--|
| Bias due to confounding | Serious | The inclusion criteria are mentioned, but important baseline characteristics of the participants such as age or family planning are not reported . |
| Bias in selection of participants into the study | Low | No evidence for changes in selection of participants after the start of the intervention. Start of follow up and start of intervention coincide for most patients. Page 212: "A pre-test–post-test design was used with measures at two points in time (prior to using the decision aid, and within 4 weeks after using the decision aid)." |
| Bias in classification/measurement of interventions | Low | Intervention groups were clearly defined. All women received the same intervention. Page 212: " The sample included 21 women . Eligible participants for the pre-test–post-test evaluation included female <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutation carriers who (i) received genetic testing within the last year, (ii) knew their mutation status, (iii) had given previous consent to be recontacted for future research studies, (iv) had had no prior diagnosis of breast or ovarian cancers, (v) were able to read and understand English, and (vi) had not yet made their breast cancer prevention decision." |
| Bias due to deviations from intended interventions | Low | There is no evidence for deviations from the intended intervention beyond what is expected in usual practice. |
| Bias due to missing data | No information | The drop out rate is low (< 5%). There is no clear information if data for each outcome were available for nearly all participants. It is not clear, whether an intention-to-treat or a per-protocol analysis was used, therefore there is no clear evidence for robustness . |
| Bias in measurement of outcomes | Serious | The outcome measure is likely to be influenced by the knowledge of the intervention (Response bias). Page 212: "During the counseling session with the genetic counselor, the subjects were encouraged to share their thoughts on the decision aid, ask questions about breast cancer prevention options, and discuss any concerns with the genetic counselor." |
| Bias in selection of the reported result | Low | All initially specified outcomes were reported adequately . There was no analysis of subgroups. There was no multiple analysis. |
| OVERALL | SERIOUS | |

BRCA1: breast cancer gene 1; *BRCA2*: breast cancer gene 2

6.4. Anhänge “Entscheidungshilfen zu präventiven Handlungsalternativen für *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen: eine systematische Übersicht”

6.4.1. Full search strategy for each database

Datenbank: MEDLINE

Datum der Suche: 29.10.2019

Suchstrategie:

-
- 1 brca/ (4945)
 - 2 brca1/ (16317)
 - 3 brca2/ (10456)
 - 4 brca1/2/ (3028)
 - 5 1 or 2 or 3 or 4/ (19952)
 - 6 decision making/ (304875)
 - 7 decision aid/ (89030)
 - 8 decision support tool/ (10428)
 - 9 6 or 7 or 8/ (380172)
 - 10 5 and 9/ (728)

Übersetzungen:

| | |
|-------|---|
| brca1 | "genes, brca1"[MeSH Terms] OR ("genes"[All Fields] AND "brca1"[All Fields]) OR "brca1 genes"[All Fields] OR "brca1"[All Fields] |
| brca2 | "genes, brca2"[MeSH Terms] OR ("genes"[All Fields] AND "brca2"[All Fields]) OR "brca2 genes"[All Fields] OR "brca2"[All Fields] |

| | |
|-----------------|---|
| Decision aid | "decision support techniques"[MeSH Terms] OR ("decision"[All Fields] AND "support"[All Fields] AND "techniques"[All Fields]) OR "decision support techniques"[All Fields] OR ("decision"[All Fields] AND "aid"[All Fields]) OR "decision aid"[All Fields] |
| Decision making | "decision making"[MeSH Terms] OR ("decision"[All Fields] AND "making"[All Fields]) OR "decision making"[All Fields] |
| Decision | "Decision (Wash D C)"[Journal] OR "decision"[All Fields] |

Datenbank: ERIC

Datum der Suche: 29.10.2019

Suchstrategie:

-
- 1 brca/ (8)
 - 2 brca1/ (5)
 - 3 brca2/ (3)
 - 4 brca1/2/ (3)
 - 5 1 or 2 or 3 or 4/ (8)
 - 6 "decision making"/ (54369)
 - 7 "decision aid"/ (176)
 - 8 "decision support techniques"/ (2)
 - 9 "decision support tool"/ (35)
 - 10 6 or 7 or 8 or 9/ (54457)
 - 11 5 and 10/ (1)

Datenbank: EMBASE

Datum der Suche: 29.10.2019

Quellen: EMBASE

Suchstrategie:

-
- 1 "brca"/ (10182)
 - 2 "brca1"/ (27982)
 - 3 "brca2"/ (18622)
 - 4 "brca1/2"/ (5827)
 - 5 1 or 2 or 3 or 4/ (30682)
 - 6 "decision making"/ (417223)
 - 7 "decision aid"/ (2645)
 - 8 "decision support techniques"/ (594)
 - 9 "decision support tool"/ (1980)
 - 10 6 or 7 or 8 or 9/ (419654)
 - 11 5 and 10/ (1329)

Datenbank: PsycINFO

Datum der Suche: 29.10.2019

Suchmodus: Boolean/Phrase

Suchstrategie:

- 1 brca/ (228)
- 2 brca1/ (357)
- 3 brca2/ (281)
- 4 brca1/2/ (212)
- 5 1 or 2 or 3 or 4/ (550)
- 6 "decision making"/ (125843)
- 7 "decision aid"/ (704)
- 8 "decision support techniques"/ (4118)
- 9 "decision support tool"/ (3056)
- 10 6 or 7 or 8 or 9/ (128007)
- 11 5 and 10/ (505)

Datenbank: Cochrane Library

Datum der Suche: 29.10.2019

Suchmodus: All text

Suchbegrenzungen: Search word variations, Content type Trials

Suchstrategie:

