

Evidenzbasierte Patienteninformation in der Pharmazie –
Risikokommunikation in Beipackzetteln und Entscheidungshilfen

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Philosophie

Universität Hamburg
Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften
Fachbereich Chemie
Institut für Pharmazie
Gesundheitswissenschaften

Vorgelegt von
Viktoria Mühlbauer
Ulm 2019

Gutachterinnen

1. Univ.-Prof. Dr. med. Ingrid Mühlhauser, Professur für Gesundheit, Universität Hamburg, MIN Fakultät, Gesundheitswissenschaften

2. Prof. Dr. med. Elke Oetjen, Professur Pharmakologie für Pharmazeuten, Universität Hamburg, Medizinische Fakultät, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Disputation: 10. Mai 2019

Druckfreigabe: 10. Mai 2019

Die vorliegende Dissertation entstand in der Zeit vom 01.01.2014 bis 16.03.2019 an der
Universität Hamburg, MIN Fakultät, Fachbereich Chemie, Institut für Pharmazie,
Gesundheitswissenschaften.

„Alles Wissen und alle Vermehrung unseres Wissens
endet nicht mit einem Schlusspunkt,
sondern mit Fragezeichen.“

Hermann Hesse

Danksagung

Hesses Erkenntnis gilt auch für diese Doktorarbeit. Gerne würden ich Schlusspunkte oder sogar große Ausrufungszeichen hinter meine Erkenntnisse setzen. Doch sofort ergeben sich neue Fragen: Wie gelingt es, dass die Erkenntnisse unserer Arbeit in die Praxis gelangen? Wie erklären wir den Patientinnen, dass Daten aus aussagekräftigen Studien zu manchen Fragestellungen nicht vorhanden sind?

Diese Arbeit wäre nicht ohne vielfältige Unterstützung und wissenschaftliche Begleitung entstanden, für welche ich sehr dankbar bin.

Mein herzlichster Dank gilt meiner Doktormutter Frau Univ.-Prof. Ingrid Mühlhauser, die mich als „Exotin“ in ihre Arbeitsgruppe aufgenommen hat und bei der ich endlich all das lernen durfte, was ich mir bereits im Pharmaziestudium gewünscht hätte. Die Zeit in ihrer Arbeitsgruppe hat mein Denken so nachhaltig geprägt wie wohl keine andere, nicht nur in Bezug auf Gesundheit und Medizin. Ich bin Ihnen unglaublich dankbar für die wunderbare Betreuung und Unterstützung, die ständige Erreichbarkeit, die kritischen Anmerkungen und Diskussionen, die Ermutigungen sowie die Möglichkeit, meine Forschung national und international präsentieren zu dürfen. Unvergesslich sind mir darüber hinaus die wundervollen Momente jenseits der Forschung, wie unsere gemeinsamen Ausflüge und Feiern.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Zweitbetreuerin Frau Prof. Anke Steckelberg, die mir ebenfalls weit über die wissenschaftliche Begleitung hinaus jederzeit mit Rat und Tat auch zur Seite stand. Auch sie war stets erreichbar, bewundernswert geduldig, hat mich immer unterstützt und mir sehr viel beigebracht.

Ein großes Dankeschön gilt allen Kolleginnen für die gute Zusammenarbeit, die hilfreichen Diskussionen, den inspirierenden Austausch und die Unterstützung bei der Durchführung von Fokusgruppeninterviews, Befragungen und Literaturrecherchen.

Darüber hinaus danke ich den vielen Frauen aus der Brustkrebs-Selbsthilfe, die mir wertvolle Rückmeldungen zu der von mir verfassten Entscheidungshilfe gaben.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Frau Prof. Elke Oetjen für die Begutachtung meiner Arbeit.

Publikationen der Dissertation

Mühlbauer V, Mühlhauser I (2015): Understanding adverse drug reactions in package leaflets - an exploratory survey among health care professionals. *BMC Health Serv Res.* 15:505.

Mühlbauer V, Prinz R, Mühlhauser I, Wegwarth O (2018): Alternative package leaflets improve people's understanding of drug side effects – A randomized controlled exploratory survey. *PLoS ONE.* 13(9): e0203800.

Mühlbauer V, Berger-Höger B, Albrecht M, Mühlhauser I, Steckelberg A (2019): Communicating prognosis to women with early breast cancer – overview of prediction tools and the development and pilot testing of a decision aid. *BMC Health Serv Res.* 19:171

I. Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	11
2. Abstract	12
3. Einleitung	13
4. Zielsetzung und Problemstellung der Arbeit	15
5. Synopsis	17
6. Publikationen	21
6.1 Mühlbauer V, Mühlhauser I (2015): Understanding adverse drug reactions in package leaflets - an exploratory survey among health care professionals. BMC Health Serv Res. 15:505.	21
6.2 Mühlbauer V, Prinz R, Mühlhauser I, Wegwarth O (2018): Alternative package leaflets improve people's understanding of drug side effects – A randomized controlled exploratory survey. PLoS ONE. 13(9): e0203800.	33
6.3 Mühlbauer V, Berger-Höger B, Albrecht M, Mühlhauser I, Steckelberg A (2019): Communicating prognosis to women with early breast cancer – overview of prediction tools and the development and pilot testing of a decision aid. BMC Health Serv Res. 19:171	55
7. Diskussion und Ausblick	73
8. Materialien	77
9. Literatur	135
10. Anhang: Formalia	139
Vorträge und Posterpräsentationen	139
Curriculum Vitae	143
Versicherung und Erklärung des eigenständig geleisteten Anteils an den zur Dissertation eingereichten Publikationen	145

II. Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CReDECI	Criteria for Reporting the Development and Evaluation of Complex Interventions in healthcare
DRP	Drug-related problems (Arzneimittelbezogene Probleme)
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EBPI	Evidenzbasierte Patienteninformation
EMA	European Medicines Agency
SDM	Shared decision-making (Gemeinsame Entscheidungsfindung)

1. Zusammenfassung

Diese Dissertation beinhaltet Forschungsergebnisse zu Risikokommunikation in Bezug auf medikamentöse Therapien. Sie decken Schwachstellen auf bei der aktuellen Darstellung von Risiken in offiziellen Dokumenten wie dem Beipackzettel und zeigen verständlichere Alternativen. Die Kommunikation von Risiken als Grundlage für Therapieentscheidungen in Entscheidungshilfen wird ebenfalls dargestellt. Ziel aller Arbeiten ist eine verbesserte Information der Patientinnen und Patienten, um deren Rolle im Prozess der gemeinsamen Entscheidungsfindung zu stärken. Alle Arbeiten sind in begutachteten Zeitschriften veröffentlicht.

Das Ziel der ersten Arbeit ist, anhand einer Umfrage zu überprüfen, ob Angehörige der Gesundheitsberufe die im Beipackzettel gelisteten Nebenwirkungen mit der dort angegebenen Häufigkeit als kausal durch die Arzneimittelaufnahme verursacht verstehen.

Die zweite Arbeit greift die Erkenntnisse der ersten auf und untersucht in einer Online-Umfrage mit Laien, ob die weiterentwickelten alternativen Darstellungen der Nebenwirkungen im Beipackzettel das Verständnis verbessern.

Die dritte Arbeit betrachtet Risikokommunikation an zwei Beispielen zum Thema Brustkrebs: zum einen Risiko-Rechner zur Ermittlung der Prognose und des Therapienutzens, zum anderen eine selbst entwickelte Entscheidungshilfe zur medikamentösen Therapie bei frühem, Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs. Eine Besonderheit der Entscheidungshilfe ist der Fokus auf der Gesamtprognose im Gegensatz zur Krebsprognose allein.

Alle drei Artikel tragen wesentlich dazu bei, die derzeitige Risikokommunikation in der Pharmazie zu erweitern und den Patientinnen und Patienten dadurch eine informierte Entscheidungsfindung zu ermöglichen.

2. Abstract

This dissertation comprises the research results on risk communication concerning drug therapies. It identifies limitations of current risk communication in official documents like package leaflets and proposes alternatives that are more easily comprehensible. Risk communication in decision aids being the basis for treatment decisions is also considered. The overall aim of these studies is to better inform patients and hence strengthen their role in the process of shared-decision making. All studies have been published in peer-reviewed journals.

The objective of the first study is to evaluate whether health professionals interpret side effects listed in the package leaflet as causally related to drug intake with the frequencies listed.

The second study builds upon the results of the first. It aims to assess whether the refined alternative presentation of side effects support laypeople in better understanding the causality of side effects due to drug intake, using an online survey.

The third study considers the risk communication in two examples regarding breast cancer: in online tools to estimate prognosis and treatment benefit as well as in our decision aid on drug therapy in early, hormone-receptor positive breast cancer. One specificity is the focus on crude prognosis in contrast to communicating solely cancer prognosis.

All three articles contribute to enhance existing risk communication in pharmaceutical care and hence enable patients to make informed decisions.

3. Einleitung

Wissen um Nutzen und Risiko ist eine essentielle Voraussetzung für die informierte Entscheidung. Die gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Behandlern¹ und Patienten, das sogenannte „shared decision making“ (SDM), wird inzwischen in Leitlinien empfohlen (1,2) und ist im Patientenrechtegesetz (3) verankert. Häufig sind Entscheidungen rund um die Arzneimitteleinnahme ein zentrales Thema der gemeinsamen Entscheidungsfindung. Ziel von SDM ist, dass die Werte und Präferenzen der Patienten mit der Therapieentscheidung bzw. der letztendlich erhaltenen Therapie übereinstimmen.

Voraussetzung für SDM ist, dass sowohl Behandlern als auch Patienten die benötigten Informationen zur Verfügung stehen. Gerade Patienten werden häufig mit verzerrter Information zu Arzneimitteln konfrontiert, beispielsweise in Form von Werbung oder einseitiger Berichterstattung der Presse (4,5). Daher ist es umso wichtiger, dass mindestens die offiziellen Dokumente wie etwa der Beipackzettel verständliche, evidenzbasierte Informationen enthalten und diese korrekt verstanden werden. Der Beipackzettel kann jedoch nur bedingt zur Informiertheit der Patienten beitragen. Dies liegt zum einen darin begründet, dass er in erster Linie ein juristisches Dokument zur Absicherung des Herstellers darstellt (6) und nicht primär als Patienteninformation gedacht ist. Denn nach §84 Abs.1 AMG (Gefährdungshaftung) haftet der pharmazeutische Unternehmer u.a. dann für einen eingetretenen Schaden, wenn „der Schaden infolge einer nicht den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft entsprechenden Kennzeichnung, Fachinformation oder Gebrauchsinformation eingetreten ist.“

Der Beipackzettel kann jedoch weder auf die individuellen Prädispositionen bzgl. Nutzen und Risiken eingehen noch wesentlich zur Klärung der persönlichen Präferenzen und Werte der Patienten beitragen. Für tiefgehende Entscheidungen wie bei der Therapie chronischer oder sehr schwerwiegender Erkrankungen, aber auch in anderen Entscheidungssituationen, wenn etwa aufgrund der unzureichenden Studienlage Nutzen und Schaden der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen nicht ausreichend beurteilt werden können, sind Entscheidungshilfen eine wichtiger Unterstützung in der Entscheidungsfindung.

Entscheidungshilfen werden ergänzend zu den ärztlichen Konsultationen eingesetzt. Sie können unterschiedliche Formate haben (Broschüren, interaktive Webseiten, Videos etc.) und

¹ Zur besseren Lesbarkeit dieser Arbeit schließt der Plural die feminine und maskuline Form gleichermaßen ein.

enthalten zusätzlich zu den medizinischen Informationen Inhalte, die den Patienten zur Klärung der eigenen Werte und Präferenzen dienen („value clarification tools“) (7). Im Prozess der gemeinsamen Entscheidungsfindung muss sichergestellt werden, dass die dargestellten Informationen von den Patienten auch verstanden wurden.

So ist die Diagnose Brustkrebs für die betroffenen Frauen immer belastend. Die Patientinnen fordern zu Recht, an der Entscheidungsfindung bzgl. der Therapie beteiligt zu sein und die dafür benötigten Informationen zu erhalten (8,9). Therapieentscheidungen finden häufig unter zeitlichem und emotionalem Druck statt. Inzwischen stehen verschiedene Biomarkertests zur Verfügung, die die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie erleichtern sollen (10–13). Dabei suggerieren die Anbieter eine Entscheidungssicherheit, die durch klinische Studien noch nicht ausreichend belegt ist (10,14,15). Zudem wird sowohl bei der Durchführung von Biomarkertests als auch in vielen Entscheidungshilfen und Risiko-Rechnern zur Ermittlung der Prognose und des Therapienutzens hauptsächlich die Krebsprognose betrachtet, ohne weitere prognoserelevante Aspekte einzubeziehen. Für die behandelnden Ärzte und die Patientinnen ist jedoch die Gesamtprognose relevant (16): je nach Risiko, an der Krebserkrankung selbst, aufgrund des Alters oder wegen schwerer Begleiterkrankungen zu versterben, sind Nutzen und Schaden einer Chemotherapie unterschiedlich zu gewichten.

In der Pharmazie wird unter Risikokommunikation bisher meist auf Pharmakovigilanz/ Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) fokussiert. Darunter fallen Aspekte der Qualitätssicherung der in Verkehr gebrachten Arzneimittel (Arzneimittelverkehrssicherheit) und ggf. die zusätzliche Überwachung neuer Arzneimittel aufgrund unzureichender Daten. Außerdem beinhaltet AMTS die Analyse des gesamten Medikationsprozesses, die Detektion von arzneimittelbezogenen Problemen (drug-related problem, DRP) und das immer mehr Bedeutung erfahrende Medikationsmanagement, also die kontinuierliche Betreuung durch ein interdisziplinäres Team (17). Im Rahmen des Medikationsmanagements ist eine Diskussion mit den Patientinnen und Patienten über ihre Werte und Präferenzen unerlässlich (18).

Diese Arbeit zeigt einen essentiellen Aspekt auf, der bei der Risikokommunikation rund um das Arzneimittel bisher zu wenig beachtet wurde: Die Darstellung von Nutzen und Schaden des Arzneimittels in Abhängigkeit häufig nicht bedachter Kontextfaktoren.

4. Zielsetzung und Problemstellung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit hat die Risikokommunikation im Bereich medikamentöser Therapien zum Thema. Der Schwerpunkt liegt dabei auf zwei sehr verschiedenen Formaten: Erstens auf dem Beipackzettel, einem offiziellen, verpflichtenden Dokument, das sich in seinem generischen Aufbau auf Arzneimittel für die unterschiedlichsten Anwendungsgebiete übertragen lassen muss. Zweitens auf der Entscheidungshilfe, die sich jeweils auf ein ganz spezielles Krankheitsbild bezieht und dabei weitere Risiken (z.B. Alter, Menopause, Begleiterkrankungen) berücksichtigt. Beide Formate werden in ihrer Anwendbarkeit analysiert (Beipackzettel: Wie verstehen ihn die Angehörigen der Gesundheitsberufe? Entscheidungshilfe: Was können und was berücksichtigen Risiko-Rechner zur Ermittlung von Prognose und Therapienutzen?). Auf diesen Erkenntnissen aufbauend werden verbesserte Darstellungen entwickelt und in ersten Pilotierungen mit potentiellen Nutzern evaluiert.

5. Synopsis

Diese Dissertation besteht aus drei in begutachteten Fachjournals publizierten Arbeiten.

Anstoß zur ersten Arbeit gab die wiederholte Beobachtung, dass Laien Angaben zu Nebenwirkungen im Beipackzettel als direkt und mit der gelisteten Häufigkeit durch die Arzneimitteleinnahme verursacht bewerten (19). Ein häufiges Beispiel ist hier der vermeintliche Zusammenhang der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit dem Auftreten von Depressionen/Stimmungsschwankungen (20), der so in den wenigen randomisiert-kontrollierten Studien nicht nachgewiesen werden konnte (21,22). Ziel war daher zu untersuchen, ob diese kausale Interpretation auch durch Angehörige der Gesundheitsberufe vorgenommen wird. Über eine systematische Literaturrecherche konnten keine Publikationen zu dieser Thematik identifiziert werden. An der Umfrage nahmen 379 Ärzte, Apotheker, Angehörige der Gesundheitsfachberufe sowie Studierende der Medizin und Pharmazie teil. Rund 80% der Befragten gehen davon aus, dass die Arzneimitteleinnahme die im Beipackzettel gelistete Nebenwirkung mit der dort angegebenen Häufigkeit verursacht. Diese Überzeugung blieb auch dann bestehen, wenn zusätzlich weitere Angaben wie die Häufigkeit des Symptoms in der Placebogruppe und die Angabe des p-Wertes hinzugefügt wurden.

Aufbauend auf der ersten Arbeit wurden alternative Darstellungen der Nebenwirkungen im Beipackzettel erarbeitet, die ein verbessertes Verständnis ermöglichen sollen. Grundlage bilden zum einen die Arbeiten von Schwartz et al. zur Faktenbox (23), einem Format, das in Deutschland inzwischen auch von Krankenkassen und anderen Institutionen zur Kommunikation von Nutzen und Schaden verwendet wird. Zum anderen das von Barron et al. (24) für Ärzte zum Einsatz im Patientengespräch entwickelte Format der Darstellung des Anteils an Symptomen, die nicht pharmakologisch verursacht werden („proportion of symptoms non-pharmacological“). Beide wurden für das spezifische Format „Beipackzettel“ angepasst. Es erfolgte eine randomisierte, kontrollierte Online-Befragung mit 397 Laien. Der Beipackzettel in seiner derzeit üblichen Form diente als Kontrolle. Die vier in allen Beipackzetteln dargestellten Nebenwirkungen wurden so ausgewählt, dass die Hälfte auf die Arzneimitteleinnahme zurück zu führen war, die andere Hälfte jedoch nicht im Zusammenhang mit der Arzneimitteleinnahme stand. Alle alternativen Formate haben das Verständnis im Vergleich zum derzeit üblichen Beipackzettel deutlich verbessert. Auffällig war, dass die Teilnehmer immer noch Verständnisschwierigkeiten hatten, wenn ein als

Nebenwirkung gelistetes Symptom nicht im kausalen Zusammenhang mit der Arzneimitteleinnahme stand.

Inhalt der dritten Publikation ist einerseits eine Übersicht und Analyse der verfügbaren Risiko-Rechner zur Ermittlung von Prognose und Therapienutzen für Brustkrebspatientinnen, andererseits die Darstellung der Entwicklung und Pilotierung einer Entscheidungshilfe zur medikamentösen Therapie für Frauen mit frühem, Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs.

Diese Entscheidungshilfe ist Teil des Projekts SPUPEO („Spezialisierte Pflegekräfte zur Unterstützung Partizipativer Entscheidungsfindung in der Onkologie“), welches durch den Nationalen Krebsplan gefördert wurde. Sie ist in SPUPEO nicht zentrales Element, sondern unterstützt das sogenannte „Decision Coaching“. Dieses wird durch eine entsprechend spezialisierte Pflegefachkraft durchgeführt und ergänzt die ärztlichen Konsultationen. Das Decision Coaching beinhaltet evidenzbasierte Informationen zu Nutzen und Schaden der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten und unterstützt die Patientin, ihre individuellen Wünsche und Wertvorstellungen im Hinblick auf die Entscheidung zu ermitteln. In keiner der vorab durch eine systematische Recherche identifizierten Entscheidungshilfen zur medikamentösen Therapie für Frauen mit frühem, Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs wurden die Kriterien der evidenzbasierten Patienteninformationen (EBPI) (25,26) erfüllt.

Eine Kernfrage der medikamentösen Therapie beim frühen, Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs ist, ob eine Chemotherapie zusätzlich zur endokrinen Therapie einen Nutzen bietet. Inzwischen existieren mehrere Risiko-Rechner zur Ermittlung von Prognose und Therapienutzen, die anhand von Daten wie Alter der Patientin, Tumorgröße, Tumorgrading und Hormonrezeptorstatus u.a. die Mortalität und/oder Rezidivwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit verschiedener Therapien berechnen. Nur eines dieser Instrumente berücksichtigt die Begleiterkrankungen der Patientin (27), die wesentlich zum Nutzen-Risiko-Verhältnis beitragen (16).