-
- 1 "BRCA"/ (558)
 - 2 "BRCA1"/ (741)
 - 3 "BRCA2"/ (415)
 - 4 "BRCA1/2"/ (369)
 - 5 1 or 2 or 3 or 4/ (1068)
 - 6 "decision making"/ (12896)
 - 7 "decision aid"/ (1181)
 - 8 "decision support techniques"/ (756)
 - 9 "decision support tool"/ (355)
 - 10 6 or 7 or 8 or 9/ (13837)
 - 11 5 and 10/ (1068)

6.5. Anhänge “Development of decision aids for female *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers in Germany to support preference-sensitive decision-making

6.5.1. Method details Step 1-6

Development of decision aids for women with *BRCA1* and *BRCA2* mutations - Methodological approach Steps 1-6

- Literature reviews
- Involvement of internal clinical experts (specialists, psychologists, nursing scientists) as part of their contribution to the development process.
- Involvement of external experts as an independent control instance along the development process (medical specialist perspective).
- Involvement of target groups as an independent control instance along the development process (user perspective).

| | Objectives and expected outcomes of the work step | Methodological approach |
|----------------|---|--|
| Step 1 | <p>Systematic literature research on existing DAs</p> <p>Objectives:</p> <ul style="list-style-type: none"> - To identify existing international DAs for women with <i>BRCA1/2</i> mutations - To analyse the identified DAs with regard to format, basic structure, medical content, quality, and compatibility with the German guidelines - To assess the transferability of the available DAs to the current German healthcare context <p>Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identification of criteria that can be adopted and/or adapted for the production of the DAs for Germany | <ol style="list-style-type: none"> 1. Search strategy: (<i>BRCA1</i> OR <i>BRCA2</i> OR <i>BRCA1/2</i> OR <i>BRCA</i>) AND (decision making OR decision aid OR decision support tool OR decision support technique OR decision support techniques). 2. Inclusion criteria: DAs for woman with <i>BRCA1/2</i> mutations aged between 18 and 17 years; studies on development, structuring, implementation, and evaluation of these DAs; language restriction on German, English; no restriction on date or type of publication; 3. Search in six databases: MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL, ERIC, Cochrane Database of Systematic Reviews; additional manual search 4. Systematic screening processes on title, abstract, full text by two independent reviewers; discrepancies discussed and resolved with a third reviewer. 5. Analysis of the formal, contextual and quality criteria of the identified DAs. For a detailed description of these sub-steps of DA analyses and for a detailed comparison of the contents of existing DAs with the current German S3 and S2 guidelines, see Krassuski et al 2021 [70]. |
| Step 2 | <p>Determination of medical contents for the DA through topic-based literature search.</p> <p>Objectives:</p> <ul style="list-style-type: none"> - To search German guidelines for information on risks for BC, OC and contralateral BC in women with <i>BRCA1/2</i> mutations, preventive options recommended by these guidelines, other relevant information, e.g. side effects of these options and countermeasures. - To search for further evidences on aspects that do not seem to be adequately covered by the guidelines. - To gather evidence-based information on the contents of the DA. <p>Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Decision to develop two DAs: one for previvors, one for survivors. - Discussion and review of information by the development team's medical specialists for clinical and patient relevance and congruence with current post-test genetic counselling. - Consensus and determination. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Topic-based literature searches following a top-down approach. 2. Reference for the German healthcare context: Centre for Cancer Registry Data of the Robert Koch Institute (RKI), German S3 and S2 guidelines, information from the German Consortium of Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GC-HBO). 3. Search for information and recommendations in the German S3 guidelines, as they represent the evidence-based consensus in Germany at the highest quality level of methodological development. These also assign evidence-based recommendation grades to the respective prevention options. 4. Search for agreements, discrepancies or additional information of possible relevance in the German S2 guidelines by the AGO Breast Committee (These are S2e guidelines = evidence-based S2 guidelines). 5. In the case of discrepant information, the S3 guideline served as a basis. 6. Additional search of study data that may not yet have found their way into the guidelines. Databases: MEDLINE, google scholar. Studies with an expected evidence level of IIb and higher were preferred (systematic reviews on RCTs, high quality RCTs, high quality cohort studies). 7. Discussion and review of the resulting medical information with the development team's medical specialists and determination. |
| Step 3 | <p>Creation of two basic prototypes in manuscript form:</p> <p>Objectives:</p> <ul style="list-style-type: none"> - To define the structure, content breakdown, medical and decision-supporting contents, overall scope, and format of the DAs, based on the results of Steps 1 and 2 - To define the content in terms of clinical and patient relevance in post-test genetic counselling - To convert into information comprehensible to laypersons <p>Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Production of prototype DA A for previvors - Production of prototype DA B for survivors | <ol style="list-style-type: none"> 1. The results from Steps 1 and 2 were used to define the structure, content outline, medical and decision support content, overall scope and format of the two DA protocol types. 2. The main work to produce the first drafts was done by members of the development team with the professional backgrounds medicine, psychology, and healthcare research. 3. The medical specialists of the development team actively supported the drafting, especially in case of ambiguities and particular questions, e.g. on patient counselling and care, clinical procedures, preventive measures or scientific data. |
| Step 4a | <p>Focus group discussions with independent women of the <u>target groups</u>.</p> <p>Objectives:</p> <ul style="list-style-type: none"> - To discuss and evaluate both prototypes from a retrospective perspective of the respective target group (previvors/survivors), contributing own experiences and attitudes - To improve presentation and content, add/remove parts - To identify and address specific needs of the two target groups - To serve as an independent control instance from a user perspective <p>Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Improvement of content - Intergration of specific needs of the respective target group - Revision of the prototypes from the user perspective - Production of alpha versions in manuscript form for further reviewing | |

| Involvement of <u>internal</u> clinical experts | Involvement of <u>external</u> clinical experts | Involvement of <u>external</u> target groups | Description of participants/reviewers |
|---|---|--|---|
| Yes, as members of the development team | No | No | n.a. |
| Yes, as members of the development team | No | No | n.a. |
| Yes, as members of the development team | No | No | n.a. |
| Yes, as members of the development team | No | Yes | <p>"Layperson patients" of the target groups. Women with BRCA1/2 mutations who are women seeking advice or patients at the Centre for Familial Breast and Ovarian Cancer, University Hospital Cologne.</p> <p>Basic participant requirements:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clearly pathogenic <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutation - Personal experience of the decision-making process for choosing a preventive option - No personal history of cancer (previvors) for participation in the focus groups to discuss DA A - Personal history of breast cancer (survivors) for participation in the focus groups to discuss DA B - Genetic test result at least 3 months before the date of the focus groups, to ensure a minimum interval between the news of a mutation and participation in the discussion group - Psychologically stable impression during the telephone conversation with the clinical psychologist - Written consent to participate <p>Having a minimum interval between the receipt of the gene test result and the date of the focus group and basically being in a stable psychological state were two requirements considered helpful to enable the women to approach the DA contents from a less stressed, more distant and advisory position and to promote a good condition for an open-minded and discussion-friendly group atmosphere for the group discussions.</p> <p>None of the participants may have had any contact with the DAs before taking part in the focus group discussions. This was to ensure impartiality and independence.</p> |

| Methodological approach | |
|---|---|
| Recruitment procedure | Implementation |
| n.a. | n.a. |
| n.a. | n.a. |
| n.a. | n.a. |
| <p>Recruitment was conducted by a clinical psychologist from the Centre for Familial Breast and Ovarian Cancer of the University Hospital of Cologne via phone call.</p> <p>All women that would be contacted had given their written consent to be approached for research purposes at the time of their initial contact at the Centre for Familial Breast and Ovarian Cancer.</p> <p>The psychologist reviewed the patient files of those women and contacted eligible women by phone call to invite them to participate in the focus group discussions. During the conversation the psychologist explained the goals and the process of the focus groups and assessed whether the woman appeared to be in a psychologically/emotionally stable state based on the psychologist's impression.</p> | <p>All four focus group discussions took place at the Centre for Familial Breast and Ovarian Cancer at the University Hospital of Cologne.</p> <p>One week before the focus group discussions the participants received the DA prototype to review per regular mail.</p> <p>During the focus group discussions, the DA prototypes were discussed in guideline-based focus group discussions with previvors and survivors respectively, and their attitudes, expectations and experiences were explored openly in relation to the prototypes.</p> <p>The results were used to thoroughly revise both prototypes.</p> |

| | | |
|----------------|---|--|
| Step 4b | <p>Review of the revised DA prototypes through <u>experienced clinical experts of the Centre for Familial Breast and Ovarian Cancer</u>.</p> <p>Objectives:</p> <ul style="list-style-type: none"> - To assess the revised DA prototypes from the perspective of specialists who provide counselling and care to women seeking advice and patients with <i>BRCA 1/2</i> mutations in the context of post-test genetic counselling. - To address specific needs of counselling specialists - To check for medical accuracy <p>Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Revision of the user-orientated prototypes from the specialist perspective - Production of alpha versions in manuscript form for further reviewing | |
| Step 5 | <p>Review of the alpha versions by independent <u>experienced persons of the target groups</u>.</p> <p>Objectives:</p> <ul style="list-style-type: none"> - To review the two alpha versions from the perspective of self-help, which has a high level of experience of what problems and support needs women with <i>BRCA 1/2</i> mutations have. - To improve content presentation and add/remove parts - To review and improve the target group orientation - To serve as an independent control instance from the self-help and user perspective <p>Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Revision of the alpha versions - Creation of beta versions (designed versions with graphic implementation) | |
| | <p>Review of the alpha versions by independent <u>external medical specialists</u>.</p> <p>Objectives:</p> <ul style="list-style-type: none"> - To review the two alpha versions from the perspective of independent medical specialists who are involved in specialised care of women with <i>BRCA 1/2</i> mutations and cover different fields that are addressed by the DAs - To improve content presentation and add/remove parts - To review and improve the medical content - To serve as an independent control instance from a medical specialist perspective <p>Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Revision of the alpha versions - Creation of beta versions (designed versions with graphic implementation) | |
| Step 6 | <p>User testing of the beta versions with independent women of both <u>target groups</u></p> <p>Objective:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Orienting validation of the two DAs with a focus on basic acceptability criteria (e.g. scope, amount of information, comprehensibility, usefulness, balance) from a retrospective perspective of target groups - To serve as an independent control instance from a user perspective <p>Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Revision of the beta versions - Production of the final versions as printed paper brochures and in PDF format | |