Die entwickelte Entscheidungshilfe basiert auf einer systematischen Literaturrecherche zum Vergleich von endokriner und chemoendokriner Therapie. Es werden die Auswirkungen der Therapie auf das Rezidivrisiko, auf das Sterberisiko, mögliche Nebenwirkungen (in Abhängigkeit vom Menopausestatus) sowie der natürliche Verlauf ohne Therapie dargestellt. Problematisch ist, dass die randomisiert-kontrollierten Studien mit dem direkten Vergleich der beiden Optionen alle auf einem Chemotherapie-Schema basieren, welches heute kaum

noch eingesetzt wird (CMF – Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil). Diese in den verfügbaren Daten begründete Unsicherheit ist einerseits den betroffenen Frauen gegenüber schwer zu kommunizieren. Andererseits entsteht so eine Situation, die geradezu für SDM prädestiniert ist. Zusätzlich enthält die Entscheidungshilfe in einem zweiten Teil („Anhang“) weitere Informationen zur Erkrankung, zu einem Biomarker-basierten Test sowie zum Sterberisiko in Abhängigkeit von Alter und Begleiterkrankungen. Dieser letztgenannte Aspekt stellt eine Besonderheit dar und wurde in einer weiteren Online-Befragung mit 86 Frauen auf Verständlichkeit getestet. Dabei wurden 90,5% der Fragen korrekt beantwortet.

Entscheidungshilfen sind komplexe Interventionen, die Erstellung folgte unter Anwendung der Criteria for Reporting the Development and Evaluation of Complex Interventions in healthcare (CReDECI) (28).

6. Publikationen

6.1 Mühlbauer V, Mühlhauser I (2015): Understanding adverse drug reactions in package leaflets - an exploratory survey among health care professionals. BMC Health Serv Res. 15:505.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Understanding adverse drug reactions in package leaflets – an exploratory survey among health care professionals

Viktoria Mühlbauer* and Ingrid Mühlhauser

Abstract

Background: Current German or UK package leaflets do not contain an explicit notice that the listing of side effects does not imply that they are caused by the drug. Causal interpretations by patients and lay people are frequently observed. The authors examined whether health professionals understand that there is not necessarily a causal relation between drug intake and the frequency of side effects and whether adding placebo comparison improves understanding.

Methods: Exploratory survey consisting of eight assessments, each containing 2–6 survey items, and focus groups with one survey sample using questionnaires on adverse reactions in standard package leaflets and modified package leaflets supplemented with placebo comparison. Participants were convenience samples of 379 health professionals including 153 physicians (80 gynaecologists, 124 diabetes experts - physicians, nurses, and others, 39 medical students in their last year at university, 49 first year health science and education students with completed vocational training and professional experience in various health care professions and 87 pharmacists/pharmacy students). They were asked to rate how often the different adverse reactions listed were caused by drug intake.

All surveys were carried out within university seminars and postgraduate lectures from April 2014 to June 2015 in Germany. Response rate was 86 % or higher.

Results: Without placebo comparison, the majority of participants responded that the drug causes adverse reactions with the frequency given in the package leaflet or even more often (95 % of health science students, 100 % of medical students, 60 to 80 % of physicians and 66 % of pharmacists/pharmacy students). Simply adding placebo comparison in a table did not prevent misunderstanding. Analysis of focus groups with health science students supported the lack of understanding.

Conclusions: In the present surveys, health professionals had major difficulties understanding frequency information on side effects in package leaflets. The great majority erroneously implied a causal relation between drug intake and the frequency of side effects, even though most side effects listed are symptoms commonly experienced in daily life.

Keywords: Drug-related side effects and adverse reactions, Placebo, Drug labelling, Risk communication, Consumer health education

* Correspondence: viktoria.muehlbauer@uni-hamburg.de
University of Hamburg, MIN Faculty, Health Sciences and Education,
Martin-Luther-King Platz 6, D-20146 Hamburg, Germany

Background

At a recent national meeting of an influential women's health group in Germany, the key participant of a prominent panel discussion on "The Pill" explained why she had stopped taking her oral contraceptives. Studying the package leaflet she was worried by the reported effects of the pill on her psyche. She reasoned: "*More than 1 in 10 experience depression due to the pill*" and "*10 % of women are suffering from tiredness and weakness*" [1]. She undoubtedly interpreted the listed frequencies of symptoms as causally related to the oral contraceptive. We have been observing similar misconceptions among students in health sciences and education. A systematic review of the literature revealed that so far, no research has been published on causal interpretation of adverse events in package leaflets by patients, laypeople or health professionals.

German or UK package leaflets do not contain an explicit notice that side effects listed are not necessarily caused by the drug. However, for estimating a drug's risk profile it is essential to understand that most side effects can also occur when the specific compound is not taken [2].

There is good evidence that risks and benefits of drugs are over- or underestimated if data on placebo is missing [3, 4]. Therefore, Schwartz et al. developed "drug facts boxes" to communicate drug effects in comparison to placebo. They demonstrated that this format is easily understood by patients, even those with lower education [5]. In the US, some package leaflets already contain placebo information, if the incidence of the adverse reaction is 2 % or more and higher than in the placebo group. Due to the lack of placebo data in German or UK package leaflets drawing conclusions on causality is impossible.

There are no studies explicitly analyzing if health care professionals assume a causal relation for every adverse reaction listed in the package leaflet. One would expect that at least health professionals can correctly interpret drug information. Therefore, the aim of our study was to investigate health professionals' understanding of the adverse events section of the package leaflet as currently used in countries like Germany or the UK. Secondly, we wanted to evaluate whether understanding can be improved by the additional presentation of placebo data.

Methods

Exploratory survey consisting of eight assessments with 6 convenience samples of 22 to 124 participants from various health professions including physicians, nurses and other health care professionals, medical students, pharmacists, pharmacy students and students in health sciences and education. A master's degree in health sciences and education is required to teach at schools for vocational health care professions. Since vocational

health care training is required to be admitted to this course, these students have gained professional experience in various health care professions e.g. nursing or doctor's assistant.

Assessments consisted of a standard or modified package leaflet (mainly excerpts) and a questionnaire. Modified package leaflets contained placebo comparison data. Package leaflets were chosen according to the expected interest of the groups. For further details see Additional file 1, I–VIII.

Group 1

Twenty-two Year One/second semester students in health sciences and education at Hamburg University. 20/22 (91 %) were female, therefore a package leaflet of combined oral contraceptives was chosen. This group received standard package leaflets only. Answers were given as free text. Two assessments with variations in framing the questions were carried out in April 2014 at 1 week intervals during a seminar on methods of clinical and epidemiological research by one of the authors (IM). Changes in group size are due to students being absent from the seminar.

Group 2

Twenty-seven Year One/first semester students in health sciences and education at Hamburg University; 25/27 (93 %) were female. As a first assessment they received standard package leaflets, and during a second assessment 1 week later they were presented modified package leaflets of combined oral contraceptives. For this group the questionnaire was supplemented with a question on venous thromboembolism. The presentation of this adverse reaction in package leaflets already includes comparative risk data and was therefore used as a control question. Answers were given as free text. Both assessments were carried out in October 2014 during a seminar in pharmacology held by one of the authors (VM). Changes in group size are due to students being absent from the seminar.

Due to unexpected responses to the modified package leaflet indicating insufficient understanding of comparative data, in depth focus group interviews were conducted with this group a few weeks later on the modified package leaflet containing placebo comparison. The interviews were carried out in four groups of six to seven students using the Think Aloud Test [6]. All interviews were recorded on a voice recorder and transcribed. Analysis was carried out according to Mayring [7].

Group 3

Eighty gynaecologists at a conference organized by the "German-Turkish Association of Gynaecologists" in the city of Stuttgart in October 2014. This group received

only standard package leaflets of combined oral contraceptives. Questions were presented as multiple choice format and answers were given via an electronic response system.

Group 4

One hundred twenty-four health care professionals during a post-graduate training course in clinical diabetology. Most of them were physicians (59 %) or other health care professionals (e.g. diabetes nurses, 36 %) (5 % others). The training course took place at Friedrich-Schiller-University, Jena, in November 2014. Questions were presented as multiple choice format and answers were given via an electronic response system.

Group 5

Thirty-nine medical students in their last year at university (fifth year), Martin Luther University, Halle-Wittenberg, Germany. The same standard and modified package leaflet of statins was used for this group as for group 4. Questions were presented as multiple choice format and answers were given in writing. All assessments were carried out in November-December 2014.

Group 6

Pharmacy group (14 pharmacists, 61 pharmacy students and trainee pharmacists, two other health professionals and ten others) during “Pharmacy day” in June 2015 at the Institute of Pharmacy, Hamburg University. They were presented a standard and a modified package leaflet on statins (Additional file 1, VII). In comparison to group 4 and 5, this time the placebo comparison data were supplemented with *p*-values. *P*-values clearly indicated that the differences in the frequency of side effects between statins and placebo were not statistically significant. Questions were presented as multiple choice format and answers were given via an electronic response system.

Groups 3–6 were asked whether they know or use the Cochrane Library as an indicator of their competencies in evidence-based medicine and risk knowledge. Group 1 had recently been introduced to the Cochrane Library, Group 2 not yet.

In all groups, care was taken to allow for sufficient time and a trustful ambience during the assessments. Participants were invited to support our research project to help improve understandability of package leaflets. Questions were read out loudly with particular emphasis on the word “cause”.

We focused on adverse reactions that seem to occur with a comparable frequency without drug intake – depression/mood disorder and weight gain for oral contraceptives and myalgia/muscle pain for statins. The underlying evidence was taken from two Cochrane

reviews [8, 9] and a systematic review [10]. Where Cochrane data were not available we performed a supplementary search for placebo-controlled trials.

In assessments using standard package leaflets, participants were asked to rate how often the drug causes specific symptoms and to estimate how often these symptoms occur without taking the drug (for exact wording see Additional file 1, I–III and V–VII and Tables 1 and 2).

In order to find out whether adding the frequency with which specific symptoms occur under placebo treatment [11] would improve understanding we supplemented standard package leaflet information by a table displaying frequencies of adverse reactions under drug treatment in comparison to placebo treatment. All frequencies were given as percentages only – a format usually well understood [12].

Participants were considered to be misunderstanding the package leaflet when reported values were equal to the frequency in the package leaflet or higher. Answers were accepted if they were “none” or at least of a lower frequency than stated in the package leaflet. In multiple choice questions, missing answers could be an answer as well as a sign of non-participation.

According to the literature, a causal relationship between the chosen drugs and the selected adverse reactions does not exist [8, 9, 11]. Still, the underlying evidence base is insufficient. A causal relation can therefore neither be confirmed nor completely ruled out.

Ethics statement

Our survey complied with the Helsinki Declaration. According to the code of medical ethics for Hamburg, obtaining formal ethical approval for this study was not required. No medical interventions were involved and the impact of the questionnaires on daily life was considered minor and thus the welfare and rights of the participants were protected. Participants were free to answer the questions or not. Students were told that the survey was anonymous and had no impact on the grading of the seminar. The survey was conducted according to German data privacy regulations.

Results

Standard package leaflet

When asked how often the oral contraceptive causes depression or weight gain, 22/22 (100 %) (depression) and 20/22 (91 %) (weight gain) health science students (group 1) stated the frequency of occurrence given in the package leaflet (Table 1/question 1). Slightly rephrasing the question resulted in identical answers 1 week later (Table 1/question 2). Of the second group of health science students (group 2) who had just entered university, 10/25 (40 %) (mood disorder and weight gain) answered within the

Table 1 Responses to questionnaire on standard format package leaflet (oral contraceptives without placebo comparison)

Extract of questionnaire						
Common side effects (more than 1 in 100 people who take Lovelle® are affected):						
<ul style="list-style-type: none"> • Depression or mood disorder • Headache • Stomach problems, such as nausea • Breast problems, such as painful or tender breasts • Weight gain 						
Question 1: How often does the intake of this oral contraceptive cause (1) depression or mood disorder (2) weight gain? ^a						
Responses (No)	None	Lower frequency than listed in package leaflet	Same frequency as listed in package leaflet	Higher frequency than listed in package leaflet	No response	
Format free text						
Group 1 (n = 22) Health science students	(1): 0 (2): 0	(1): 0 (2): 0	(1): 22 (100 %) (2): 20 (91 %)	(1): 0 (2): 0	(1): 0 (2): 2 (9 %)	
Question 2: If 100 women take this oral contraceptive – in how many women does the intake of this oral contraceptive cause (1) depression or mood disorder (2) weight gain? ^b						
Responses (No)	None	Lower frequency than listed in package leaflet	Same frequency as listed in package leaflet	Higher frequency than listed in package leaflet	No response	
Format free text						
Group 1 (n = 21) Health science students	(1): 0 (2): 0	(1): 0 (2): 0	(1): 21 (100 %) (2): 21 (100 %)	(1): 0 (2): 0	(1): 0 (2): 0	
Group 2 (n = 25) Health science students	(1): 0 (2): 0	(1): 4 (16 %) (2): 3 (12 %)	(1): 10 (40 %) (2): 10 (40 %)	(1): 10 (40 %) (2): 11 (44 %)	(1): 1 (4 %) (2): 1 (4 %)	
Question 3: If 100 women take this oral contraceptive – in how many women does the intake of this oral contraceptive cause (1) depression or mood disorder? ^b						
Responses (No)	0	1	>1	>10	No response	
Format multiple choice						
Group 3 (n = 80) Gynaecologists	(1): 0	(1): 11 (14 %)	(1): 56 (70 %)	(1): 7 (9 %)	(1): 6 (7 %)	
Question 4: If 100 women do not take an oral contraceptive – in how many of them does (1) depression or mood disorder (2) weight gain occur? ^c						
Responses (No)	None	Lower frequency than listed in package leaflet	Same frequency as listed in package leaflet	Higher frequency than listed in package leaflet	No response	
Format free text						
Group 1 (n = 21) Health science students	(1): 0 (2): 0	(1): 12 (57 %) (2): 12 (57 %)	(1): 1 (5 %) (2): 1 (5 %)	(1): 1 (5 %) (2): 1 (5 %)	(1): 7 (33 %) (2): 7 (33 %)	

^aPossible answers: Since the exact value cannot be known from the information provided, any value lower than given in the package leaflet would be accepted. The frequency given in the package leaflet or higher would definitely be wrong. Due to it being free text, missing responses were seen as a sign of non-participation

^bSince the exact value cannot be known from the information provided, any value lower than given in the package leaflet including no response would be accepted. The frequency given in the package leaflet or higher would definitely be wrong

^cPossible answers: Since the exact value cannot be known from the information provided, any value except “none” or higher values than listed in the package leaflet would be accepted. Due to it being free text, missing responses were seen as a sign of non-participation

frequency given in the package leaflet, whereas 10 to 11/25 (40–44 %) even replied these side effects were caused more often by the oral contraceptive than the frequency listed in the package leaflet (Table 1/question 2). None of them replied that questions on causality could not be answered based on the information provided. However, 18, 21 and 22 of the 25 students were able to correctly report the frequencies of venous thrombosis as reported in three scenarios in the package leaflet (see Additional file 1, III).

Similarly, 56/80 (70 %) gynaecologists (group 3) rated the frequency given in the package leaflet and 7/80 (9 %) even higher (Table 1/question 3). Only 11/80 (14 %) participants responded with a lower frequency (6/80 (7 %) no response).

When asked how many women *not* taking any oral contraceptives experience the symptoms depression and weight gain, 12/21 (57 %) (group 1, Table 1/question 4) believed that these symptoms must occur less often

Table 2 Responses to questionnaire on standard format package leaflet (statins without placebo comparison)

Extract of questionnaire

CRESTOR® 10 mg film-coated tablets

Common possible side effects (these may affect between 1 in 10 and 1 in 100 patients):

- Headache
- Stomach pain
- Constipation
- Feeling sick
- Muscle pain
- Feeling weak
- Dizziness

Question 1: If 100 patients take this statin – in how many of them does the intake of this statin cause muscle pain?^a

Responses (No)	0	1	>1	>10	No response
Format multiple choice					
Group 4 (n = 124) Diabetes experts			75 ^b (60 %)		
Group 5 (n = 39) Medical students	0	0	37 (95 %)	2 (5 %)	0
Group 6 (n = 87) Pharmacy group	2 (2 %)	9 (10 %)	57 (66 %)	19 (22 %)	0

Question 2: If 100 patients do not take this statin – in how many of them does muscle pain occur?^c

Responses (No)	0	1	>1	>10	No response
Format multiple choice					
Group 4 (n = 124) Diabetes experts	16 (13 %)	11 (9 %)	64 (51 %)	17 (14 %)	16 (13 %)
Group 5 (n = 39) Medical students	24 (62 %)	5 (13 %)	4 (10 %)	5 (13 %)	1 (2 %)
Group 6 (n = 87) Pharmacy group	18 (21 %)	8 (9 %)	35 (40 %)	25 (29 %)	1 (1 %)

^aSince the exact value cannot be known from the information provided, any value lower than given in the package leaflet including no response would be accepted. The frequency given in the package leaflet or higher would definitely be wrong

^bExact data lost due to technical problems, but the value was confirmed independently by two other lecturers

^cPossible answers: Since the exact value cannot be known from the information provided, any value except “none” and “more than 10” including no response would be accepted

than in women taking oral contraceptives,” otherwise it would not be listed as side effect in the package leaflet“.

Comparable results were obtained using the original statin package leaflet; 75/124 (60 %) participants of the post-graduate training in clinical diabetology (group 4) replied that the statin causes myalgia or muscle pain with the given frequency of occurrence listed in the package leaflet (Table 2/question 1, exact data lost due to technical problems, but the value was confirmed independently by two other lecturers).

Results were similar for fifth year medical students (group 5) and the pharmacy group (group 6). None of the medical students and only 11/87 (12 %) of the pharmacy group responded a value lower than listed in the package leaflet (Table 2/question 1). 24/39 (62 %) of the medical students and 18/87 (21 %) of the pharmacy group stated that muscle pain would not occur in any patient not taking statins (Table 2/question 2).

Modified package leaflet

Adding data on the occurrence of side effects in the placebo group to the package leaflet on oral contraceptives didn't have a substantial effect. None of the health science students (group 2) realised that there was no difference between the groups (Table 3/question 1).

Analysis of the focus group interviews revealed that the students had difficulties understanding the slightly more scientific data. Most students were unable to make use of the frequency of occurrence presented only as percentages. Furthermore, being given the total number of patients participating in the study greatly confused them. However, they were able to understand placebo data to be roughly comparable to people not on medication and to find the corresponding values in the package leaflet (Table 3/question 2).