n.a.: not applicable

| | | | |
|--|-----|-----|---|
| Yes, as reviewers of the revised prototypes after Step 4a from a clinical expert perspective | No | No | <p>Clinical experts working and researching at the Centre for Familial Breast and Ovarian Cancer in the following areas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Specialists for familial breast and ovarian cancer, leading members of the GC-HBOC (n=2) - Clinical psychologists (n=2) - Expert in nursing science, experienced in the field of breast diseases (n=1) <p>For Step 4b, these experts were asked to critically review the revised manuscripts of the two prototypes following Step 4a.</p> <p>During steps 1-3 and 5-6, they were involved as members of the development team, e.g. in coordination issues of the medical DA content, in testing and coordinating the production and revision processes, and as contact persons for expertise issues.</p> |
| Yes, as members of the development team | | Yes | <p>Independent "Expert patients" of the target groups: Members of the German self-help organisation BRCA Netzwerk who are actively involved in self-help (e.g. discussion groups with mutation carriers, organisation, lectures, cooperation with GC-HBOC centres) and have advanced knowledge and experience of the situation of mutation carriers and basic medical and practical skills in dealing with them.</p> <p>Basic reviewer requirements:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clearly pathogenic <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutation - No history of cancer (previvors) or history of breast cancer (survivors) - Personal experience of the decision-making process for choosing a preventive option <p>None of the participants may have had any contact with the DAs before taking part in the focus group discussions. This was to ensure impartiality and independence.</p> |
| Yes, as members of the development team | Yes | No | <p>Independent medical specialists in the following fields:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Breast surgery (n=2) - Oncological and senological radiology (n=1) - Radiotherapy (n=1) - Hereditary breast and ovarian cancer (n=2) <p>The specialists work and conduct research in clinical institutions other than the Centre for Familial Breast and Ovarian Cancer of the University Hospital of Cologne; they came from:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Other German university hospitals (n=2) - Other departments of the University Hospital of Cologne (n=2) - Other non-university clinic (n=1) <p>None of the external specialists may have had any contact with the DAs before reviewing the alpha versions. This was to ensure impartiality and independence.</p> |
| Yes, as members of the development team | | Yes | <p>"Layperson patients" of the target groups. Women with <i>BRCA1/2</i> mutations who were interested in supporting women in their situation und would like to test-read a newly developed DA.</p> <p>Basic participant requirements:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clearly pathogenic <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutation - No history of cancer (previvors) for test-reading DA A - History of breast cancer (survivors) for test-reading DA B - Personal experience of the decision-making process regarding the choice of a preventive option <p>None of the test readers were allowed to have had any contact with DAs before participating in the user tests. This was to ensure impartiality and independence and to simulate the situation in which the women will receive the DA for the first time.</p> |

| | |
|---|--|
| <p>n.a.</p> | <p>The DA prototypes were sent to the reviewers via email or handed over in person.</p> <p>The reviewers read the DA and provided their comments, corrections, and suggestions for improvement via email or regular mail.</p> <p>In case of queries, the reviewers were contacted by a member of the development team to clarify any ambiguities and further specialist questions.</p> <p>The results were used for the revisions.</p> |
| <p>Recruitment was conducted by the project manager of the development team from the Institute for Health Economics and Clinical Epidemiology of the University Hospital of Cologne.</p> <p>The researcher approached the BRCA Network by phone call and invited interested members (with an active role in the institution) to check the DA alpha versions for patient orientation and acceptability criteria.</p> | <p>The DA alpha versions were sent to the reviewers via email or regular mail.</p> <p>The reviewers read the DA and provided their comments, corrections, and suggestions for improvement via email or regular mail.</p> <p>In case of queries, the reviewers were contacted by a member of the development team to clarify any ambiguities and further questions.</p> <p>The results were approved by the development team and used for the revisions.</p> |
| <p>Recruitment was done by a member of the development team from the Institute for Health Economics and Clinical Epidemiology, with the support of the medical specialists of the Centre for Familial Breast and Ovarian Cancer of the University Hospital of Cologne.</p> <p>The researcher approached the external medical specialists by phone call and invited them to review the DA alpha versions for medical accuracy and clinical relevance from the perspective of their specialist field.</p> | <p>The DA alpha versions were sent to the reviewers via email.</p> <p>They were asked to review the manuscripts and return them providing their comments, corrections, additions and suggestions for improvement.</p> <p>In case of queries, the reviewers were contacted by a member of the development team to clarify any ambiguities and further specialist questions.</p> <p>The results were approved by the development team and used for the revisions.</p> |
| <p>Recruitment was done by a member of the development team from the Institute for Health Economics and Clinical Epidemiology of the University Hospital Cologne, with the support of the BRCA Netzwerk.</p> <p>To inform potentially interested volunteer readers, the development team provided a sheet with information about the goals and the procedure of the user test. This information was posted by the BRCA-Netzwerk. Each reader received one test copy.</p> <p>The sheet included a request that interested women can contact the development team if they would like more information and/or would like to participate. Interested women contacted the contact person of the development team by email or phone call.</p> | <p>A test copy of the DA beta version were sent to each test reader via email or regular mail. They were invited to read through the DA at home at their leisure and to note down anything that strikes them (e.g. praise, criticism, comprehension questions, suggestions for improvement).</p> <p>Two weeks later, an appointment was made with each test reader for an individual guideline-based telephone interview with a researcher. During this telephone call, the test reader was asked to answer questions regarding acceptability criteria, such as comprehensibility and usefulness of contents. The interviewer noted down the respective answers on an anonymised answer sheet. No personal data was collected.</p> <p>The anonymised results were approved by the development team and used for the final revisions.</p> |