When the participants of the post-graduate training in clinical diabetology (group 4) were presented with the statin comparison to placebo data, still 65/124 (52 %) answered the frequency as originally given in

Table 3 Responses to questionnaire on modified package leaflet (oral contraceptives with placebo comparison)

Extract of questionnaire		
Frequency of side effects that were reported in a clinical trial on norgestimate/ ethinylestradiol (e.g. Amicette®) with 462 participants:		
	Norgestimate/ethinylestradiol	Placebo
Headache	18.4 %	20.5 %
Painful or unusual periods	10.1 %	9.0 %
Weight gain	2.2 %	2.1 %

Question 1: If 100 women take this oral contraceptive – in how many women does the intake of this oral contraceptive cause (1) headache (2) painful or unusual periods (3) weight gain?^a

Responses (No)	None	Lower frequency than listed in package leaflet	Same frequency as listed in package leaflet	Higher frequency than listed in package leaflet	No response
Format free text					
Group 2 (n = 27) Health science students	0	(1): 7 (26 %)	(1): 12 (44 %)	(1): 3 (11 %)	(1): 5 (19 %)
	0	(2): 6 (22 %)	(2): 13 (48 %)	(2): 6 (22 %)	(2): 2 (7 %)
	0	(3): 7 (26 %)	(3): 13 (48 %)	(3): 2 (7 %)	(3): 5 (19 %)

Question 2: If 100 women do not take an oral contraceptive – in how many of them does (1) headache (2) painful or unusual periods (3) weight gain occur?^b

Responses (No)	None	Lower frequency than listed in package leaflet	Same frequency as listed in package leaflet	Higher frequency than listed in package leaflet	No response
Format free text					
Group 2 (n = 27) Health science students	0	(1): 7 (26 %)	(1): 12 (44 %)	(1): 3 (11 %)	(1): 5 (19 %)
	0	(2): 6 (22 %)	(2): 13 (48 %)	(2): 4 (15 %)	(2): 4 (15 %)
	0	(3): 6 (22 %)	(3): 13 (48 %)	(3): 3 (11 %)	(3): 5 (19 %)

^aPossible answers: "None" is the correct answer. Since we have not provided any p-values for this table and therefore statistical significance cannot be identified, "1" would also be correct in part (2) and accepted in (3). Due to it being free text, missing responses were seen as a sign of non-participation

^bPossible answers: Whether women not taking oral contraceptives are equal to women taking placebo depends on placebo and nocebo effects. Therefore, all answers except "none" were accepted. Due to it being free text, missing responses were seen as a sign of non-participation

the package leaflet and 9/124 (7 %) even higher. Only 16/124 (13 %) realised that there was no difference (Table 4).

Despite the placebo comparison, at least 26/39 (67 %) medical students (group 5) were unable to see that there is no difference in occurrence between the two groups (Table 4). Results in the pharmacy group (group 6) were similar (Table 5), although they had been provided with the corresponding p-values indicating non-significance:

77/87 (88 %) did not see that muscle pain occurred as often in the placebo group as in the statin group.

Discussion

Our survey indicates that various health care professionals have major difficulties understanding frequency information on adverse events in package leaflets. The great majority erroneously implied a causal relation between drug intake and the rate with which the listed

Table 4 Responses to questionnaire on modified package leaflet (statins with placebo comparison)

Extract of questionnaire					
Frequency of side effects that were reported in clinical trials on statins with 37,938 patients (excerpt, Cochrane review 2013):					
	Statins		Placebo		
Muscle pain	9.5 %		9.2 %		
Question: If 100 patients take this statin – in how many of them does the intake of this statin cause muscle pain? ^a					
Responses (No)	0	1	>1	>10	No response
Format multiple choice					
Group 4 (n = 124) Diabetes experts	16 (13 %)	17 (14 %)	65 (52 %)	9 (7 %)	17 (14 %)
Group 5 (n = 39) Medical students	6 (15 %)	6 (15 %)	22 (57 %)	4 (10 %)	1 (3 %)

^aPossible answers: "0" would be the correct answer. Since we have not provided any p-values for this table and therefore statistical significance cannot be identified, "1" would also be accepted

Table 5 Responses to questionnaire on modified package leaflet supplemented with *p*-values (statins with placebo comparison)

Extract of questionnaire					
Frequency of muscle pain that was reported in clinical trials on statins:					
	Statins		Placebo		<i>p</i> -value
Cochrane 2013 <i>N</i> = 37,938, primary prevention	9.5 %		9.2 %		0.40
Finegold 2014 <i>N</i> = 46,262, primary prevention	7.9 %		7.6 %		0.407
Finegold 2014 <i>N</i> = 37,618, secondary prevention	4.8 %		4.6 %		0.558
Question: If 100 patients take this statin – in how many of them does the intake of this statin cause muscle pain? ^a					
Responses (No)	0	1	>1	>10	No response
Format multiple choice					
Group 6 (<i>n</i> = 87) Pharmacy group	10 (12 %)	12 (14 %)	48 (55 %)	14 (16 %)	3 (3 %)

^aPossible answers: "0" would be the correct answer

symptoms occur. Supplementation with placebo data did not prevent misinterpretation.

Package leaflets have always been a target of criticism and subject to change. Three decades ago, they were still optional, used medical terminology and contained only verbal descriptors to classify adverse reactions [13, 14]. Nowadays, package leaflets are mandatory, more user-friendly, and numerical frequencies have become an obligatory supplement to verbal descriptors [15, 16]. Placebo information is usually not included, although information on comparators has been supplemented for selected risks. For example, in an increasing number of package inserts of oral contraceptives, thromboembolic risk is now communicated for women who take this pill, those who do not take it or take a pill with a different component, and pregnant women.

So far, most research on patients' understanding of the reported adverse events has been done on direct-to-consumer advertising. Davis [17] had analysed potential customers' preferences as to whether placebo data should be presented in drug advertisements. Of the 364 participants in the survey, 52.6 % preferred the inclusion of placebo-group incidence levels, whereas 37.5 % did not, 9.9 % had no preferences. However, wanting the information does not necessarily mean that the information is understood. O'Donoghue [4] had used placebo comparison for quantifying only benefit information in drug advertisements. Therefore the results may not be transferable to risk information. They found that placebo rate information resulted for some participants in more accurate benefit perceptions whereas benefit was greatly overestimated when placebo information was missing.

Tan et al. pointed out that the "excessive, inconsistent and poorly presented information about adverse drug reactions" [2] has the potential to do harm. Most adverse drug reactions listed in package leaflets and other sources of drug information are unspecific symptoms commonly experienced in daily life. Patients assuming a

causal relation between drug intake and every adverse reaction listed in the package leaflet may substantially overestimate harm caused by the drug and thus decide against intake for the wrong reason [2]. Pfistermeister et al. drew comparable conclusions. Furthermore, they found that up to 40 % of UK and German package inserts contain "at least one potentially conflicting pair of adverse reactions", i.e. contradictory symptoms like increased and decreased appetite [18].

In our study, just presenting percentages of adverse events during drug treatment compared to placebo treatment in a table format did not enable health care professionals to question the assumed causal relationship between drug intake and the rate of occurrence of listed side effects. Even physicians and medical students seem to have great difficulties understanding placebo comparisons.

Difficulties seem to be related to understanding and interpreting data, not to finding data within the package leaflet or reading tables. Tables that demand no particular risk literacy and additional interpretation could be subject of further research.

Various factors and the use of convenience samples itself can adversely interfere with the performance of surveys leading to biased findings. Therefore, we took great care to offer a trustful ambience and the necessary time frame. Participation rates were high, and all 6 heterogeneous survey groups gave similar responses. Different framing of questions gave identical responses. Notably, the majority of health science students correctly identified comparative risk information for thromboembolic events from the package leaflets of oral contraceptives. Analysis of the focus group interviews supported the overall findings indicating a lack of understanding of placebo data. Therefore, we are confident that the results of our survey are valid.

Our study has limitations. The survey has an explorative design. It was carried out in Germany including convenience samples. Only a small proportion of

participants indicated that they used the Cochrane Library, a larger group didn't even know it (Additional file 1, VIII). Therefore, competencies in evidence-based medicine and risk knowledge might be higher in other countries possibly also facilitating better understanding of package leaflets. In order to achieve high participation rates we refrained from collecting further demographic information or assessing numeracy.

Finally, in order to attract the attention of our survey participants, the questions on oral contraceptives and statins dealt with side effects that are commonly attributed to the drug, but where evidence does not unambiguously support a causal relationship. In fact, there were no significant differences in the drug and placebo comparisons used in our examples. We are aware of the controversies surrounding myalgia and muscle pain during statin treatment [19], and it is difficult to identify studies comparing oral contraceptives with placebo reporting statistically significant differences in side effects. We could not identify evidence on there being a causal relation between the two [8, 11]. However, it might also be due to insufficient reporting of adverse events in clinical trials [20]. Despite this uncertainty, it is improbable that depression and mood disorder during oral contraceptive use are caused with a frequency of 1–10 % as listed in most package leaflets. The focus of our study was to analyse understanding. Therefore, the limitations related to the evidence base used in our examples can be neglected - an approach equally used by Schwartz et al. [5] to evaluate the drug-facts-boxes.

Despite the limitations of this explorative study, we doubt that investigations including samples more representative for various health care professionals would provide different results. Rather, the focus of further research should be the development of a format informing about side effects that can easily be understood.

Conclusion

Currently, the package leaflet is first and foremost a legal document rather than an instrument to inform patients – the information provided in the package leaflet is regulated by law [21] and the pharmaceutical company can be sued if damage occurred due to a package leaflet not being on the current state of medical knowledge [22]. It is therefore not surprising that pharmaceutical companies add side effects to the package leaflet whenever there is the slightest possibility for a causal relation. Still, our analysis shows that even the majority of physicians and other health care professionals assume a causal relation between drug intake and the side effects listed in the package leaflet and therefore don't understand the information provided. Thus, it is improbable that they inform patients appropriately on the risk of adverse events due to drug

administration. Informed decision-making is then impossible. Although we acknowledge that package leaflets do not need to and cannot be a decision aid, the information provided must be understandable. Other ways of presenting data on adverse events have to be found [23] – demanding quite a balancing act between legal requirements and understandable patient information.

Additional file

Additional file 1: PDF-document (.pdf), questionnaires and supplementary data on convenience samples and their knowledge on EbM. (PDF 272 kb)

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

Both authors contributed equally to the study design, data analysis, interpretation of the results and the manuscript. Both authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgement

We would like to thank Gabriele Meyer for conducting the survey with medical students from Martin Luther University, Halle-Wittenberg, Germany as well as Birte Berger-Höger, Ramona Kupfer and Anke Steckelberg for their help conducting the focus groups and Anne-Marie Köpke for transcribing them. Furthermore, we appreciate the support of the German Network for Evidence-based Medicine (working group "package leaflet").

Received: 14 April 2015 Accepted: 30 October 2015

Published online: 10 November 2015

References

1. Working Group of Women's Health in Medicine, Psychotherapy and Society: [How the pill changes (changed) my sense of self - personal experiences and philosophical thoughts - mother and daughter in dialogue] [German]. 19th Annual conference; 2012/12/05; Berlin, Germany. Available from: http://www.akf-info.de/fileadmin/publikationen/jahrestagungen/jt_2012/6_Schindele.pdf [Accessed 2015/09/09]
2. Tan K, Petrie KJ, Faasse K, Bolland MJ, Grey A. Unhelpful information about adverse drug reactions. *BMJ*. 2014;349:g5019.
3. Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Using a drug facts box to communicate drug benefits and harms: two randomized trials. *Ann Intern Med*. 2009;150(8):516–27.
4. O'Donoghue AC, Sullivan HW, Aikin KJ. Randomized study of placebo and framing information in direct-to-consumer print advertisements for prescription drugs. *Ann Behav Med*. 2014;48(3):311–22.
5. Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. The drug facts box: providing consumers with simple tabular data on drug benefit and harm. *Med Decis Making*. 2007;27(5):655–62.
6. Fonteyn ME, Kuipers B, Grobe SJ. A description of think aloud method and protocol analysis. *Qual Health Res*. 1993;3:430–41.
7. Mayring P. Quantitative social research] [German. Beltz Verlag: Weinheim; 2002.
8. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD003987.
9. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816.
10. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(4):464–74.

11. Redmond G, Godwin AJ, Olson W, Lippman JS. Use of placebo controls in an oral contraceptive trial: methodological issues and adverse event incidence. *Contraception*. 1999;60(2):81–5.
12. Woloshin S, Schwartz LM. Communicating data about the benefits and harms of treatment: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155(2):87–96.
13. Council of the European Economic Community. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products. OJ No 22. 1965;9(2):369.
14. Council of the European Communities. Council Directive 75/319/EEC of 20 May 1975 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products. OJ No L 147. 1975;9(6):13.
15. European Commission, Enterprise and Industry, Directorate-General: A Guideline on Summary of Product Characteristics 2005. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/spcguidrev1-oct2005_en.pdf [Accessed 2015/09/09].
16. Council of the European Communities. Council Directive 92/27/EEC of 31 March 1992 on the labelling of medicinal products for human use and on package leaflets. OJ No L 113. 1992;30(4):8.
17. Davis JJ. Consumers' preferences for the communication of risk information in drug advertising. *Health Aff*. 2007;26(3):863–70.
18. Pfistermeister B, Sass A, Criegee-Rieck M, Burkle T, Fromm MF, Maas R. Inconsistencies and misleading information in officially approved prescribing information from three major drug markets. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(5):616–24.
19. Gotzsche PC. Muscular adverse effects are common with statins. *BMJ*. 2014;348:g3724.
20. Wieseler B, Wolfram N, McGauran N, Kerekes MF, Vervolgyi V, Kohlepp P, et al. Completeness of reporting of patient-relevant clinical trial outcomes: comparison of unpublished clinical study reports with publicly available data. *PLoS Med*. 2013;10(10):e1001526.
21. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, Committee on Safety of Medicines, Working Group on Patient Information: Always Read the Leaflet. Getting the best information with every medicine 2005. Available from: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/391090/Always_Read_the_Leaflet___getting_the_best_information_with_every_medicine.pdf [Accessed 2015/09/09]
22. Medicinal Products Act in the version published on 12 December 2005, §84. Available from: http://www.gesetze-im-internet.de/englisch_amg/englisch_amg.html#p1702 [Accessed 2015/09/09]
23. Barron AJ, Zaman N, Cole GD, Wensel R, Okonko DO, Francis DP. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3572–9.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



6.2 Mühlbauer V, Prinz R, Mühlhauser I, Wegwarth O (2018): Alternative package leaflets improve people's understanding of drug side effects – A randomized controlled exploratory survey. PLoS ONE. 13(9): e0203800.

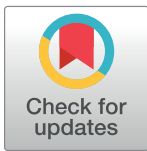
RESEARCH ARTICLE

Alternative package leaflets improve people's understanding of drug side effects—A randomized controlled exploratory survey

Viktoria Mühlbauer^{1*}, Roman Prinz², Ingrid Mühlhauser¹, Odette Wegwarth^{2,3}

1 Health Sciences and Education, MIN Faculty, University of Hamburg, Hamburg, Germany, **2** Harding Center for Risk Literacy, Max Planck Institute for Human Development, Berlin, Germany, **3** Center for Adaptive Rationality, Max Planck Institute for Human Development, Berlin, Germany

* viktoria.muehlbauer@uni-hamburg.de



Abstract

Background

Current German and EU package leaflets (PLs) do not distinguish to what extent listed side effects are indeed side effects caused by drug intake or instead symptoms that occur regardless of drug use. We recently showed that most health professionals misinterpret the frequencies of listed side effects as solely caused by the drug. The present study investigated whether (1) these misinterpretations also prevail among laypeople and (2) alternative PLs reduce these misinterpretations.

Methods

In March 2017, 397 out of 400 laypeople approached completed an online survey. They were randomized to one of four PL formats: three alternative PLs (drug facts box with/without reading instruction, narrative format with numbers) and one standard PL. Each PL listed four side effects for a fictitious drug: two were presented as occurring more often, one as equally often, and one as less often with drug intake. The alternative formats (interventions) included information on frequencies with and without drug intake and included a statement on the causal relation. The standard PL (control) only included information on frequency ranges with drug intake. Questions were asked on general occurrence and causality of side effects.

Results

Participants randomized to the standard PL were unable to answer questions on causality. For side effects occurring more often (equally; less often) with drug intake, only 1.9% to 2.8% (equally: 1.9%; less often: 1.9%) provided correct responses about the causal nature of side effects, compared to 55.0% to 81.9% (equally: 23.8% to 70.5%; less often: 21.0% to 43.2%) of participants who received alternative PLs. It remains unclear whether one alternative format is superior to the others.

OPEN ACCESS

Citation: Mühlbauer V, Prinz R, Mühlhauser I, Wegwarth O (2018) Alternative package leaflets improve people's understanding of drug side effects—A randomized controlled exploratory survey. *PLoS ONE* 13(9): e0203800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203800>

Editor: Liset Van Dijk, Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg, NETHERLANDS

Received: September 27, 2017

Accepted: August 28, 2018

Published: September 13, 2018

Copyright: © 2018 Mühlbauer et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: The data underlying this study contain sensitive information and are protected by the Data Privacy Act. Interested researchers can submit data access requests to the ethics committee of the Max Planck Institute for Human Development (Dr. Uwe Czienskowski, scienceec@mpibberlin.mpg.de).

Funding: Allowance for participants was paid from budgetary resources of the Center for Adaptive Behavior and Cognition at the Max Planck Institute

for Human Development (Germany). There was no further funding of the study.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Conclusion

In conclusion, information on the frequency of side effects in current package leaflets is misleading. Comparative presentation of frequencies for side effects with and without drug intake including statements on the causal relation significantly improves understanding.

Introduction

Informed decision making requires understandable evidence-based health information for patients. Yet studies document that patients are unlikely to receive such information on the Internet or in patient brochures. They are confronted with both a lack of evidence-based decision aids [1–3] and physicians who themselves are often insufficiently informed due to statistical illiteracy [4–9]. This situation may contribute to the findings of a recent survey of the European Medicines Agency, which showed that the majority of patients and healthcare professionals explicitly require greater amounts of unbiased and transparent information on the benefits and harms of medical interventions [10].

When requiring information about a drug's side effects, up to date package leaflets (PLs) inserted in a drug's package are the only source of information on drug side effects that patients may definitely receive. However, because PLs have to meet several legal standards, their content rather resembles a legal document than a tool for patient information. At the same time, article 56 of Directive 2001/83/EC of the European Commission requires PLs for medication to be "easily legible" and "clearly comprehensible" [11]. Yet, as the EU commission—on the basis of research from the Netherlands Institute for Health Services Research (NIVEL) and University of Leeds [12]—points out, "patients' comprehension of the PL and its readability can be improved. The language used is often too complex and the design and layout are not always user-friendly. The elderly and those with low literate skills are particularly disadvantaged, but generally these problems hold for all patient groups."

Not only formal criteria such as readability and layout are insufficiently implemented, however. Current PLs also list "side effects" that occur equally or less often in people taking the drug as compared to people not taking the drug (or placebo in clinical trials). For instance, Barron et al. [13] discovered that 28 of 33 symptoms listed as side effects in PLs for patients with heart failure are not causally related to the intake of beta-blockers. Tan analyzed side effects in official and non-official drug information documents and compared them to the 20 most indicated symptoms in the general population, including back and joint pain, headache, and fatigue. He found that "nine of the 20 symptoms most commonly experienced in daily life are listed as adverse drug reactions in more than half of drug information documents, and 17 are listed by more than a third" [14]. However, German and EU PLs do not contain any placebo group information or reference that the side effects listed are not necessarily caused by drug intake with respective frequencies. The question of causality between drug intake and the occurrence of side effects therefore *cannot* be answered when consulting currently provided PLs. In a recent survey, we showed that even health professionals, who should be particularly skilled in understanding health information, misinterpreted the extent of side effects when presented with a current standard PL [15]. Over 80% of the health professionals erroneously expected a causal relation between the listed frequency of side effects in the PL and drug intake. Their understanding was only slightly improved when provided with a comparative data for a placebo group.

In an attempt to provide physicians with risk information that are easier to approach for their counseling of patients, Barron et al. [13] developed a format that presented the “proportion of symptoms non-pharmacological” next to the “proportion of symptoms caused by the drug,” which corresponds to the proportion of each side effect not attributable or attributable to drug intake. Schwartz et al. had similar intentions when developing the drug facts box, which also displays numerical information on the benefits and harms of medical interventions for both people taking and not taking a drug. The drug facts box has been evaluated with patients and was found to improve understanding, even among those with lower education [16].

Based on these findings and others, a review commissioned by the FDA concluded that quantitative information about benefits and harms presented in terms of absolute numbers as well as in comparison between a drug and a placebo group supports consumers’ understanding of a drug’s efficacy [17]. Claims of benefits of a drug are heavily regulated in PLs, but side effects are not. An increased need for discussing adverse events in PLs was also requested by the NIVEL group [12]. Neither the literature nor stakeholders have reached a consensus on how to best achieve complete and transparent reporting of side effects in spite of this being essential to patients’ right to receive all information required for informed decision making. Not surprisingly, focus group interviews revealed that patients’ most prevailing response to the undifferentiated list of side effects in PLs is fear [18].