6.5.2. Identified decision aids

Table 1 : Systematic literature research: List of identified decision aids

| Authors/Developers [Reference] | Title of the decision aid | Year of publication | Country | Target group addressed | Cancer risk addressed | Basic structural elements | Format |
|---|--|---------------------|----------------------------|--|--|--|-----------------------------------|
| Metcalfe K, Narod S, Poll A, O'Connor A. The Centre for Research in Women's Health, Toronto. University of Ottawa. [57] | What are my options for Breast Cancer Prevention? Facts and Decision Aid for Women with a <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutation. | 2006 | Canada | Women with <i>BRCA1/2</i> mutations: • No differentiation between <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutation. • Addresses not affected by cancer (previvors) | Breast cancer risk | Target group, target decision Medical information <ul style="list-style-type: none">• Risks due to <i>BRCA1/2</i> mutation• Average morbidity rates for BC/OC• Preventive options for BC• Outcomes and consequences of preventive options• Benefits and risks of preventive options• Fact boxes Tools for decision-making support Other <ul style="list-style-type: none">• General information (short)• Step-by-step guide• Clarifying values/preferences• Glossary• Reference list / further literature | Brochure / PDF |
| Kurian AW, Plevieris S. Stanford University School of Medicine. [58] | Decision tool for women with <i>BRCA</i> Mutations. | 2011 | USA | Women with <i>BRCA1/2</i> mutations; • Clear differentiation between <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> mutation. • Addresses not affected by cancer (previvors). | Breast cancer risk, Ovarian cancer risk | Target group, target decision Medical information <ul style="list-style-type: none">• Risks due to <i>BRCA1/2</i> mutation• Average morbidity rates for BC/OC• Preventive options• Outcomes and consequences of preventive options• Glossary• Contact addresses and/or internet links• Reference list/further literature Other <ul style="list-style-type: none">• Glossary• Contact addresses and/or internet links• Reference list/further literature | Online tool for individualisation |
| Hereditary Cancer Clinic, Prince of Wales Hospital, Centre for Genetics Education, NSW Health, Royal North Shore Hospital. [64] | Information for women considering preventive mastectomy because of a strong family history of breast cancer. | 2012 | Australia, New South Wales | Women with a strong family history of breast cancer and • <i>BRCA1/2</i> mutations • Personal history of unilateral breast cancer • Personal history of multiple breast biopsies • Breast cancer anxiety | Breast cancer risk | Target group, target decision Medical information <ul style="list-style-type: none">• Family history of BC• Risks due to <i>BRCA1/2</i> mutation• Example age-/time-related risk of BC• Preventive options• Outcomes and consequences of preventive options• Benefits and risks of preventive options• Personal stories Tools for decision-making support Other <ul style="list-style-type: none">• General information (detailed)• Question list addressing medical information/doctor patient dialogue• Contact addresses and/or internet links• Reference list/further literature | Brochure / PDF |

| Authors/Developers [Reference] | Title of the decision aid | Year of publication | Country | Target group addressed | Cancer risk addressed | Basic structural elements | Format |
|--------------------------------------|---|------------------------|--------------|--|--------------------------|--|---|
| Healthwise Cancer Clinic. [61] | Breast Cancer: What Should I Do if I'm at High Risk? | 2016* | USA | Women at high risk for breast cancer with cancer • <i>BRCA1/2</i> mutations | Breast cancer risk | <p>Target group, target decision</p> <p>Medical information</p> <ul style="list-style-type: none"> • Family history of BC • Risks due to <i>BRCA1/2</i> mutation • Average morbidity rates for BC • Preventive options • Outcomes and consequences of preventive options • Benefits and risks of preventive options • Personal stories • Fact boxes <p>Tools for decision- making support</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clarifying values/preferences <p>Other</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reference list / further literature | Online text |
| Mayo Clinic Staff. [59] | Preventive (prophylactic) mastectomy: Surgery to reduce breast cancer risk. | 2016* | USA | Women at increased risk for breast cancer with • Personal history of unilateral breast cancer • Family history of breast cancer • <i>BRCA1/2</i> mutations • Personal history of LCIS • Personal history of radiotherapy at the age of 10 to 30 • Dense breast tissue | Breast cancer risk | <p>Target group, target decision</p> <p>Medical information</p> <ul style="list-style-type: none"> • Family history of BC • Preventive options • Benefits and risks of preventive options <p>Other</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reference list / further literature | Online text on website |
| Cardiff University. [62, 63] | OVDex. Oophorectomy - Decision Explorer. | 2014 | UK, Wales | Women at increased risk of ovarian cancer with • <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutations • Being from a Lynch syndrome family • No genetic test • Uninformative genetic test • Negative genetic test | Ovarian cancer risk | <p>Target group, target decision</p> <p>Medical information</p> <ul style="list-style-type: none"> • Family history of OC • Risks due to <i>BRCA1/2</i> mutation • Average morbidity rates for OC • Preventive options • Outcomes and consequences of preventive options • Benefits and risks of preventive options • Hormone replacement therapy to counteract potential undesired effects of risk-reducing bilateral salpingo- oophorectomy <p>Tools for decision- making support</p> <ul style="list-style-type: none"> • Step-by-step guide • Clarifying values/preferences <p>Other</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contact addresses and/or internet links • Reference list / further literature | Online tool for individual isolation |

| Authors/Developers [Reference] | Title of the decision aid | Year of publication | Country | Target group addressed | Cancer risk addressed | Basic structural elements | Format |
|-----------------------------------|--|---------------------|---------|--|-----------------------|---|-------------|
| Mayo Clinic Staff. [60] | Prophylactic oophorectomy: Preventing cancer by surgically removing your ovaries | 2014* | USA | <p>Women at increased risk of ovarian cancer with</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutations • Strong family history of breast cancer and ovarian cancer without known genetic alteration • Strong likelihood of gene mutation, but no genetic testing | Ovarian cancer risk | <p>Target group, target decision</p> <p>Medical information</p> <ul style="list-style-type: none"> • Family history of OC • Risks due to <i>BRCA1/2</i> mutation • Preventive options • Outcomes and consequences of preventive options • Benefits and risks of preventive options • Hormone replacement therapy to counteract potential undesired effects of risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy <p>Tools for decision-making support</p> <p>Other</p> <ul style="list-style-type: none"> • Question list addressing medical information/doctor patient dialogue • Reference list / further literature | Online text |

* a current version dated 2019 is available

Table 2: Systematic literature research: Evaluation of the identified decision aids with regard to the given target definitions

| Target | Target definition | Requirements of target definitions met? | | | | | | |
|------------------------------------|--|---|-------------------------|---|-----------------------|-------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| | | Metcalfe, 2006 [57] | Kurian, 2011 [58] | Hereditary Cancer Clinic et al, 2012 [64] | Healthwise, 2016 [61] | Mayo Clinic, 2016 [59] | Cardiff University, 2014 [62, 63] | Mayo Clinic, 2014 [60] |
| Target group | The DA should be designed for female previvors and survivors with pathogenic <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutations. | partly met | partly met | partly met | partly met | partly met | partly met | partly met |
| Target decision | The addressed decision situation should be the choice of an individual preventive strategy. | met | met | met | met | met | met | met |
| Decision-making-related target | The DA should help previvors and survivors make informed decisions and clarify their individual values and preferences. | partly met | partly met ¹ | partly met | partly met | partly met ¹ | partly met | partly met |
| Information/content-related target | The DA should address the risks of breast cancer and ovarian cancer and present the respective preventive options, including their consequences. Existing data on lifetime and on age and time-related risks should be taken into account in order to facilitate the women's risk perception within a foreseeable period of time. | partly met | partly met | partly met | partly met | partly met | partly met | partly met |
| Needs-related target | The DA should fulfill the specific needs of the target group. | met | partly met | partly met | partly met | partly met | partly met | partly met |
| Evidence-related target | The medical content should be based on the currently applicable German S3 and S2 guidelines ² and, where necessary, on additional data with a high level of evidence. [preferably data with an expected level of evidence of IIb and higher (e.g. systematic reviews based on RCTs, meta-analyses, RCTs, high quality cohort studies).] | not met ³ | not met ³ | not met ³ | not met ³ | not met ³ | not met ³ | not met ³ |

DA: decision aid; ¹DA does not contain any tool for supporting decision making; ²the German S3 guidelines represent the evidence-based consensus in Germany at the highest quality level of methodological development; ³none of the DAs used the German S3 guidelines as a basis.

6.5.3. Focus group discussions

Table 1: Characteristics of the focus group participants

| Criterion | Target group | |
|--|----------------|---------------|
| | Previvors | Survivors |
| Total number (n) | 9 | 10 |
| Medium age [range] (years) | 41,1 [27-53] | 45,6 [27-56] |
| Gene test result | | |
| <i>BRCA1</i> mutation (n) | 6 | 8 |
| <i>BRCA2</i> mutation (n) | 3 | 1 |
| <i>BRCA1 and BRCA2</i> mutation (n) | 0 | 1 |
| Genetic test result received [range] (months ago) | 7,5 [4-15] | 30 [4-156] |
| History of breast cancer | | |
| Individuals with one breast cancer (n) | not applicable | 5 |
| Individuals with more than one breast cancer (n) | not applicable | 5 |
| Therapeutic surgery: breast-conserving (n of breasts) | not applicable | 10 |
| Therapeutic surgery: mastectomy (n of breasts) | not applicable | 4 |
| Therapeutic surgery: not specified (n of breasts) | not applicable | 1 |
| Preventive measures taken - breast cancer | | |
| Intensified breast cancer screening (n) | 3 | 3 |
| Risk-reducing mastectomy (n) | 4 | 4 |
| - With breast reconstruction (n) | 4 | 4 |
| - Without breast reconstruction (n) | 0 | 0 |
| Preventive measures planned - breast cancer | | |
| Intensified breast cancer screening (n) | 2 | 1 |
| Risk-reducing mastectomy definitely planned (n) | 0 | 0 |
| Considering risk-reducing mastectomy (n) | 3 | 1 |
| Definitely no risk-reducing mastectomy (n) | 2 | 0 |
| Preventive measures taken - ovarian cancer | | |
| Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy (n) | 4 | 6 |
| Preventive measures planned - ovarian cancer | | |
| Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy definitely planned (n) | 3 | 2 |
| Considering risk-reducing salpingo-oophorectomy (n) | 0 | 1 |
| Other | | |
| Currently no further planning (n) | 1 | 1 |
| Planning not specified / not applicable (n) | 1 | 3 |
| Family history of breast and/or ovarian cancer | | |
| Yes (n) | 9 | 4 |
| No (n) | 0 | 3 |
| Not specified / not applicable (n) | 0 | 3 |
| Family planning | | |
| Completed / has own children (n) | 7 | not specified |
| Not completed / has childbearing preferences (n) | 2 | not specified |

Table 2: Basic results of the focus group discussions with previvors and survivors

| Focus group discussions | Topic | Basic results |
|------------------------------|-----------------------------------|--|
| With previvors (n=9) | General impression | <ul style="list-style-type: none"> • Highly positive to the DA overall. • High, but suitable level, most of the information is well explained and comprehensible. |
| | Beneficial aspects | <ul style="list-style-type: none"> • Information in detail compiled in one medium, of a suitable level; makes it possible to delve deeper into certain topics. • Detailed information especially on mutations, risks, risk-reducing breast surgery. • Integrated overview tables and fact boxes. • Worksheets for comparing the options and establishing values. • Integrated glossary. |
| | Aspects to add, delete, or change | <ul style="list-style-type: none"> • To clarify that the mutation should be acknowledged a stress factor, even though not having cancer. • To address positive and negative consequences of the options. • To change the sections for clarifying values in the worksheets from box ticking to free-form notes to formulate own thoughts. • To present personal testimonies.¹ • To integrate photos of genuine breast surgery results.² |
| | Specific needs | <ul style="list-style-type: none"> • More information on the consequences of risk-reducing salpingo-oophorectomy (e.g. loss of fertility, hormone replacement therapy, adverse effects). • More information on the various procedures for risk-reducing breast surgeries and the procedure following the operation (e.g. stay in the clinic, duration of recovery). • More psychological aspects. |
| With survivors (n=10) | General impression | <ul style="list-style-type: none"> • Positive response to the DA overall. |
| | Beneficial aspects | <ul style="list-style-type: none"> • Information in detail compiled in one medium; makes it possible to delve deeper into certain topics. • Comprehensive information, especially on breast surgery and reconstruction. • Worksheets for comparing the options and establishing values. |
| | Aspects to add, delete, or change | <ul style="list-style-type: none"> • To make certain sections more precise and comprehensible. • To handle breast cancer self-examination as an important topic. • To change the sections for clarifying values in the worksheets from box ticking to free-form notes to formulate own thoughts. • To integrate summary boxes at the end of each chapter. • To integrate photos of genuine breast surgery results.² |
| | Specific needs | <ul style="list-style-type: none"> • More information on the first breast cancer on the already affected side: biochemical parameters, therapy of the first breast cancer including surgery, radiotherapy, medical therapy (anti-hormonal, anti-growth receptor, chemotherapy), risk of recurrence on the affected side. • More information on the procedure following the various breast surgeries (e.g. stay in the clinic, duration of recovery), breast reconstruction, and symmetry following contralateral mastectomy of the opposite side. • More information on the consequences of risk-reducing salpingo-oophorectomy. • More information on the intensified breast screening and aftercare programme. |