The aim of our exploratory study was twofold: First, we wanted to verify whether laypeople would also misinterpret side effects as we previously found health professionals to do. We expected that laypeople would also erroneously assume a causal relation between drug intake and side effects when presented with current forms of German and EU standard PLs. Second, we wanted to investigate whether alternative PLs in comparison to current standard PLs support laypeople in better understanding the causality of side effects due to drug intake.

Methods

A systematic search of the literature was carried out on PubMed, EMBASE, and PsycINFO [15] using the keywords “patient information leaflet,” “package insert,” “summary of product characteristics,” “direct to consumer advertising,” “instruction leaflet,” “product insert,” “enclosed label,” “drug labeling,” “product labeling,” “adverse effects,” “side effects,” “adverse reactions,” “drug-related side effect,” and respective combinations (PubMed search strategy, see [S1 File](#)). To keep the search as sensitive as possible, we did not restrict the keywords by the terms “causal interpretation” or “understanding.” The search was carried out in December 2014 and yielded 5,644 citations. We checked for updates for PubMed and EMBASE on a monthly basis until August 2018. The only inclusion criterion was the examination of understanding the causal relation between symptoms and adverse events in PLs. Fifty-seven articles were read in full text. Up to that time, we could not identify any research on the causal interpretation of adverse events in PLs.

To investigate if alternative PLs potentially enhance people’s understanding of side effects in comparison to currently used standard PLs (control), we decided on three alternative formats (interventions), which have been suggested as a tool for communicating and summarizing findings from medical research: (1) drug facts box according to Schwartz et al. [16], (2) drug facts box according to Schwartz et al. [16] supplemented by reading instructions, and (3) narrative with numbers according to Barron et al. in a modified version [13]. The format of drug facts boxes (format 1)—developed to enhance people’s understanding of medical facts [16]—is a tabular visualization of benefits and harms for a group taking the drug and a group not taking the drug. All event rates for the benefit and harms are provided as absolute

numbers, adjusted to the same denominator (e.g., X out of 100), and present the data for the group taking/not taking the drug in columns right next to each other for ease of comparison and to reduce the reader's cognitive load [16, 19]. As format 2 in our study, we extended the facts box by additionally including reading instructions in order to investigate if it would further support guidance of people's interpretation—which to our knowledge has not yet been tested. For the third alternative format, we chose Barron's et al. [13] approach of narrative with numbers, originally developed (but again not yet tested empirically) for physicians to use in patient communication. Because in its original version a same denominator can refer to different populations and frequencies, and information is presented in percentages and natural frequencies [20, 21], we modified the format by using absolute numbers referring to the same denominator throughout to ensure comparability between the three formats. That is, all three alternative formats included absolute numbers and the same denominators. However, the three formats varied in the extent of how much additional verbal information was given for guidance. Compared to the facts box formats (format 1, format 2) format 3 further did not display the numerical information for the groups taking/not taking the drug in columns next to each other. We decided to include three alternative formats instead of just one in order to explore for the first time if any of these provide a particular advantage over currently used standard PLs in fostering people's understanding of the causal nature of side effects.

To fill the different formats of a PL with real information, we used data from a systematic review on the side effects of beta-blockers [13]. To exclude the potential bias in response to our questions from people who may know or even take beta-blockers themselves and thus may hold a specific assumption about their side effects, we labeled the provided information on the side effects belonging to a fictitious drug called Suffia. Apart from the drug name, the content of all PLs and the format of the standard PL was not fictitious. Moreover, we took into account that a small survey by Sullivan et al. found that 100 participants were more likely to make direct comparisons between the efficacy of drug-taking and placebo groups when the term "without [drug name]" was used instead of "placebo" or "sugar pill" [22], and accordingly used the term "without Suffia" to describe placebo group results. Format 4 (standard PL) followed the current convention of how information on side effects is presented in the PLs of drugs, which served as the control condition in our study.

For our fictitious drug, we listed four possible side effects: hyperglycemia ("increased blood glucose level"), bradycardia ("slow heart rate"), anemia, and depression. The four side effects were chosen from systematic review on the side effects of beta-blockers [13] by chance, with the only requirement that half of them had a causal relation to drug intake and the other half did not (see S1 Table).

In the alternative PLs, hyperglycemia (16 of 100 patients who take Suffia vs. 13 of 100 patients who do not take Suffia) and bradycardia (5 of 100 patients who take Suffia vs. 2 of 100 patients who do not take Suffia) were presented as occurring more often in the group taking the drug. Anemia (4 of 100 people who take Suffia vs. 4 of 100 people who do not take Suffia) was depicted as occurring equally often in both groups and depression (9 of 100 patients who take Suffia vs. 12 of 100 patients who do not take Suffia) as occurring less often under drug intake. In each of the alternative formats, a summary statement was additionally given for each of the side effects on how many of these were due to drug intake (e.g., "Taking Suffia leads to 3 extra cases of increased blood glucose levels in 100 people"). We also provided a fictitious time frame within which patients would experience these side effects ("occurrence of undesired symptoms over 5 years"). Fig 1 provides an example of an alternative PL (format 2). For the standard PL (format 4), all information on the side effects was given as in currently distributed PLs and used verbal quantifiers ("very common", "common") together with a numerical range ("more than 10 cases in 100 people taking the drug"). That is, hyperglycemia (16 cases out of

Side effects

Like all medications, Suffia[®] can have side effects. Not all undesired symptoms are necessarily due to taking the drug. Undesired symptoms can also arise without taking the drug.

Occurrence of undesired symptoms over 5 years:

Undesired symptoms	Of 100 persons who take Suffia [®] :	Of 100 Persons who do NOT take Suffia [®] :	Undesired symptoms that are ascribed to Suffia [®] intake:
Increased blood sugar levels	16 of 100	13 of 100	Taking Suffia [®] results in increased blood sugar levels in an additional 3 of 100 people.
Slow heart rate	5 of 100	2 of 100	Taking Suffia [®] results in slow heart rate in an additional 3 of 100 people.
Anemia	4 of 100	4 of 100	Taking Suffia [®] has no impact on anemia.
Depression	9 of 100	12 of 100	Taking Suffia [®] prevents depression in 3 of 100 people.

How to read this table: Of 100 people taking Suffia[®] over 5 years, 16 have increased blood sugar levels. Of 100 comparable people not taking Suffia[®], 13 have increased blood sugar levels. Hence, 13 of 100 people taking Suffia[®] would have increased blood sugar levels even without taking the drug. Suffia[®] therefore causes an increase in blood sugar levels in 3 of 100 people.

Fig 1. Example of an alternative package leaflet: Drug facts box with reading instructions.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203800.g001>

100 in the group taking the drug) was labeled as “very common” (“affects more than 1 in 10 patients”), while bradycardia (5 cases out of 100 in the group taking the drug), anemia (4 cases out of 100 in the group taking the drug), and depression (9 cases out of 100 in the group taking the drug) were labeled as “common” (“affects up to 1 in 10 patients”) (see Fig 2). The remaining PLs can be seen in the Supporting Information (S1–S8 Figs).

The online version survey was set up and published using Limesurvey, an open source survey software (Limesurvey GmbH, Hamburg, Germany; URL: <http://www.limesurvey.org>). Consent was recorded by participants ticking the box agreement of participation after reading information about the research goals and the data collection (consent form and introduction to the Online Survey, see S2 File). If participants did not agree to participate, they automatically exited the survey. Data were collected on 22 March 2017 using clickworker, an online survey panel provider (clickworker GmbH, Essen, Germany; URL: <http://www.clickworker.de>). Participants received the average reimbursement of 1 euro—as suggested by clickworker—for their time spent on participating in our survey. The study was conducted in German; all formats and survey questions in this publication are translations. Original phrasing of the PLs can

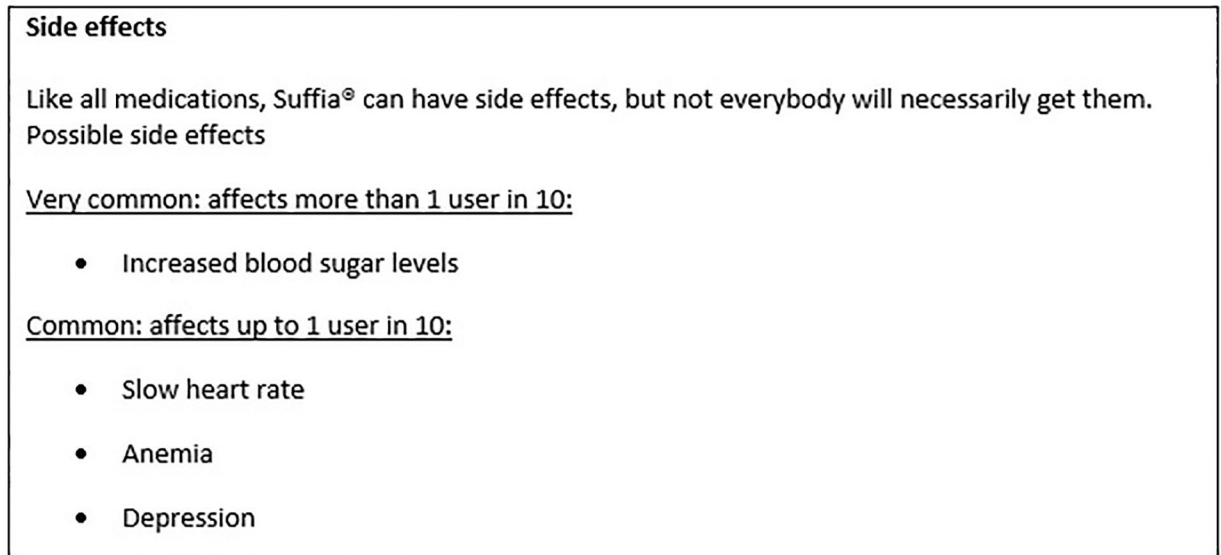


Fig 2. Control: Standard package leaflet.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203800.g002>

be seen in the Supporting Information. Of the 400 participants who entered the survey, 397 provided their informed consent and were randomly assigned to one of the four formats of the PL. Randomization was achieved by means of a computer-based random number generation and neither participants nor investigators could foresee the random assignment. After reading the respective PL, participants were asked for each of the listed side effects 1) how many people out of 100 taking Suffia[®] would experience the respective side effects (general occurrence), and 2), for how many people out of 100 taking Suffia[®] the respective side effect is causally induced by the drug (causality). The order of these questions was randomized across participants. To best reflect a real-life situation, the respective PL remained visible the entire time while participants were answering the question. That is, participants were not required to recall the numbers of people experiencing side effects with and without drug intake when making their judgments.

1. General Occurrence Question:

“Out of 100 people taking the drug Suffia[®]. How many people experience the following side effects during intake of Suffia[®]?”

[Original language: Von 100 Personen, die das Arzneimittel Suffia[®] einnehmen: Bei wie vielen Personen treten die folgenden Nebenwirkungen unter der Einnahme von Suffia[®] auf?]

2. Causality Question:

“Out of 100 people taking the drug Suffia[®]. For how many people is taking Suffia[®] the cause of experiencing the following side effects?”

[Original language: Von 100 Personen, die das Arzneimittel Suffia[®] einnehmen: Bei wie vielen Personen ist das Einnehmen von Suffia[®] ursächlich für die folgenden Nebenwirkungen?]

The general occurrence question tested whether participants were able to derive correct numbers from the table. The correct answer was the number of people experiencing the symptom among those taking the drug. The question regarding causality investigated whether the

respective PLs enable people to correctly understand to what extent side effects listed in the PL are causally induced by drug intake. Here the correct answer was the difference in the event rate between the group taking and not taking the drug.

The survey did not allow for item nonresponse; thus all 397 surveys were complete. For all formats of the PL, answers to the general occurrence question were rated correct according to the aforementioned frequencies. For the question on causality, the correct answers were “3 out of 100 people” for hyperglycemia and bradycardia and “0 out of 100 people” for anemia and depression for all formats of the PL.

Analysis

Taking into consideration our first study with health professionals [15] and the results of a randomized controlled trial on the effectiveness of a drug facts box on people’s understanding by Schwartz and Woloshin [23], we assumed a difference of at least 20 percent points between the standard PL and all alternative formats in the proportions of correct responses to the causality question (question 2). However, due to a lack of previous studies comparing differences in effectiveness between the three alternative formats we used in the study at hand, we were not able to estimate the potential differences between the alternative formats or to estimate the potential size of differences in supporting people’s understanding of medical facts. Thus, except for the difference between the standard PL and alternative PLs, all other analyses were only hypothesis generating.

Data were analyzed by frequency, reporting for each group and side effect. Order effects were analyzed using the non-parametric Pearson Chi-square test. All data were stored and analyzed with IBM SPSS Statistics 24 (New York City, USA) and RStudio (RStudio Inc, Boston, USA). Graphics were produced with the RStudio package ggplot2 by H. Wickham (2009). Because analyses were not pre-defined but hypotheses generating we did not adjust for multiple testing or baseline imbalances between groups. Statistical analysis was not blinded.

Ethical approval

The study was approved by the Institutional Ethics Board of the Max Planck Institute for Human Development, Berlin (Germany).

Results

Age of participants in the study ranged from 18 to 69 years (*Mean* = 37.0, *SD* 12.0). Mean time spent on reading the respective format and answering both questions was 3 min. 11 sec. (*median* = 2 min. 29 sec.; *SD* = 3 min. 57 sec.). See [Table 1](#) for participants’ characteristics.

a) General occurrence of side effects during drug use

Asked about the number of people who experience each of the side effects listed in the PL during intake of the drug Suffia[®], between 68.1% and 75.8% of the participants presented with the drug facts box (format 1) gave a correct answer across the questions on the four listed side effects. For those presented with the drug facts box with reading instruction (format 2), between 52.6% and 55.8% responded correctly. Among people presented with the narrative including numbers (format 3), between 55.2% and 93.3% derived the correct number from the table. In contrast, participants receiving the standard PL (format 4) gave considerably fewer correct answers to the questions on general occurrence. Only between 0% and 11.3% of these participants were able to provide correct answers across the four questions. Detailed information on correct responses per format and listed side effects can be seen in [Table 2](#).

Table 1. Characteristics of survey participants.

	Group 1 (n = 91) Drug facts box (format 1)	Group 2 (n = 95) Drug facts box with instruction (format 2)	Group 3 (n = 105) Narrative with numbers (format 3)	Group 4 (n = 106) Standard package leaflet (format 4)
Mean age (SD); (range)	36.9 (11.6); 18–65	38.0 (12.3); 18–69	37.1 (11.7); 18–63	36.4 (12.7); 18–65
No (%) female	40 (44.0)	51 (53.7)	54 (51.4)	43 (40.0)
No (%) speaking German at home	89 (97.8)	91 (95.8)	98 (93.3)	102 (97.1)
No (%) education				
Secondary (8 years)	4 (4.4)	1 (1.1)	3 (2.9)	3 (2.9)
Secondary (10 years)	22 (24.2)	21 (22.1)	20 (19.0)	40 (38.1)
University entrance diploma (12–13 years)	65 (71.4)	73 (76.8)	82 (78.1)	62 (59.0)
No (%) occupational status				
Untrained	12 (13.2)	12 (12.6)	14 (13.3)	14 (13.3)
Vocational training	33 (36.3)	24 (25.3)	29 (27.6)	47 (44.8)
Professional school	8 (8.8)	9 (9.5)	3 (2.9)	10 (9.5)
University of applied science	3 (3.3)	14 (14.7)	17 (16.2)	6 (5.7)
University graduate	34 (37.4)	36 (37.9)	39 (37.1)	26 (24.8)
Other	1 (1.1)	0	3 (2.9)	2 (2.0)
No (%) currently employed	51 (56.1)	63 (66.3)	78 (74.3)	74 (70.5)
No (%) health professional	2 (2.2)	3 (3.2)	2 (1.9)	2 (1.9)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203800.t001>

The formats also resulted in different variances of participant’s responses on the general occurrence of side effects. Participants receiving the standard PL (format 4) tended to have larger variance than did participants who received the alternative formats 1 to 3. For instance, for hyperglycemia (correct answer: 16), the responses of participants receiving the standard PL ranged from 1 to 92 out of 100 people with a median of 10 ($M_{responses} = 13.1$; $SD = 14.1$) (Fig 3). The majority of participants who received the standard PL underestimated the general occurrence of side effects: 87.7% provided frequencies lower than the correct answer of 16.

Although the majority of people receiving any of the alternative formats provided the correct answer regarding the general occurrence, a considerable number of participants provided the response that would have been correct for the question on the causality of side effects (correct response for hyperglycemia: 3). That number was provided by 23.1% of participants receiving the drug facts box (format 1) (range $responses$: 3–19, $M_{responses} = 13.1$; $SD = 5.7$), 43.2% of participants receiving the drug facts box with reading instruction (format 2) (range $responses$: 3–19, $M_{responses} = 10.4$; $SD = 6.6$), and 42.9% of those receiving narratives with numbers (format 3) (range $responses$: 2–16, $M_{responses} = 10.3$; $SD = 6.5$). A similar pattern was observed for responses on the question for bradycardia, but not for anemia and depression. Information on the range, mean, and standard deviation of responses for each of the other three side effects can be found in the Supporting Information (see S2 Table).

Table 2. Participants’ correct responses to the question on the general occurrence of side effects per format and per side effect.