¹Personal testimonies were not included due to the lack of evidence for their benefits and their potential to cloud a person's judgement [66]. ²Photos of genuine breast surgery results were not provided for liability reasons.

6.5.4. User tests

Table 1: Basic results of the user tests with previvors (n=6) for DA A

| (a) DA A Acceptability criteria | Assessment | (n) |
|--|---|-----|
| General impression, spontaneous assessment | Positive | 6 |
| | Partly positive/Partly negative | 0 |
| | Negative | 0 |
| Scope of the DA (length) | Just right | 6 |
| | Too long | 0 |
| | Too short | 0 |
| Amount of information | Just right | 4 |
| | Too much | 0 |
| | Partly too little | 2 |
| | Too little | 0 |
| Balanced presentation of the options | Well balanced | 6 |
| | Unbalanced | 0 |
| Comprehensibility | Easy to understand | 3 |
| | Partly good /partly difficult to understand | 3 |
| | Difficult to understand | 0 |
| Usefulness in terms of decision making | High | 6 |
| | Moderate | 0 |
| | Low | 0 |
| Satisfaction with the DA | High | 6 |
| | Moderate | 0 |
| | Low | 0 |
| Sufficient information for decision making | Yes | 6 |
| | No | 0 |
| | I don't know | 0 |
| Would you recommend the DA to other women in your situation? | Yes | 6 |
| | No | 0 |
| | I don't know | 0 |

| (b) DA A Content | Adjustments after user testing |
|--|--|
| Introduction | Minor adjustments: additional information |
| 1. Overview | No adjustments |
| 2.1 Information on mutations in the genes <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> | Minor adjustments: Revision of some of the explanatory texts |
| 2.2 Information on the risks of developing breast and ovarian cancer | No adjustments |
| 3.1 Preventive option: Intensified breast cancer screening | Adjustments: Revision of two figures with legends |
| 3.2 Preventive option: Risk-reducing bilateral mastectomy | Minor adjustments: additional information |
| Forms of breast reconstruction | Minor adjustments: Revision of some of the explanatory texts |
| 3.3 Preventive option: Risk-reducing removal of both ovaries and Fallopian tubes | No adjustments |
| 4. Worksheets 1 to 4 for support of decision-making | Minor adjustments in Worksheets 2, 3 and 4 |
| 5. Further information | Minor adjustments: additional information |
| 6. Appendix: Fact boxes | No adjustments |

Table 2: Basic results of the user tests with survivors (n=5) for DA B

| (a) DA B Acceptability criteria | Assessment | (n) |
|---|---|------------|
| General impression, spontaneous assessment | Positive | 4 |
| | Partly positive/Partly negative | 1 |
| | Negative | 0 |
| Scope of the DA (length) | Just right | 4 |
| | Too much | (1*) |
| | Too short | 0 |
| | Not specified** | 1 |
| Amount of information | Just right | 3 |
| | Too much | 2 |
| | Too little | 0 |
| Balanced presentation of the options for the healthy breast (opposite side) | Well balanced | 5 |
| | Unbalanced | 0 |
| Balanced presentation of the option for both ovaries and Fallopian tubes | Well balanced | 3 |
| | Not well balanced | 1 |
| | I don't know | 0 |
| | Not specified** | 1 |
| Comprehensibility | Easy to understand | 4 |
| | Partly good /partly difficult to understand | 1 |
| | Difficult to understand | 0 |
| Usefulness in terms of decision making | High | 5 |
| | Moderate | 0 |
| | Low | 0 |
| Satisfaction with the DA | High | 4 |
| | Moderate | 1 |
| | Low | 0 |
| Sufficient information for decision making | Yes | 4 |
| | No | 0 |
| | I don't know | 0 |
| | Not specified | 1 |
| Would you recommend the DA to other women in your situation? | Yes | 5 |
| | No | 0 |
| | I don't know | 0 |

*additional comment from n=1 on assessment for women receiving chemotherapy **one participant did not answer

| (b) DA B Content | Adjustments after user test |
|---|--------------------------------------|
| Introduction | Minor adjustments: language revision |
| 2. Overview | No adjustments |
| 2.2 Information on mutations in the genes <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> | Adjustment: Addition of a summary |
| 2.2 Information on the risks of developing breast cancer in the healthy breast (opposite side) and of developing ovarian cancer; Information on the risk of recurrence on the affected side | No adjustments |
| 3. Information on diagnosis and treatment of breast cancer (already affected side) | Adjustments: Addition of a summary |
| 4.1 Preventive option: Intensified breast cancer screening and aftercare of the breast | Minor adjustments: language revision |
| 4.2 Preventive option: Risk-reducing removal of the healthy breast (opposite side) | Minor adjustments: text completion |
| Forms of breast reconstruction | No adjustments |
| 4.3 Preventive option: Risk-reducing removal of both ovaries and Fallopian tubes | Minor adjustments: text completion |
| 5. Worksheets 1 to 4 for support of decision-making | Minor adjustments: Worksheet 2 |
| 6. Further information | No adjustments |
| 7. Appendix: fact boxes | No adjustments |

Table 3: Interview guideline for the user test of beta version of decision aid A for previvors and decision aid B for survivors.