	Drug facts box (n = 91)	Drug facts box with reading instruction (n = 95)	Narrative with numbers (n = 105)	Standard package leaflet (n = 106)
	Percentage of participants with correct responses [95% CI]			
Hyperglycemia	68.1 [57.9, 76.8]	52.6 [42.7, 62.4]	55.2 [45.7, 64.4]	0.0 [0.0, 3.5]
Bradycardia	68.1 [57.9, 76.8]	53.7 [43.7, 63.4]	56.2 [46.7, 65.3]	6.6 [3.2, 13.0]
Anemia	75.8 [66.0, 83.4]	55.8 [45.8, 65.4]	93.3 [86.9, 96.7]	1.9 [0.5, 6.6]
Depression	71.4 [61.4, 79.7]	53.7 [43.7, 63.4]	61.9 [52.4, 70.6]	11.3 [6.6, 18.8]

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203800.t002>

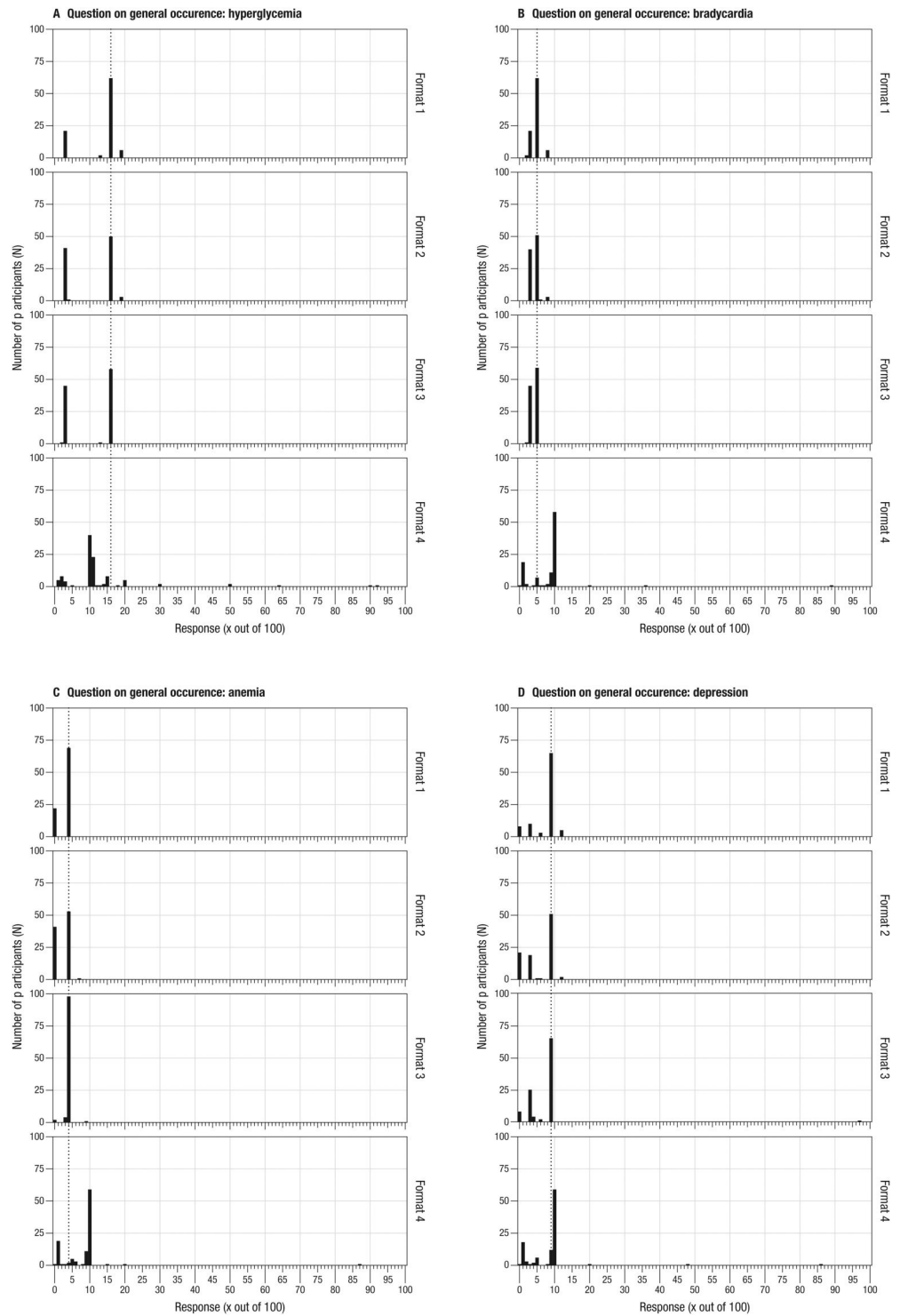


Fig 3. Participants' response distribution on the general occurrence of side effects per format. (Format 1 = drug facts box, format 2 = drug facts box with reading instruction, format 3 = narrative with numbers, format 4 = standard PL).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203800.g003>

As mentioned before, the general occurrence question aimed at investigating whether participants were able to correctly draw numbers from a table. Because participants receiving the standard PL had to deal with changing denominators and imprecise numerical information (i.e., ranges instead of point estimates), they were generally at a disadvantage in arriving at a correct response to this question. If the responses to the general occurrence question are analyzed more liberally for this group, allowing for a ballpark of ± 5 out of 100, between 38.7% and 97.2% answered the question correctly.

b) Causality between drug use and side effects

Asked about how often each of the side effects listed in the PL is causally induced by the intake of the drug Suffia[®], between 29.7% and 57.1% of people presented with the drug facts box (format 1) were able to provide the correct answers (see [Table 3](#)). Of the people presented with the drug facts box with reading instruction (format 2) between 43.2% and 70.5% responded correctly, and among people being presented with the narrative including numbers (format 3), between 21.0% and 81.9% provided correct estimates. Interpretation of the causal extent of the side effect depression—depicted as occurring less frequently in the group taking the drug—appeared challenging, however. Whereas over 50% of participants presented with any of the three alternative formats correctly understood the causal relation between drug intake and each of the other side effects, less than 50% did so for depression (see [Table 3](#)). Also, the alternative formats did not prevent some participants from confusing causality with general occurrence. For instance, for hyperglycemia, between 15.2% and 37.4% of the participants provided the correct response for general occurrence instead of causality. For the other side effects, see Supporting Information.

With the standard PL (format 4), a minority of participants correctly understood the extent of the causal relation between side effects and drug intake: Only between 1.9% and 2.8% estimated the correct answers to the respective questions. [Table 3](#) shows the results for each format of the PL and each side effect in detail.

The formats again resulted in different variances of participants' responses. Participants receiving the standard PL (format 4) again tended to display a larger variance than participants who received the alternative formats 1 to 3. For instance, taking participants' estimates of the causal extent of hyperglycemia due to drug intake (correct answer: 3), participants receiving the standard PL provided responses ranging from 0 to 90 ($M_{responses} = 11.2$; $SD = 9.4$, $median_{responses} = 10$) (see [Fig 4](#)). Now a majority of participants in this group overestimated the extent of side effects causally induced by the drug intake: 84.0% provided frequencies higher than the correct answer of 3. For the alternative formats, responses on the causal extent of hyperglycemia by participants receiving the drug facts box (format 1) ranged from 3–19 ($M_{responses} = 9.0$; $SD = 6.7$), by participants receiving the drug facts box with reading instruction from 2–81 ($M_{responses} = 7.5$; $SD = 9.7$, $median_{responses} = 3.0$), and by participants receiving narratives including numbers (format 3) from 3–16 ($M_{responses} = 5.2$; $SD = 4.8$), respectively ([Fig 4](#)). Information on the range, mean, and standard deviation of responses for each of the other three side effects can be found in the Supporting Information (see [S3 Table](#)).

Randomization of the questions on general occurrence and causality did not influence the proportion of correct response rates (results for order effects, see [S4](#) and [S5](#) Tables), except for the drug facts box (format 1) and the question on depression ($p = 0.04$), where participants who first viewed the question on causality provided more correct replies to the general occurrence question afterwards.

Table 3. Participants with correct responses to the question on causality per format and per side effect.

	Drug facts box (n = 91)	Drug facts box with reading instruction (n = 95)	Narrative with numbers (n = 105)	Standard package leaflet (n = 106)
	Percentage of participants with correct responses [95% CI]			
Hyperglycemia	55.0 [44.7, 64.8]	69.5 [59.6, 77.8]	81.9 [73.5, 88.1]	2.8 [1.0, 8.7]
Bradycardia	55.0 [44.8, 64.8]	68.4 [58.5, 76.9]	80.0 [71.4, 86.5]	1.9 [0.5, 6.6]
Anemia	57.1 [46.9, 66.8]	70.5 [60.7, 78.8]	23.8 [16.7, 32.8]	1.9 [0.5, 6.6]
Depression	29.7 [21.3, 39.7]	43.2 [33.7, 53.2]	21.0 [14.3, 29.7]	1.9 [0.5, 6.6]

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203800.t003>

Discussion

In our study, we showed that currently used standard formats of PLs do not enable laypeople to distinguish which proportion of listed side effects are indeed side effects caused by drug intake or instead are symptoms occurring regardless of drug intake. Nearly all participants in the group receiving the standard PL were unable to draw correct conclusions on the causal extent of side effects and overestimated the frequency of all listed side effects. In contrast, all alternative formats improved understanding of the extent to which these side effects are causally induced by the drug. Particularly for the side effects presented as occurring more often in the group of people taking the drug as compared to not taking the drug, the majority of participants were able to correctly understand the causal link between drug intake and side effects when presented with the alternative format. Narratives with numbers and drug facts boxes with reading instructions might be particularly helpful in this context. Although the alternative formats, in contrast to the standard format, improved people’s understanding of the causality of all side effects, these formats could only partly prevent the misunderstanding of side effects that were depicted as occurring equally or less often under drug intake (anemia and depression). We assume that the word “side effect” triggers a certain anticipation. To find a listed side effect occurring less often within people taking a drug than within those not taking the drug may contradict the conventional wisdom of what “side effect” means. More neutral descriptions such as “unintended events” may have prevented some of the confusion we found for the question on the causal extent of depression due to drug intake. However, because “side effects” is the official term, well-known and commonly used, we decided to use it in our study. We can only speculate, however, why, among the three alternative formats, people receiving the narrative with numbers (format 3) particularly suffered from the aforementioned effect. In contrast to the facts box formats (formats 1 and 2), which displayed outcome information for the intervention and control group side-by-side, within the format “narrative with numbers” numbers had to be extracted from sentences, which might have contributed to the variability of our findings. Considering the lack of power for comparability between the alternative formats, variability might also be purely due to chance. We further found an order effect for the facts box (format 1) and depression, where participants who first viewed the question on causality provided more correct replies to the general occurrence question afterward. The order effect just gained significance and the respective effect size (0.22) was small. As can be seen in the [S2 Table](#) in the Supporting Information, for the other three side effects we also saw a trend toward the same order effect for the facts box format. Although again speculative, the reason for this finding might be that, in contrast to the other two alternative formats, the facts box in its pure form does not provide any additional guidance by reading instructions or verbalizations of the findings next to the provision of the numbers. Studying the effect of people’s interpretation on the causality of “side effects” occurring equally or less often under drug intake by using a different terminology for describing “side effects,” and further using larger sample sizes for studying differences in the interpretation on the nature of side effects caused by the

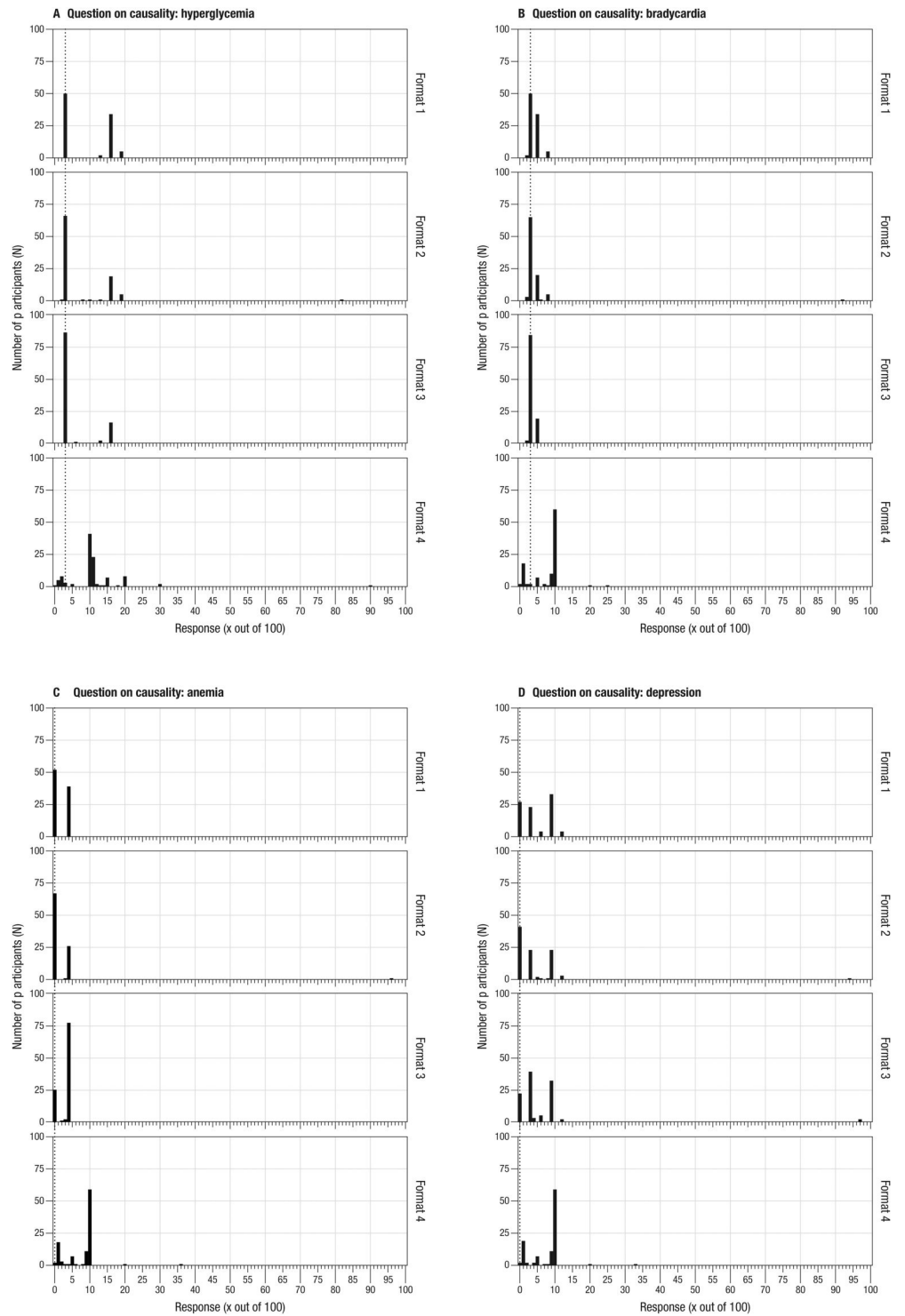


Fig 4. Participants' response distribution on the causal extent of side effects per format. (Format 1 = drug facts box, format 2 = drug facts box with reading instruction, format 3 = narrative with numbers, format 4 = standard PL).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203800.g004>

alternative PLs within future research, will likely help shed more light on the underlying mechanisms.

PLs have been in the focus of various research activities. Particular attention has been paid, for example, to the wording used in PLs [24] or to which layout (font size, color, bold print) best supports the consumer's ability to find and understand important information contained in PLs [25]. Our study adds to the existing body of research in that it is the first to show that alternative formats of PLs, such as facts boxes, in comparison to currently used standard PLs, considerably improve laypeople's understanding of the proportion of side effects that are causally related to drug use. The study was sufficiently powered to detect differences between currently used standard and alternative PLs. Further, to the best of our knowledge, the study is also the first to test the format "narratives with numbers"—originally designed by Barron et al. [13]—with laypeople, although in a modified form.

Patient empowerment has undoubtedly taken a huge step forward that pharmaceutical companies are required to provide PLs with data on side effects. Our research should therefore not be misunderstood as a proposal to include only side effects with proven causal relations. Retrieving reliable data on the causality of side effects that occur very rarely ($<1/1000$) is often impossible. It would require an enormous number of participants to determine such rare events in clinical trials, which is why these are usually identified by post-marketing surveillance activities. However, informed decision making would already be greatly enhanced if information on causality for side effects occurring in 1% or more people were included in PLs. Already today the FDA recommends that symptoms for which solid evidence has shown that these are not caused by the drug should not be included in the PL. It might also be worthwhile to present different adverse events sections in the PL: one for those supported by high quality evidence and one for other adverse events. Way et al. [26] conducted a survey asking patients with chronic conditions and the general public whether they desired medical information that had not undergone scientific analysis or if they preferred to wait until safety information had been further investigated. 51% of the patient group and 63% of the general public said they preferred receiving information on potential side effects as soon as there is a sign of a safety problem. These findings may support the idea of including different sections that distinguish between already proven side effects and adverse events still under investigation.

As our study documents, current standard PLs lead to a high degree of misperception about side effects and hence pose a considerable threat to informed choices. As findings from focus group interviews revealed, people fear taking drugs after reading currently used PLs [18], what may increase the risk for not adhering to their medication [27]. Further, verbal expressions like "very common" or "common"—consistently used in current standard PLs—influence expectations of the occurrence of side effects even in combination with frequency expressions, for instance, among people from ethnic minorities, people with less education, or people with negative beliefs about medicines [28]. Expectations from verbal suggestions are found to trigger the placebo effects [29]. Alternative PLs may potentially help to reduce fear and foster informed choices.

Listing symptoms that are "prevented" by drug intake should not, however, result in a form of hidden advertising, as has occurred for some drugs. For instance, during the German benefit assessment of pharmaceuticals in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), for the antidiabetic drug dapagliflozin, positive side effects such as weight loss and lower blood pressure were strongly emphasized [30] while long-term data on cardiovascular outcomes were missing.

The fact that current PLs do not allow conclusions to be drawn on the causality between drug intake and the frequency of side effects has further consequences on physicians' and other health professionals' workload. Lacking solid information on drugs' effectiveness in

current PLs, physicians dedicated to initiating informed decision making in their patients are forced to search the scientific literature themselves to identify the extent of side effects caused by the specific drug. But many databases for adverse events are invalid because of nonsystematic assessment [31] and expectations (from investigators and patients) in clinical trials [32], incomplete reporting, missing transparency of clinical trial results, and spontaneous reporting after market entry. Köhler et al. [33] compared the proportion of adverse events of new drugs reported in various publication types. Whereas journal publications report 40% of all adverse events, registry reports contain 53% and EPAR (European public assessment reports) only 20%. Reporting of serious or drug-specific adverse events was even more scarce.

The practical consequence of the present study is to substantially increase regulatory efforts to change the presentation of numerical information on the occurrence of side effects in PL in the best interest of patients. However, current developments on this issue are not encouraging. Despite increasing evidence that alternative forms as compared to the current form of presenting medical risk information can improve patients' understanding, the FDA does not see the need for new regulations. Their reasoning is "that the inclusion of quantitative information about the risks and benefits of prescription drugs in a single standardized format would not broadly improve health care decision making" [17]. The EMA recently announced work on improving the PL to better meet the need of patients and healthcare professionals [10]. Yet, they do not specify how they will go about this task and how changes should be implemented. From an ethical and patient-centered perspective, these objections are hard to understand. Risking that patients refrain from taking beneficial drugs after overestimating side effects is unjustifiable. Our data clearly demonstrate the high degree of misunderstanding induced by current PLs and that it is possible to improve the PL format and, consequently, patients' understanding. PLs urgently need to be refined in the interest of informed decision making. It is now up to regulatory agencies to take action.

Limitations

Our study needs to be viewed in the light of limitations. First, the study was neither designed nor powered to detect differences between the three alternative formats. However, power calculation was not possible because previous research providing sufficient information on what differences to expect between these aforementioned conditions was lacking. Given that each of the three alternative approaches used in our study has been suggested to improve people's understanding of medical research [16, 19], we nevertheless believe that our exploratory approach to study the relative effectiveness of each of the three alternative format in comparison to the current standard PL in just on study is justified. Whereas the present study therefore cannot ascertain whether one of the three alternative formats is superior to the others on communicating side effects occurring with different frequencies, it nevertheless provides first insights on the relative effectiveness of these different alternative approaches in communicating side effects over the currently used approach. Second, we did not test the wording of the questions used in our study in previous focus groups. A certain number of participants misinterpreted the general occurrence question as a question on causality. The format of an online survey makes it impossible to identify whether this occurred due to the wording of the question in the survey or because the effect of presenting a comparison between people taking or not taking the drug already strongly implies causality that asking for anything beyond the true (causal) extent of side effects did not seem reasonable. Asking both questions concurrently might have made it easier for the participants to detect the different intentions behind both questions. Third, compared to the general population, participants in our survey were educated above average and younger. Our sample is therefore not representative, but we can rule

out bias due to a health professional background. Further, participants who were randomized to the standard PL differed in their levels of education compared to the other groups. However, because the proportion of correct responses for that format differed so substantially from all three alternative formats, we are confident that our main findings are primarily explained by the way information is presented in the different PLs rather than by the difference in education. Fourth, we used data from placebo groups to illustrate how often different symptoms occur without drug use. Placebo group data are the best available surrogate for the occurrence of symptoms without drug intake. However, adverse events reported under placebo can sometimes be similar to those expected for active treatment [32]. The fact that participants in clinical trials are aware of being in a trial, receiving special attention and a form of “treatment”—be it an active drug or a placebo—can lead to positive (placebo) or negative (nocebo) symptoms that might not occur under daily life conditions. Therefore, all values presented in our PLs are only rough estimates, without acknowledging placebo and nocebo effects. It is an unsolved problem that data without placebo or nocebo effects cannot be obtained. However, we refrained from describing the drug as a placebo or sugar pill in our PLs to keep the text easily understandable for laypeople, and to acknowledge the fact that our previous research with health professionals found only minor improvements in understanding when providing a placebo column without any additional explanation [15]. Fifth, estimating the number of adverse events caused by drug intake through calculating the difference between people experiencing the side effect while taking the drug and those experiencing these events while taking a placebo might seem too simplistic. In contrast to people participating in RCTs, those taking the drug in “real life” are often prone to multimorbidity and polypharmacy and might experience deviating rates. However, the aim of our study was not to establish evidence on the true size of side effects under real circumstances, but to investigate which format would likely support people’s understanding of side effects. Sixth, we presented only four adverse events within the PLs of our study in order to keep time load for working through the survey acceptable and ensure sufficient participation rates. Tan et al. [14] analyzed information on side effects for 15 prescription drugs in PLs and other sources and found that the median of side effects listed in these documents ranged from 26 to 74.5. Further research needs to assess whether alternative PLs still improve understanding when they contain a larger number of side effects than depicted in our study.