(Part 1) General impression / acceptability (closed questions)

First, I would like to know what your general impression is of the decision aid. I will now ask you some questions. Please answer questions using the answers provided. However, please feel also free to comment on each point individually.

- 1** First, I would like to hear from you spontaneously what your general impression of the decision aid is. What would you like to tell me spontaneously? (free answer)

How would you rate your general impression?

- Positive impression
 Partly positive / Partly negative impression
 Negative impression

- 2** Now come some specific questions. How do you rate the scope of the decision aid?

The decision aid

- Is too long
 Is too short
 Has exactly the right length

- 3** How do you rate the amount of information?

The decision aid contains

- Too much information
 Too little information
 Exactly the right amount of information

- 4** How balanced are the options for action "intensified breast cancer screening" and "risk-reducing surgeries"?

The options for action are

- Presented in a balanced way
 Unbalanced, in favour of intensified breast cancer screening
 Unbalanced, in favour of risk-reducing surgeries

- 5** How comprehensible is the information?

The information in this decision aid is

- Easy to understand
 Partly good, partly difficult to understand
 Difficult to understand

- 6** How would you rate the benefit of the decision aid to make a definite decision for a preventive option?

I rate the benefit as

- high
 moderate
 low

7 How satisfied are you with this decision aid?

- Very satisfied/satisfied
- Moderately satisfied
- Dissatisfied/very dissatisfied

8 Do you think that the decision aid provides enough information to enable women with *BRCA1/2* mutations to find a well-suited decision for a preventive option?

- Yes
- No
- I don't know

9 Would you recommend this decision aid to other women in your situation?

- Yes
- No
- I don't know

Questionnaire of Part 1 adapted from: [55] O'Connor AM, Cranney A. *User Manual - Acceptability*. 1996, updated 2002. Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Canada. //decisionaid.ohri.ca/docs/develop/User_Manuals/UM_Acceptability.pdf. Accessed 7 March 2017; and [56] Metcalfe KA, Poll A, O'Connor A, Gershman S, Armel S, Finch A, Demsky R, Rosen B, Narod SA. *Development and testing of a decision aid for breast cancer prevention for women with a BRCA1 or BRCA2 mutation*. *Clin Genet*. 2007;72:208-17.

Note: The main aim is for each test reader to completely answer the questions in part 1 on acceptability. The aspects of parts 2 to 4 should also be covered as completely as possible, but only to the extent that each test reader is willing to comment on them in each case.

(Part 2 for DA A) Impressions on the contents of the decision aid A (free comments)

Now I would like to hear your opinion on certain topics in this decision aid. Please feel free to comment on any topics that you would like to share with us.

- 1 Chapter 1: Overview
- 2 Chapter 2.1: Information on mutations in the genes *BRCA1* and *BRCA2*
- 3 Chapter 2.2: Information on the risks of breast and ovarian cancer.
- 4 Chapter 3.1: Preventive option: Intensified breast cancer screening
- 5 Chapter 3.2: Preventive option: Risk-reducing bilateral mastectomy
Forms of breast reconstruction
- 6 Chapter 3.3: Preventive option: Risk-reducing removal of both ovaries and Fallopian tubes
- 7 Chapter 3.4: Frequent Questions and answers
- 8 Chapter 5: Further information
- 9 Appendix: Fact boxes

(Part 2 for DA B) Impressions on the contents of the decision aid B (free comments)

Now I would like to hear your opinion on certain topics in this decision aid. Please feel free to comment on any topics that you would like to share with us.

- 1 Chapter 1: Overview
- 2 Chapter 2.1: Information on mutations in the genes *BRCA1* and *BRCA2*
- 3 Chapter 2.2: Information on the risks of contralateral breast cancer in the healthy breast (opposite side) and the risks of ovarian cancer.
- 4 Chapter 2.3: Information on the individual risk of breast cancer recurrence in the affected side
- 5 Chapter 3: Information on diagnosis and treatment of breast cancer (already affected side)
- 6 Chapter 4.1: Preventive option: Intensified breast cancer screening and aftercare of the breast
- 7 Chapter 4.2: Preventive option: Risk-reducing contralateral mastectomy
Forms of breast reconstruction
- 8 Chapter 4.3: Preventive option: Risk-reducing removal of both ovaries and Fallopian tubes
- 9 Chapter 4.4: Frequent Questions and answers
- 10 Chapter 5: Further information
- 11 Appendix: Fact boxes

(Part 3) Questions on the work sheets 1 to 4 or free comments (closed questions or free comments)

In the following, I am interested on how you would rate worksheets 1 to 4 in chapter 4. If you wish, please answer the following questions, but you are also welcome to answer freely.

- 1 How would you rate worksheet 1:
"Comparison of the different prevention measures for women with *BRCA1/2* mutation"

Work sheet 1 is

- useful
- not useful

- 2 How would you rate worksheet 2:
"What aspects are important to me in terms of my cancer risk?"

Work sheet 2 provides

- Good support to get clarity about how to deal with the risks of cancer
- No support in getting clarity about how to deal with the risks of cancer

3 How would you rate worksheet 3:
"Step by step to the decision - creating free notes"

Work sheet 3

- Helps to make a decision
- Makes it difficult to make a decision
- Does not help to make a decision

4 How would you rate work sheet 4:
"Aids to prepare for the doctor's consultation"

Work sheet

- Helps well in preparing for the doctor-patient interview.
- Does not help to prepare for the doctor-patient interview.

(Part 4) What else is important to you? (free comments)

Do you have any more comments on the decision aid that you would like to share with us?
Criticisms? Praise? Suggestions?