Conclusion

Laypeople commonly assume a causal relation between drug intake and the frequency of side effects when reading current PLs. With these PLs, it is impossible to find information on the causality of side effects induced by drug intake. Our study showed that a considerable number of people confronted with standard PL overestimate the extent of side effects. Considering that these PLs may leave a considerable number of people in fear and potentially affect their adherence to prescribed drugs, the current situation not only undermines informed decision making but asks for a profound change in how information is given in package leaflets. Our study demonstrated that alternative formats exist that would help people to better understand information on side effects. Yet most people are probably not even aware of the fact that substantial information is lacking in current PLs. Including all relevant information on side effects for both intervention and control group might require more space than available on current standard PLs; yet, we believe that thinking of new layout formats is more justified than withholding relevant information from patients. We now need the commitment of regulatory instances to change existing standard PLs and include comparative information on people taking and not taking the drug, in the best interest of patients and of health care.

Supporting information

S1 File. PubMed search strategy.

(PDF)

S2 File. Consent form and introduction to the survey.

(PDF)

S1 Fig. Format 1: Alternative package leaflet (intervention): Drug facts box.

(PDF)

S2 Fig. Format 2: Alternative package leaflet (intervention): Drug facts box with reading instruction.

(PDF)

S3 Fig. Format 3: Alternative package leaflet (intervention): Narrative with numbers.

(PDF)

S4 Fig. Format 4: Standard package leaflet (Control).

(PDF)

S5 Fig. Format 1: Drug facts box (Original language).

(PDF)

S6 Fig. Format 2: Drug facts box with reading instruction (Original language).

(PDF)

S7 Fig. Format 3: Narratives with numbers (Original language).

(PDF)

S8 Fig. Format 4: Standard package leaflet (Original language).

(PDF)

S1 Table. Excerpt from Barron et al.: The proportion of side-effects on beta-blocker that are caused by being on beta-blocker.

(PDF)

S2 Table. Distribution of participants' responses on the general occurrence of side effects during drug intake for each format.

(PDF)

S3 Table. Distribution of participants' responses on the causal relation between drug intake and side effects for each format.

(PDF)

S4 Table. Effect of the order of the question of general occurrence on the proportion of participants' correct responses in dependence on whether participants first received the question on general.

(PDF)

S5 Table. Effect of the order of the question of causality on the proportion of participants' correct responses in dependence on whether participants first received the question on causality and then the question on general occurrence or vice versa occurrence and then the question on causality or vice versa.

(PDF)

Acknowledgments

We would like to thank the working group “Package leaflet” of the Network for Evidence-based Medicine (www.ebm-netzwerk.de) for their intellectual support on this work.

Author Contributions

Conceptualization: Viktoria Mühlbauer, Ingrid Mühlhauser, Odette Wegwarth.

Data curation: Roman Prinz, Odette Wegwarth.

Formal analysis: Roman Prinz.

Funding acquisition: Odette Wegwarth.

Investigation: Viktoria Mühlbauer, Roman Prinz, Ingrid Mühlhauser, Odette Wegwarth.

Methodology: Viktoria Mühlbauer, Ingrid Mühlhauser, Odette Wegwarth.

Project administration: Viktoria Mühlbauer, Roman Prinz, Ingrid Mühlhauser, Odette Wegwarth.

Resources: Viktoria Mühlbauer, Ingrid Mühlhauser, Odette Wegwarth.

Software: Roman Prinz.

Supervision: Ingrid Mühlhauser, Odette Wegwarth.

Visualization: Viktoria Mühlbauer, Roman Prinz.

Writing – original draft: Viktoria Mühlbauer.

Writing – review & editing: Viktoria Mühlbauer, Roman Prinz, Ingrid Mühlhauser, Odette Wegwarth.

References

1. Covey J. A meta-analysis of the effects of presenting treatment benefits in different formats. *Med Decis Making*. 2007; 27(5):638–54. <https://doi.org/10.1177/0272989X07306783> PMID: [17873250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17873250/)
2. 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> PMID: [19259269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19259269/)
3. Naylor CD, Chen E, Strauss B. Measured enthusiasm: does the method of reporting trial results alter perceptions of therapeutic effectiveness? *Ann Intern Med*. 1992; 117(11):916–21. PMID: [1443954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1443954/)
4. Wegwarth O, Gigerenzer G. "There is nothing to worry about": gynecologists' counseling on mammography. *Patient Educ Couns*. 2011; 84(2):251–6. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2010.07.025> PMID: [20719463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20719463/)
5. Wegwarth O, Gaissmaier W, Gigerenzer G. Deceiving numbers: survival rates and their impact on doctors' risk communication. *Med Decis Making*. 2011; 31(3):386–94. <https://doi.org/10.1177/0272989X10391469> PMID: [21191123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21191123/)
6. Wegwarth O, Schwartz LM, Woloshin S, Gaissmaier W, Gigerenzer G. Do physicians understand cancer screening statistics? A national survey of primary care physicians in the United States. *Ann Intern Med*. 2012; 156(5):340–9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00005> PMID: [22393129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22393129/)
7. Wegwarth O, Gigerenzer G. Improving evidence-based practices through health literacy—reply. *Jama Intern Med*. 2014; 174(8):1413–4.
8. Bodemer N, Muller SM, Okan Y, Garcia-Retamero R, Neumeier-Gromen A. Do the media provide transparent health information? A cross-cultural comparison of public information about the HPV vaccine. *Vaccine*. 2012; 30(25):3747–56. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.03.005> PMID: [22421558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22421558/)
9. Gigerenzer G, Muir Gray JA. *Launching the century of the patient. Better doctors, better patients, better decisions: envisioning healthcare 2020*. Cambridge: MIT Press; 2011. p. p. 1–19.

10. European Commission. Report from the Commission to the European Parliament and the Council in accordance with Article 59(4) of Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. 2017. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_03_report_smcp-pl_en.pdf [Accessed: 2018/05/31]
11. European Parliament, Council of the European et al. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities.
12. Van Dijk L, Patrício Monteiro S, Vervloet M, de Bie J, Raynor T. Study on the package leaflets and the summaries of product characteristics of medicinal products for human use. 2014. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/75meeting/pil_s.pdf [Accessed 2018/05/31]
13. Barron AJ, Zaman N, Cole GD, Wensel R, Okonko DO, Francis DP. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information. *Int J Cardiol*. 2013; 168(4):3572–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.05.068> PMID: 23796325
14. Tan K, Petrie KJ, Faasse K, Bolland MJ, Grey A. Unhelpful information about adverse drug reactions. *BMJ*. 2014; 349:g5019. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5019> PMID: 25115975
15. Mühlbauer V, Mühlhauser I. Understanding adverse drug reactions in package leaflets—an exploratory survey among health care professionals. *BMC Health Serv Res*. 2015; 15:505. <https://doi.org/10.1186/s12913-015-1160-1> PMID: 26554666
16. Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. The drug facts box: providing consumers with simple tabular data on drug benefit and harm. *Med Decis Making*. 2007; 27(5):655–62. <https://doi.org/10.1177/0272989X07306786> PMID: 17873258
17. Food and Drug Administration. Report to Congress. Implementation of Section 3507 of the Patient Protection and Affordable Care Act of 2010. Final Report. <https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/reportsbudgets/ucm443887.pdf> [Accessed: 2018/05/31]
18. Herber OR, Gies V, Schwappach D, Thurmann P, Wilm S. Patient information leaflets: informing or frightening? A focus group study exploring patients' emotional reactions and subsequent behavior towards package leaflets of commonly prescribed medications in family practices. *BMC Fam Pract*. 2014; 15:163. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-15-163> PMID: 25277783
19. Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Using a drug facts box to communicate drug benefits and harms: two randomized trials. *Ann Intern Med*. 2009; 150(8):516–27. PMID: 19221371
20. Reyna VF, Brainerd CJ. Numeracy, ratio bias, and denominator neglect in judgments of risk and probability. *Learn Individ Differ*. 2008; 18(1):89–107.
21. Galesic M, Garcia-Retamero R. Statistical numeracy for health: a cross-cultural comparison with probabilistic national samples. *Arch Intern Med*. 2010; 170(5):462–8. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.481> PMID: 20212183
22. Sullivan HW, O'Donoghue AC, Aikin KJ. Presenting quantitative information about placebo rates to patients. *Jama Intern Med*. 2013; 173(21).
23. Schwartz LM, Woloshin S. Communicating uncertainties about prescription drugs to the public: a national randomized trial. *Arch Intern Med*. 2011; 171(16):1463–8. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.396> PMID: 21911629
24. Burgers C, Beukeboom CJ, Sparks L, Diepeveen V. How (not) to inform patients about drug use: use and effects of negations in Dutch patient information leaflets. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015; 24(2):137–43. <https://doi.org/10.1002/pds.3679> PMID: 25044310
25. Tong V, Raynor DK, Aslani P. Developing alternative over-the-counter medicine label formats: How do they compare when evaluated by consumers? *Res Social Adm Pharm*. 2018; 14(3):248–61. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2017.03.003> PMID: 28546037
26. Way D, Boudier F, Lofstedt R, Evensen D. Medicines transparency at the European Medicines Agency (EMA) in the new information age: the perspectives of patients. *J Risk Res*. 2016; 19(9):1185–215.
27. Wouters H, Van Dijk L, Geers HC, Winters NA, Van Geffen EC, Stiggelbout AM, et al. Understanding statin non-adherence: knowing which perceptions and experiences matter to different patients. *PloS one*. 2016; 11(1):e0146272. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146272> PMID: 26808151
28. Webster RK, Weinman J, Rubin GJ. How does the side-effect information in patient information leaflets influence peoples' side-effect expectations? A cross-sectional national survey of 18- to 65-year-olds in England. *Health Expect*. 2017; 20(6):1411–20. <https://doi.org/10.1111/hex.12584> PMID: 28618140
29. Webster RK, Weinman J, Rubin GJ. A systematic review of factors that contribute to nocebo effects. *Health Psychol*. 2016; 35(12):1334–55. <https://doi.org/10.1037/hea0000416> PMID: 27657801

30. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-51/Wortprotokoll_Dapagliflozin_2013-04-23.pdf. [German.] [Accessed: 2018/05/31]
31. Schroll JB, Penninga EI, Gotzsche PC. Assessment of adverse events in protocols, clinical study reports, and published papers of trials of orlistat: a document analysis. *PLoS medicine*. 2016; 13(8): e1002101. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002101> PMID: 27529343
32. Rief W, Nestoriuc Y, von Lilienfeld-Toal A, Dogan I, Schreiber F, Hofmann SG, et al. Differences in adverse effect reporting in placebo groups in SSRI and tricyclic antidepressant trials: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2009; 32(11):1041–56. <https://doi.org/10.2165/11316580-000000000-00000> PMID: 19810776
33. Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, et al. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports. *BMJ*. 2015; 350:h796. <https://doi.org/10.1136/bmj.h796> PMID: 25722024

6.3 Mühlbauer V, Berger-Höger B, Albrecht M, Mühlhauser I, Steckelberg A (2019):
Communicating prognosis to women with early breast cancer – overview of prediction tools
and the development and pilot testing of a decision aid. BMC Health Serv Res. 19:171

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Communicating prognosis to women with early breast cancer – overview of prediction tools and the development and pilot testing of a decision aid

Viktoria Mühlbauer^{1*} , Birte Berger-Höger¹, Martina Albrecht¹, Ingrid Mühlhauser¹ and Anke Steckelberg^{1,2}

Abstract

Background: Shared decision-making in oncology requires information on individual prognosis. This comprises cancer prognosis as well as competing risks of dying due to age and comorbidities. Decision aids usually do not provide such information on competing risks. We conducted an overview on clinical prediction tools for early breast cancer and developed and pilot-tested a decision aid (DA) addressing individual prognosis using additional chemotherapy in early, hormone receptor-positive breast cancer as an example.

Methods: Systematic literature search on clinical prediction tools for the effects of drug treatment on survival of breast cancer. The DA was developed following criteria for evidence-based patient information and International Patient Decision Aids Standards. We included data on the influence of age and comorbidities on overall prognosis. The DA was pilot-tested in focus groups. Comprehension was additionally evaluated through an online survey with women in breast cancer self-help groups.

Results: We identified three prediction tools: Adjuvant!Online, PREDICT and CancerMath. All tools consider age and tumor characteristics. Adjuvant!Online considers comorbidities, CancerMath displays age-dependent non-cancer mortality. Harm due to therapy is not reported.

Twenty women participated in focus groups piloting the DA until data saturation was achieved. A total of 102 women consented to participate in the online survey, of which 86 completed the survey. The rate of correct responses was 90.5% and ranged between 84 and 95% for individual questions.

Conclusions: None of the clinical prediction tools fulfilled the requirements to provide women with all the necessary information for informed decision-making. Information on individual prognosis was well understood and can be included in patient decision aids.

Keywords: Decision-making, Decision support techniques, Prognosis, Breast neoplasms, Risk communication, Prediction tool

* Correspondence: viktoria.muehlbauer@uni-hamburg.de

¹MIN Faculty, Health Sciences and Education, University of Hamburg, Martin-Luther-King Platz 6, D-20146 Hamburg, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© 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

Women with breast cancer want to be involved in treatment decision-making [1–3]. The German guideline on breast cancer [4] and the German National Cancer Plan [5] recommend shared decision-making (SDM), which includes the consideration of women's values and preferences. Especially the National Cancer Plan emphasizes the importance of patients' abilities to ask for understandable information and support in order to move from a traditional, paternalistic to an active, equal patient-physician relationship. In addition, studies have shown that gender has a substantial effect on health behaviors, access to health care, and health system responses. In some settings and conditions women's health is more negatively affected [6]. So far, SDM has not been widely implemented in clinical practice [7].

In order to make an informed treatment decision, patients and clinicians need to know about the risk of dying from breast cancer. However, it is just as important to consider the individual prognosis [8]. Howlader et al. used the term individual prognosis in contrast to cancer prognosis. Individual prognosis does not only include the risk of dying from cancer, but also the risk of dying from competing risks other than cancer. These competing risks are age or comorbidities. For younger women, there are hardly any differences between cancer prognosis and individual prognosis since the risk of dying due to other causes than cancer is low. For older women, for example with cardiovascular or kidney diseases, the risk of dying from breast cancer might be small compared to the risk of dying from their comorbidities. Knowledge about these comorbidities is essential in order to estimate the benefit and harm of additional chemotherapy. If the baseline risk of dying from other causes than breast cancer is high, only very few women might benefit from chemotherapy. Therefore, patient characteristics like age, comorbidities and age-dependent risks of death from causes other than breast cancer have to be considered in estimating the individual prognosis [8]. The information should be made available to physicians and patients in prediction tools and DAs. So far, we are not aware of any DA or patient treatment guideline including data on individual prognosis.

The aim of the project "specialized nurses to support informed shared decision-making in oncology" (the acronym "SPUPEO" refers to the German translation) is to improve cancer care by offering decision-coaching. Decision-coaching is led by breast care nurses or oncology nurses to enhance SDM to allow women to make informed choices. An informed choice is achieved when women's preferences are *congruent* with the intention and implementation of their decision. Evidence-based patient information (EBPI) is a prerequisite for informed decision-making. Detailed criteria for EBPI have been

published [9, 10]. Evidence-based DAs communicate benefits and harm of all treatment options including the option not to treat, presenting them in a way that patients can understand. In contrast to EBPI, DAs additionally contain value clarification tools. The SPUPEO decision-coaching is supported by evidence-based DAs that have been developed within the project. SPUPEO involved members of self-help groups from the very beginning of the process. These women contributed to the selection of topics, resulting in two priority topics: the treatment decision for ductal carcinoma in situ (DCIS) [11] and for early, hormone receptor-positive breast cancer. Results on the development and pilot-testing of the DCIS intervention with emphasis on coaching by specialized nurses have recently been published [12]. In the present study, we focus on the communication of individual prognosis among women facing decisions on the treatment for early, hormone receptor-positive breast cancer. It comprises endocrine therapy only or a combination of endocrine and chemotherapy. The SPUPEO DA quantifies the possible treatment benefits and harm. It also includes information on the natural course of the disease without any drug treatment.

To estimate the benefit from adjuvant therapy, several online prediction tools have been developed [13]. Usually, prognosis is based on pathological prognostic factors like tumor size, grading and number of positive lymph nodes. In recent years, various biomarker tests have been available to predict whether a woman will benefit from chemotherapy in addition to endocrine therapy [14–17]. However, none of the biomarker tools considers baseline mortality risks and the influence of comorbidities. They might therefore falsely evoke an impression of certainty regarding the treatment decision.

The manuscript consists of two parts. The aim of this study is to describe the development and pilot-testing of the DA for early, hormone receptor-positive breast cancer including information on individual prognosis. We started with a literature search on prediction tools addressing individual prognosis in order to be able to communicate information on individual prognosis in the DA. In the first part of the following sections we will therefore give an overview on prediction tools that formed the basis of the development process. The second part comprises the development and piloting of the DA.

Methods

Prediction tools: An overview

This part gives an overview of existing online prediction tools for women with breast cancer.

In January 2016, a systematic literature search for interactive, freely accessible prediction tools concerning breast cancer was performed in PubMed and the Cochrane Controlled Trials Register. We searched for

tools addressing the effect of adjuvant pharmacotherapy on survival based on clinical parameters (tumor and patient characteristics) and checked for updates on a monthly basis until January 2019. Tools were analyzed for included variables, information on prognosis without adjuvant therapy, underlying data bases, model validation and being up-to-date. Publications in languages other than English or German were excluded, as were studies published before the year 2000 (before the first elaborated tool, Adjuvant!Online, was released) as well as tools based on biomarker testing or tools estimating survival through case-matches. Study types eligible for inclusion were meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials, reviews and comparative studies. Two reviewers (VM, AS) independently screened the titles and abstracts. Disagreements were solved by discussion. Articles were read in full text and checked for eligibility by VM and AS. Data extraction was carried out by VM and AS. Descriptive analysis was performed.

Decision aid: Development and pilot-testing

This part describes the development and pilot-testing of the DA, including information on individual prognosis.

As DAs are complex interventions, we developed and pilot-tested the DA in accordance with the UK Medical Research Council's guidance (phase 1 and 2) [18]. Our results are reported in line with the revised Criteria for Reporting the Development and Evaluation of Complex Interventions in healthcare: revised guideline (CReDECI 2) [19].

Development of the DA

The development of the DA is based on the theory of planned behavior [20, 21]. We conducted a systematic review of DAs for women with breast cancer. None of the 12 identified DAs concerning chemotherapy for early, hormone receptor-positive breast cancer fulfilled the EBPI criteria [9, 10]: Data on prognosis without drug treatment was usually not available and the evidence underlying the DA was not accessible. We therefore decided to develop a DA according to the EBPI criteria, the Good Practice guidelines for health information [22] and the International Patient Decision Aids Standards (IPDAS) [23]. The development of the DA was comparable to the development of the other SPUPEO DA concerning DCIS [12].

We undertook a systematic literature search in March 2014 to identify the evidence base related to the following topics:

- use of chemotherapy regimens recommended in the German treatment guideline [4] (taxanes, anthracyclines, CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil)) in adequate dosing
- use of endocrine therapy as recommended in the German treatment guideline (tamoxifen, aromatase inhibitors, GnRH-analogues) in adequate dosing and treatment period (at least 5 years of endocrine therapy)
- direct comparison of endocrine therapy plus chemotherapy versus endocrine therapy alone
- endocrine therapy versus placebo to estimate the natural course of the disease

Additionally, we searched medical guidelines (national and international) and further references from professional associations. Studies concerning neoadjuvant chemotherapy were excluded.

We checked for updates on a monthly base until January 2019. Study types eligible for inclusion were meta-analyses, systematic reviews and RCTs. We included observational studies for side effects if the data from RCTs were insufficient. We searched PubMed, Embase and the Cochrane Controlled Trials Register (search strategy see Additional file 1 p.2). Publications in languages other than English or German were excluded. Two reviewers (VM, MA) independently screened titles and abstracts. Disagreement was solved by discussion. Articles were read in full text and checked for eligibility by VM and BBH. In addition, we searched for grey literature and screened the references of large meta-analyses by the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). All included studies were critically appraised regarding risk of bias using the Cochrane risk of bias tool [24]. Data extraction was carried out by two independent reviewers (VM, BBH). Descriptive analysis was performed. The DA was developed as a brochure. To allow good readability, we chose a large font size (14.5pt) and format (21x29cm). Due to the topic, we used female designations throughout the brochure. The content of the DA can be found in the supplement (see Additional file 1 p.3).

Pilot-testing

User testing was carried out using focus groups and an online survey. The results were reported according to the Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Health Research (COREQ) [25]. All the interviewees were health scientists from Hamburg University and had experience in conducting focus group interviews. The interviews were carried out at the meeting places of self-help groups and at Hamburg University. The methodological orientation to underpin the study was the theory of planned behavior.

Focus groups

The aim of the focus group study was to explore the acceptability, comprehensibility and completeness of

the DA. Focus groups aim to find the range of opinions of people across groups. They present a more natural environment compared to individual interviews [26]. For the focus group study, we recruited women from breast cancer self-help groups in northern Germany via e-mail. Women were eligible to participate if they had any type of invasive breast cancer and could read the DA in the German language. They received the DA two weeks before the interview. After having given informed consent, the focus group interviews were conducted by two interviewers (VM and AS/MA/BBH) based on an interview guide. All focus group interviews were audio taped, and in addition, notes were taken. We conducted a content analysis according to Mayring [27]. One researcher coded the transcripts and the results were discussed by two researchers. The results guided the revision in an iterative process. All focus group interviews were carried out between January and September 2016. All the women received a compensation of 15€.

The group discussions focused on prognosis considering age and comorbidities. Furthermore, uncertainty concerning applicability of data on the benefit of additional chemotherapy was discussed. Focus groups were conducted in an iterative process. Resulting revisions were incorporated and discussed in the following focus group until data saturation was achieved (focus group interview guide see Additional file 1 p.4).

Online survey

The presentation of data concerning the influence of age and comorbidities on 5-year survival is expectably difficult to understand. During the focus group interviews, this chapter had been revised several times. To confirm that the information is well understood, a subsequent online survey addressing a larger group of women was conducted from April to August 2017. Women were recruited from breast cancer self-help groups and breast cancer internet forums. We used Unipark® [28] to carry out the online survey. The two relevant pages of the DA were displayed, and participants were asked four multiple choice questions. Two questions tested whether participants were able to derive correct numbers from the Table (Q1a and Q1b), two questions tested comprehension (Q2 and Q3). We analyzed the proportion of correct responses out of the total responses, for all questions individually and for overall questions.

Ethics statement

The SPUPEO project was approved by the ethics committees of the German Federation of Nursing Science (DPG).

Results

Prediction tools: An overview

Out of 19,634 references, 19,585 were excluded based on their titles and abstracts. Forty-nine full texts were screened and 36 fulfilled the inclusion criteria.

We identified three relevant prediction tools concerning the effect of adjuvant pharmacotherapy on survival: Adjuvant!Online [29], PREDICT [30, 31] and CancerMath [32]. CancerMath address health professionals only. All tools are freely accessible, however Adjuvant!Online has been unavailable since the end of 2015. All descriptions are therefore based on the former version. Seven other tools for women with breast cancer were identified but excluded from the overview [13, 33–38] (see Additional file 1 p.1).

Characteristics of included tools

Pathological prognostic factors

Adjuvant!Online, PREDICT and CancerMath consider tumor characteristics like tumor size and grading, number of positive nodes, estrogen-receptor (ER) status and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status. PREDICT also considers mode of detection (screening or symptomatic) and Ki67 status. CancerMath considers the histological type.

Patient characteristics

All tools consider age at diagnosis. Only Adjuvant!Online considers comorbidities, even though precise definitions of the comorbidity stages provided are not available. CancerMath displays age-dependent non-cancer mortality. PREDICT has included competing mortality in its algorithm and links it to age. Differences in vitality and functional status within age groups are not considered.

Presentation of results

All tools display disease progression without adjuvant therapy after surgery. Adjuvant!Online and CancerMath differentiate between cancer death and death from other causes. CancerMath displays survival rates, cancer death rates and non-cancer death rates. Data are available for up to 15 years. If hormonal therapy and chemotherapy are selected, only the additive effect of both treatments is presented. The effect of HER2-targeted therapies is not displayed. Effects are presented as curves, bar charts, pie charts or pictograms. PREDICT shows overall survival at five and ten years in bar charts. Additional effects of endocrine therapy, chemotherapy and trastuzumab are presented separately. Non-cancer mortality is not available. Neither PREDICT nor CancerMath provides estimates on risk of recurrence, but Adjuvant!Online does.

Harm

Communicating the harm caused by chemotherapy is one of the challenges for physicians. Harm is influenced by many factors including age, comorbidities and drug interactions. If the expected benefit is small, data on harm becomes even more relevant. None of the tools considers harm that might be caused by pharmacotherapy. In a cohort study of 12,239 women with breast cancer [39], receiving chemotherapy was associated with a higher risk of hospital admissions or emergency room visits within the first year after breast cancer diagnosis (61% with chemotherapy versus 42% without chemotherapy, difference: 19% [95% CI 16.7 to 21.3%, $p < .001$]). Chemotherapy patients had longer hospital stays (5.0 versus 3.8 days, difference: 1.2 [95% CI 0.6 to 1.7]) and 16% of women who received chemotherapy had a chemotherapy-related serious adverse event compared to 5% of women who did not receive chemotherapy (difference: 11% [95% CI 9.6 to 12.4%]). In this study, chemotherapy recipients and non-recipients did not differ in comorbidity score, but recipients were younger and more likely to have metastatic disease. In the group of women receiving chemotherapy, hospital admission rates varied according to age and chemotherapy regimen [40], a fact that is insufficiently displayed by all prediction tools.

Underlying data, actuality and funding

Adjuvant!Online is based on the Surveillance, Epidemiology and End-Results (SEER) registry from the American National Cancer Institute. PREDICT uses the Eastern Cancer Registration and Information Centre (ECRIC) dataset, containing UK data. CancerMath is based on the SNAP method (size, nodes, and prognostic factors) which was developed using data from women treated in Southern California, the Surveillance, Epidemiology and End-Results (SEER) registry from the American National Cancer Institute and National Vital Statistics Reports.

Information on funding is rarely reported. PREDICT is partly financed by the pharmaceutical industry. Adjuvant!Online was developed in 2001 and was shut down for updates in 2015. There is no information about a relaunch of the website. PREDICT was launched in 2010. Since then, updates led to the inclusion of HER2 status, Ki67 and micrometastases. It was updated and refitted in 2017 to improve calibration. It seems that CancerMath is currently not being updated. Since all the tools are based on registers and provide an estimation of the prognosis for 10–15 years, it follows that all the tools are usually based on data and therapies that were introduced more than 10 years ago. Therefore, transferability is questionable.

External validation

All prediction tools were externally validated.

Adjuvant!Online We identified 13 studies [30, 41–52] conducted in different Western and Asian populations. The differences between predicted and observed survival varied substantially among subgroups.

Predict Ten studies [30, 31, 48, 51–57] from different Western populations were retrieved. Ten-year survival was accurately predicted apart from several subgroups; five-year survival was significantly overestimated.

CancerMath We identified two studies [32, 58]. The participants were grouped according to risk of death (1–2%; 2–4% etc.). Predicted and observed survival rates were conform for 97% of the study population.

Further details are summarized in Table 1.

Laas et al. [59] compared all three tools in a cohort with 965 ER-positive, HER2-negative patients from the US and Canada. Discrimination is characterized using the C-statistic or the receiver operating characteristic (ROC) curve: 0.67 [95% CI 0.63–0.70] for Adjuvant!Online, 0.72 [95% CI 0.69–0.75] for PREDICT and 0.74 [95% CI 0.71–0.77] for CancerMath. All tools might therefore be possibly helpful for discrimination, but only values above 0.75 are considered as clearly useful [60]. Calibration – the average difference between predicted probabilities and observed survival at 10 years was 9.0% [95% CI 6.0–12.0] for Adjuvant!Online, 8.0% [95% CI 5.0–11.0] for PREDICT and 10.7% [95% CI 0.8–18.0] for CancerMath. The correlation between the different prediction tools was 0.85 between Adjuvant!Online and PREDICT, 0.82 between PREDICT and CancerMath and 0.5 between CancerMath and Adjuvant!Online.

Implementation

Adjuvant!Online has been shown to improve SDM and to change treatment decisions in a randomized controlled trial with 432 women [61]. In the group using Adjuvant!Online, significantly fewer women with low tumor severity chose adjuvant therapy (58.3% vs. 86.8%). At the same time, more women with high tumor severity (based on tumor size, receptor status and positive nodes) chose adjuvant therapy. The RCT was conducted with an early version of Adjuvant!Online. Another trial [62] showed hardly any significant impact by using Adjuvant!Online compared to a standard pamphlet. Rather, the decision to take adjuvant therapy or not was determined by practice type (academic or community hospital), nodal status and tumor size.

Decision aid: Development and pilot-testing

Development of the DA

Evidence synthesis of treatment regimes Out of 4897 references, 4828 were excluded, based on title and

Table 1 External validation of prediction tools

Author	Validation cohort	Results
Adjuvant!Online		
Campbell et al. (2009) (version 8.0) [41]	1065 patients ≤85 years with T1–2, N0, M0 tumors diagnosed between 1986 and 1996 at Churchill Hospital in Oxford (UK).	For the whole cohort at 10 years, Adjuvant!Online significantly overestimated OS (by 5.54%, $P = 0.001$), BCSS (by 4.53%, $P = 0.001$), and EFS (by 3.51%, $P = 0.001$). OS significantly overestimated for the following parameters: age, menopausal status, Grade 2 + 3, nodal involvement, tumor size 1–2 cm, ER+, local therapy, no systemic therapy and hormone therapy only.
de Glas et al. (2014) (version 8.0) [42]	2012 patients ≥65 years with early breast cancer diagnosed between 1997 and 2004 in the western Netherlands.	Adjuvant!Online significantly overestimated 10-year OS . The difference between observed and predicted 10-year overall survival was 9.8% ([95% CI 5.9–13.7], $p < 0.0001$, c-index 0.75). 10-year cumulative recurrence was overestimated by 8.7% ([95% CI 6.7–10.7], $p < 0.0001$, c-index 0.67) when comorbidity was defined as “average for age”. Definition of comorbidity by an expert panel resulted in significant underestimation of 10-year OS by –17.1% ([95% CI –21.0 to –13.2], $p < 0.0001$, c-index 0.70) but accurate prediction of cumulative recurrence (–0.7% [95% CI –2.7–1.3], $p = 0.48$, c-index 0.62).
Hajage et al. (2011) (version 8.0) [43]	I. 456 French patients with N0 M0 tumors diagnosed between 1995 and 1996. II. 295 Dutch patients with T1–2 N0 M0 tumors ≤52 years diagnosed between 1984 and 1995.	I. No significant difference between predicted and observed survival, but survival overestimated for women receiving chemotherapy only. II. 10-year OS was significantly overestimated by 13% ($p = 0.00001$).
Jung et al. (2013) (version 8.0) [44]	699 Korean patients with T1–3, N0–3, M0 treated between 1986 and 1999.	Adjuvant!Online significantly overestimated 10-year OS by 11.1%, BCSS by 11.6% and EFS by 9.3% (all $p < 0.001$).
Yao-Lung (2012) (version 8.0) [45]	559 Taiwanese patients treated between 1992 and 2001 with N0–3, M0	No significant differences in predicted OS in low-risk patients but overestimation of survival in high risk patients (predicted:observed risk = 1.26; $p = 0.016$)
Mook et al. (2009) (version 8.0) [46]	5380 patients with T1–3, M0 tumors diagnosed between 1987 and 1998 at the Netherlands Cancer Institute.	For the whole cohort, there were no significant differences between predicted and observed 10-year OS and BCSS. OS was significantly overestimated for women < 40 years and ≥ 70 years. BCSS was significantly underestimated for women with mastectomy, DCIS, and ER-. Tumor size and age resulted in overestimation as well as underestimation of BCSS. C-index was 0.70 for OS and 0.71 for BCSS.
Olivotto et al. (2005) (version 5.0) [47]	4083 patients with T1–2, N0–1, M0 tumors diagnosed between 1989 and 1993 in British Columbia (Canada).	No significant differences between predicted and observed 10-year OS, BCSS and EFS. OS was significantly overestimated for women < 35 years, with positive nodes and a combination of hormones and chemotherapy. OS was underestimated for women with negative nodes, without systemic therapy and BCS + RT.
PREDICT		
Candido Dos Reis (2017) (version 2, refitted) [57]	5738 patients diagnosed between 1999 and 2003 in the UK (ECRIC dataset) 1944 patients diagnosed between 1989 and 1998 from the Nottingham/Tenovus Breast Cancer Study (NTBCS) 981 patients < 50 years from the Breast Cancer Outcome Study of Mutation Carriers (BCOS) diagnosed between 1990 and 2000 with stage I–III breast cancer in the Netherlands. 2609 patients diagnosed between 2000 and 2008 in the UK (POSH dataset)	PREDICT significantly overestimated ACM in the POSH dataset by 12% ($p = 0.00$) and BCSM by 9% ($p = 0.018$). Non-breast cancer mortality was significantly overestimated by 57% ($p < 0.001$) in the POSH dataset and significantly underestimated by 19% ($p = 0.039$) in the NTBCS dataset. Across all datasets, PREDICT significantly overestimated BCSM in ER+ women aged 20–29 years by 40% ($p = 0.0047$) and in ER+ and ER- women with tumor size ≥5 mm by 35 and 33%, respectively ($p = 0.04$ and $p = 0.00$). BCSM was significantly underestimated in ER+ with tumor size 0–9 mm by 35% ($p = 0.024$). Discrimination was better for ER+ than ER- in all datasets (ER+: AUC from 0.741 in BCOS to 0.796 in ECRIC, ER-: AUC from 0.632 in BCOS to 0.726 in ECRIC).
de Glas et al. (2016) (version 2) [53]	2012 patients ≥65 years with early breast cancer diagnosed between 1997 and 2004 in the western	5-year OS was underestimated in patients without comorbidity (predicted:observed OS = –3.7%, [95% CI =

Table 1 External validation of prediction tools (Continued)

Author	Validation cohort	Results
	Netherlands.	– 7.2 to – 0.2], $P = 0.040$), and overestimated in patients with 4 or more comorbidities (predicted:observed OS 11.8%, [95% CI = 6.9–16.7], $p < 0.0001$). 10-year OS was overestimated in patients with 4 or more comorbidities (predicted:observed OS = 20.7%, [95% CI = 15.8–25.6]). Overall, c-index of the predicted 5-year OS was 0.73, [95% CI = 0.70–0.75], and for 10-year OS 0.74, [95% CI = 0.72–0.76].
Maishman et al. (2015) (version 2) [54]	3000 patients ≤ 40 years diagnosed in the UK between 2000 and 2008.	PREDICT provided accurate long-term (8- and 10-year) survival estimates for younger women. Five-year estimates were less accurate, with the tool significantly overestimating survival by 5% overall, and in subgroups of patients with ER+ tumors, grade 2, tumors ≥ 1 cm or patients receiving a combination of hormone and chemotherapy. OS was also overestimated for patients receiving second and third generation chemotherapy. PREDICT significantly underestimated 5-year survival by 25% among patients with ER- tumors and patients receiving trastuzumab. PREDICT significantly underestimated 10-year OS in patients with ER- tumors, grade 3, tumors > 5 cm, and in patients receiving chemotherapy alone. C-index was 0.72 vs 0.69 for ER+ vs ER- at 10 years.
Wishart et al. (version 1) (2010) [31]	5468 patients diagnosed between 1999 and 2003 in the UK	5-year OS was significantly underestimated by 1.6% ($p = 0.004$) but no difference between predicted and observed survival at 8 years. C-index was 0.81 for ER+ and 0.75 for ER-.
Wishart et al. (version 3) (2014) [55]	1726 patients diagnosed between 1989 and 1998 in Nottingham (UK).	No significant differences between predicted and observed breast cancer deaths. C-index was 0.77.
Wong et al. (2015) [56]	1480 Chinese, Malay and Indian patients treated between 1998 and 2006 with stage I-III	No significant differences between predicted and observed breast cancer deaths but overestimated OS for patients < 40 years (5-year OS by 6.8% and 10-year OS by 17.2%). 5-year OS was underestimated for women without nodal involvement by 3.2%, for ER- by 6% and for Her2+ by 6.6%. 10-year OS was overestimated for Her2-negative by 9.9%. C-index for 5-year OS 0.78 [95% CI: 0.74–0.81] and for 10-year OS 0.73 [95% CI: 0.68–0.78].
Direct comparisons of two clinical prediction tools		
Engelhardt et al. (2017) [48]	2710 women < 50 years from the Netherlands	ACM: Adjuvant!Online significantly underestimated ACM by – 2% [95% CI: – 3.7 to – 0.3; $p = 0.02$], PREDICT tends to underestimate ACM but not significantly (only significant for women ≤ 35 years, good prognosis (stage 1, T1, N0)). PREDICT overestimated ACM for poor prognosis by 2.6–9.4% (stage 3, T3, N1) and 2.2% for Her 2 positive patients. C-index PREDICT = 0.70, Adjuvant!Online = 0.69.
Adjuvant!Online (version 8.0)	with unilateral breast cancer diagnosed between 1990 and 2000	BCSM: PREDICT significantly overestimated BCSM by 3.2% (95% CI: 0.8 to 5.6; $p = 0.007$). With Adjuvant!Online, there is no difference between predicted and observed BCSM but it significantly overestimated BCSM in various subgroups. C-index PREDICT = 0.73, Adjuvant!Online = 0.72.
PREDICT (version 1.3)		For both tools, calibration curves were accurate for women with predicted 20–40% mortality probability.
Hearne et al. (2015) [49]	92 women < 40 years treated in the UK between 1998 and 2007.	No significant difference between predicted and observed survival.
Adjuvant!Online (and NPI)		
Quintyne et al. (2013) [50]	77 women with early breast cancer treated in Ireland in 2002.	Predicted 10-year OS was 72.9%, while observed OS was 81.8%. NPI prognostic groups did not separate as well ($P > .05$), and the Adjuvant!Online groups separated better ($P < .05$).
Adjuvant!Online (and NPI)		
Plakhins et al. (2013) [51]	71 Latvian BRCA-1 patients treated between	Both tools significantly underestimated OS .

Table 1 External validation of prediction tools (Continued)

Author	Validation cohort	Results
Adjuvant!Online (version 8.0) and PREDICT	2000 and 2008.	Adjuvant!Online underestimated 10-year OS (predicted:observed - 9.75%; [95% CI = - 13.93 to - 5.57]; $p < 0.0001$) and BCSS (predicted:observed - 8.64%; [95% CI = - 12.88 to - 4.39]; $p < 0.0001$). PREDICT underestimated 5-year OS (predicted:observed - 6.67% [95% CI = - 10.14 to - 3.19]; $p < 0.0001$) and 10-year OS (predicted:observed - 10.21%; [95% CI = - 14.93 to - 5.47]; $p < 0.0001$).
Wishart et al. (2011) [52] PREDICT (version 1) Adjuvant!Online (version 8.0)	3140 patients with stage I or II tumors diagnosed between 1989 and 1993 in British Columbia (Canada).	No significant differences in 10-year OS or BCSS. C-index for PREDICT and Adjuvant!Online for OS was 0.709 vs 0.712 and for BCSS 0.723 vs. 0.727 respectively.
Wishart et al. (2012) [30] PREDICT (version 2, "PREDICT +") Adjuvant!Online (version 8.0)	1653 patients with stage I or II tumors and known Her2 status diagnosed between 1989 and 1993 in British Columbia (Canada).	No statistically significant differences in 10-year OS for Adjuvant!Online, but OS was underestimated for PREDICT by 8.8% ($p = 0.04$) and PREDICT+ by 8.4% ($p = 0.05$). In women aged 20–35 years, all models underestimated OS by 32%. 10-year BCSS was underestimated by Adjuvant!Online by 14% ($p = 0.01$) but no significant differences for PREDICT or PREDICT+. In women aged 20–35 years, all models underpredicted survival by 32%. In HER2-positive women, there were no significant differences in predicted and observed OS. There were no significant differences in breast cancer specific deaths with PREDICT and PREDICT+. Adjuvant!Online underestimated survival by 29% (53 vs 75, $p = 0.01$). Across all risk categories, calibration was good for Adjuvant!Online (goodness-of-fit, $p = 0.51$), and reasonable for PREDICT+ (goodness-of-fit, $p = 0.042$) and Predict (goodness-of-fit, $P = 0.032$)
CancerMath		
Chen et al. (2009) [58]	362,491 patients from SEER dataset	Predicted and observed survival agreed within 1% for patients with a chance of death up to 48%, which comprised 97% of the study population. For the remaining 3%, predicted and observed survival rates agreed within 7%.
Michaelsson (2011) [32]	293,576 patients from SEER dataset diagnosed after 1987 24,771 patients diagnosed at the Massachusetts General and Brigham and Women's Hospitals (Partners dataset) (1968–2007).	Predicted and observed survival agreed within 2% for the 97% of patients with up to a 48% risk of death, while for the remaining 3% of patients with greater than a 48% chance of death, the expected and observed survival values for each group agreed within 7%. Partners dataset: data not reported.

ACM: all-cause mortality. BCS: breast conserving surgery. BCSM: breast cancer specific mortality. BCSS: breast cancer specific survival. EFS: event-free survival. NPI: Nottingham Prognostic Index. OS: overall survival. RT: radiotherapy

abstract. Sixty-nine references were read in full text. Only four trials compared endocrine therapy directly to chemo-endocrine therapy [63–66], only one trial fulfilled the inclusion criteria [66–68]. In this trial, CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil) was compared to tamoxifen as endocrine therapy. Since CMF is no longer offered as first line therapy we searched for further studies comparing CMF and tamoxifen to other regimes plus tamoxifen. The only study identified used underdosed chemotherapy and was therefore excluded [69]. Meta-analyses assume an additional 15–20% reduction in mortality from anthracycline-based chemotherapy compared to CMF [70, 71]. However, these assumptions are based on data that also include women with hormone receptor-negative breast cancer or women receiving endocrine therapy over less than 5 years. The effect of anthracycline-based chemotherapy compared to

CMF for women addressed in the DA is therefore uncertain and we refrained from displaying direct comparisons between the two regimes. Hence, data from the study comparing CMF and tamoxifen directly were included, even though the use of CMF is not common in breast cancer treatment any more. In designing the DA, we put a lot of effort into the explanation of the strength and limitations of this approach. In addition, data comparing anthracyclines plus tamoxifen versus a combination of anthracyclines, taxanes and tamoxifen was included. The data on the side effects of chemotherapy compared to endocrine therapy was insufficient and was therefore taken from Cochrane reviews, even though they were partly based on women with metastasized breast cancer [72–74].

Tamoxifen was the only endocrine therapy in trials with placebo comparison. Therefore, risks and benefits

of aromatase inhibitors were only presented in comparison with tamoxifen [75].

Prognosis To display individual prognosis rather than cancer specific prognosis only, we provided data on the influence of age and comorbidities on breast-cancer and overall survival (Fig. 1). The underlying data is based on an analysis of SEER registry data [8], even though transferability in non-US populations is uncertain. To set breast cancer patient mortality rates in context and to provide the “baseline” risk of death depending on age, statistical data on the 5-year risk of death in the general population in Germany for different age groups was displayed [76].

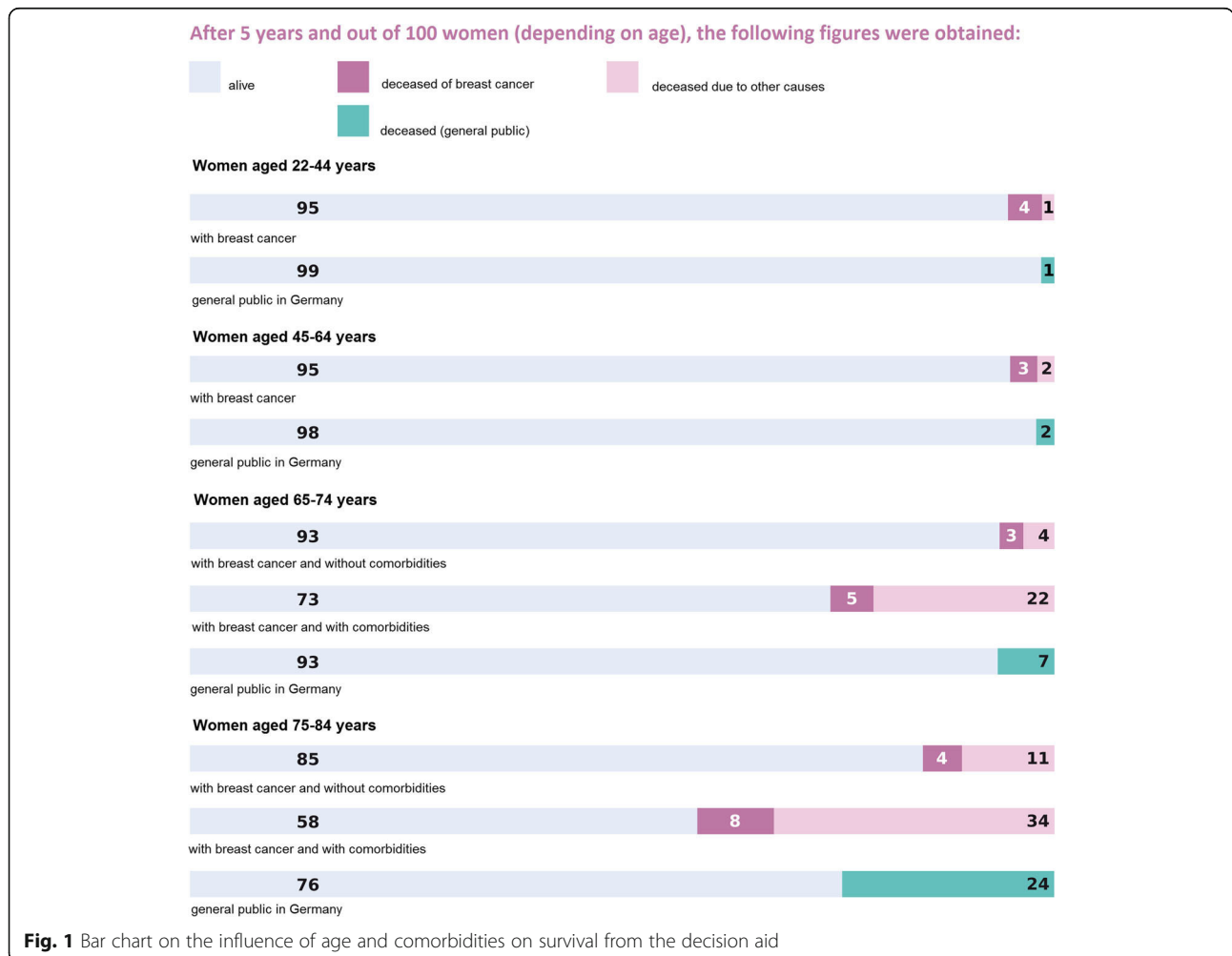
Pilot-testing

Focus group interviews Four focus groups were conducted including a total of 20 breast cancer patients (1–8 per interview), each interview lasting approximately two hours. The mean age was 60 years (range 32–77). The

groups consisted of women with various educational and occupational backgrounds (secondary school nine years: $n = 5$; secondary school ten years: $n = 7$; university entrance diploma: $n = 8$; vocational training: $n = 10$; professional school: $n = 6$; university graduate: $n = 3$; untrained: $n = 1$). Seven women were currently employed, 19 had received surgery, 16 radiation therapy, 16 endocrine therapy and 13 chemotherapy. When asked about information access, 17 used leaflets and booklets to receive information on health topics, 15 the internet, 13 self-help groups and 12 other media (TV, video, magazines, and newspaper). The frequency of internet use varied: Eight women indicated using the internet on a daily base, five several times a week, four several times per month and three did not use it at all.

The main modifications concerned layout and legend of the bar chart on prognosis, layout and structure of the chapter on chemotherapy and the presentation of side effects.

In general, the DA was found to be helpful, informative and interesting. Some women were pleased and encouraged to be invited to take part in the decision-making process.



Further comments from focus group interviews are summarized in Table 2.

Two external experts reviewed the DA: One breast cancer activist and one gynecologist.

Online survey Informed consent was provided by 102 women, of whom 86 completed the survey (drop-out rate 16%). Nine participants discontinued when they saw the two pages from the DA, five during the questions and two when asked socio-demographic questions.

The participants completing the survey had an average age of 51 years (27–76 years), 64% had a university entrance diploma, and 26% had graduated from university. All the participants indicated that they spoke German at home. The overall rate of correct responses was 90.5%

with ranges between 84 and 95% for individual questions (see Table 3).

Discussion

The SPUPEO DA for women with early, hormone receptor-positive breast cancer is the first evidence-based DA presenting data on the influence of age and comorbidities on the overall prognosis. We have shown that it is feasible to include data on individual survival in DAs and that women with breast cancer are able to understand the information provided.

Prediction tools can be helpful for SDM [61]. However, none of the identified online clinical prediction tools fulfills the requirements for providing all the necessary information to allow SDM. A major deficit is the lack of information on comorbidities and competing risks of

Table 2 Comments from focus group interviews

Category	Explanation	Quotes
Comprehension	At first sight, the presentation of data from studies using outdated chemotherapy regimens is not comprehensible to women. This view changed during the discussion. The fact that women receive support from decision coaches was highly appreciated and therefore no further modification was necessary.	<p><i>"When reading this brochure, I understood what happened to me back then."</i></p> <p><i>"The women comprehended that in certain age groups, 'breast cancer doesn't account for many deaths'."</i></p> <p><i>"It cannot be an important piece of information that something is not being used anymore". "Why should I be interested in this information?"</i> The information was found to be "outdated", "of no great importance/relevancy", "dead weight". <i>"It might be interesting from a scientific perspective, but it doesn't help."</i> One patient had also the hope <i>"that recent chemotherapy regimens are better"</i>.</p> <p><i>"I had disposed of this as being too old. However, after the explanation from the experts, it looks very different. But now I find it interesting."</i> <i>"At first I thought: [data] from the last century? What is that supposed to be? But now I understand. It gives you a clue."</i></p>
Length/extent	The women judged the length of the decision aid differently. They had concerns that the amount of information is too much just after having received the diagnosis. However, the decision aid consists of two parts and only the first part contains the information relevant for making a treatment decision.	<p><i>"When I was first flicking through the pages, it didn't overburden me. With the size of the brochure and the front size, it makes you want to read it."</i></p> <p><i>"The structure is very well done. Clearly arranged, everything is well presented so that I as a layperson can understand it."</i></p> <p><i>"When you have just received your diagnosis, it is an awful lot to read."</i></p> <p><i>"For me, this would have been too much [information]."</i></p>
Acceptance	Most of the women appreciated the decision aid and were very happy to be invited to participate in shared decision-making. However, some women were opposed to dealing with content addressing mortality.	<p><i>"What a pity that I didn't have this brochure last year. I found it very good and very helpful."</i></p> <p><i>"I didn't have this information"</i></p> <p><i>"I can't say that I knew as much back in 2007 as is written in this brochure."</i></p> <p><i>"I wish I had had such a decision aid"</i>.</p> <p><i>"When I read 'decision aid for women' I thought: Oh, that's great, I can take part in decision-making."</i></p> <p><i>"You need lots of support and the courage to oppose to the doctor and to say 'I don't want this' (...) and that with brochures like this the inhibition threshold is reduced by saying 'you've got a right to take part in the decision'".</i> The information on prognosis was found to be "helpful", "calming" and "lifting up spirits/ invigorating".</p> <p><i>"(I) don't want to know all this"</i>.</p> <p><i>"I don't know if I would have wanted to know how many women die."</i></p> <p><i>"When I read: 'death due to breast cancer' – oh my god, I closed the thing [brochure]. I don't want to know about that. When I read that, I feel queasy."</i></p>

Table 3 Multiple-choice questions and responses of 86 participants completing the survey

Questions and distractors (correct answer in bold)	Correct responses (n, probability of success % [95% CI])	Incorrect responses (n)	Missing responses (n)
1a: Out of 100 women aged 22–44 years with breast cancer – how many of them are alive after 5 years? (99 / 95 / 4 / 1)	78, 95% [0.88; 0.99]	4	4
1b: Out of 100 women aged 45–64 years with breast cancer – how many of them have died from other reasons than breast cancer after 5 years? (2 / 3 / 93 / 96)	73, 89% [0.80; 0.95]	9	4
2: Women aged 65–74 years with breast cancer and other severe comorbidities can die of breast cancer or of other causes. Which statement concerning the risk of dying for these women is correct? They die more often from other causes than of breast cancer. They die more often of breast cancer than from other causes. As many women die of breast cancer as from other causes. The graphic does not supply an answer the question.	78, 94% [0.86; 0.98]	5	3
3: Women aged 75–84 years with breast cancer and without comorbidities: Which statement concerning the risk of dying for these women is correct? They die more often of breast cancer than from other causes. As many women die of breast cancer as from other causes. Despite having breast cancer, less women die compared to the general public. Women without comorbidities die as often of breast cancer as women with severe comorbidities.	68, 84% [0.74; 0.91]	13	5

All questions refer to Fig. 1

death in order to calculate the individual prognosis and possible treatment benefit. None of the prediction tools considers harm due to adjuvant therapy, either. Several studies have shown the impact of comorbidities on survival [8, 77, 78]. Neither Adjuvant!Online nor PREDICT accurately predicted survival in an elderly cohort with comorbidities. This is probably due to an underrepresentation of elderly patients with functional impairments in the cohort used to develop the model [53]. In the elderly, comorbidity and functionality appear to be more informative for characterizing a patient than chronological age.

Strengths and limitations

Our study has several strengths. The DA was developed and pilot-tested in accordance with the UK Medical Research Council's guidance, with EBPI [9, 10] and IPDAS [23] criteria and evaluated in focus groups according to COREQ [25]. It is an important innovation for displaying individual prognosis in a DA for early breast cancer. Results from focus group interviews and the online survey with breast cancer patients show that the information presented is well understood.

The study also has limitations. Data on the influence of age and comorbidities on survival for women with breast cancer are based on US SEER registry data and are therefore just approximations. Besides the uncertainties inherent to all registry data making them only rough estimates, transferability to other countries and health-care systems is also uncertain. Moreover, our DA addresses women with early hormone-receptor positive, HER2-negative breast cancer whereas SEER data only

distinguishes between localized, regional and distant stages of breast cancer.

The DA was developed as a brochure. However, a digital, interactive decision tool is presumably more user-friendly, since patients then only get to see the data concerning themselves. A prediction tool containing data on individual survival is therefore warranted and should be tested in further studies.

The focus group interviews and the online survey were carried out with women from self-help groups. All the women had already made a decision on their cancer treatment and are therefore not in the same situation as the target audience. Moreover, women who get involved in self-help groups have probably better knowledge on cancer therapy and their interest in the topic might be above-average. Still, since women with a broad range of education participated, we believe that the DA is generally easy to comprehend.

Online surveys have a high risk of selection bias. The participants were very well educated, and understanding might differ in other patient samples. However, the DA is part of a concept where specially qualified nurses will support women in their decision-making process [12]. Therefore, women will not be left alone with the information.

Meaning of the study results

An accurate prognosis is as essential for SDM as a correct diagnosis, but probably harder to achieve [79]. Appropriate treatment decisions presuppose accurate prognosis, but data thereon are often not available or have severe limitations such as uncertain transferability.

As a consequence, physicians have to estimate the prognosis. Presumably, these estimates are often based on intuition and clinical experience only [60]. Data from RCTs would be necessary to show whether estimates based on clinicians' experience differ significantly from estimates based on algorithms and whether this results in different clinical outcomes. Either way, physicians should also take into account patients' individual baseline risks. Moreover, they need to consider to which extent prediction tools over- or underestimate benefit and harm in different patient groups. For some patient groups, e.g. with several comorbidities, the database for estimating prognosis may be particularly unreliable. It is within these "grey zones" that the likelihood of an incorrect prognosis arises, resulting in an incorrect starting point for SDM [79]. If physicians use calculators to estimate prognosis and treatment outcomes, they should be aware of discrimination, calibration and how they influence the results [60, 79].

The impact of clinical parameters in prediction tools on prognosis remains unclear. However, risk scores for other diseases - like the Framingham score for coronary heart disease [80] - have shown that prediction tools do not necessarily improve if more parameters are added. Among other tools, Shachar et al. [81] reviewed calculators on life expectancy and chemotherapy toxicity to support SDM in oncology, addressing mainly geriatric patients. Within these tools, the influence of the different variables remains unclear. Rabin et al. [13] reviewed prediction tools for other types of cancer and identified other parameters used to calculate prognosis, e.g. smoking, alcohol consumption or physical activity. However, validation studies are needed to verify their benefit. The same applies to comorbidities. Further research is needed to clarify whether the inclusion of comorbidity status improves prediction [53]. In addition, better data on the impact of comorbidities on the prognosis of long-term survival are urgently needed.

The trend towards biomarker-based decision-making for women with hormone receptor-positive breast cancer concerning the use of chemotherapy [82] is a further challenge due to limited evidence. Recently, the use of chemotherapy depending on genomic testing was investigated in two studies: Cardoso et al. [14] compared risk estimates using Adjuvant!Online and a 70-gene signature for 6693 women diagnosed with breast cancer. In 68%, both instruments estimated risk concordantly (both "low" and "high" risk). In those with discordant risk (high clinical risk and low genomic risk or low clinical risk and high genomic risk), there was no significant difference in 5-year-distant metastasis-free survival and overall survival whether they received chemotherapy or not. For women with high clinical/low genomic risk,

refraining from chemotherapy might be disadvantageous: disease-free survival was significantly higher when chemotherapy was administered (93.3% vs. 90.3%, per protocol analysis). Sparano et al. [83] reported a study including 10,273 women with hormone-receptor positive, Her-2 negative, axillary node-negative breast cancer. Patients received a 21-gene expression assay for risk of recurrence. Those with midrange score for risk of recurrence were randomized to receive either endocrine therapy alone or combined endocrine and chemotherapy. At 9 years, endocrine therapy alone was noninferior to chemoendocrine therapy for invasive disease-free survival (invasive disease recurrence, second primary cancer, or death). For many women the benefit of chemotherapy remains unclear, which makes SDM necessary to decide on breast cancer treatment.

Recently, a prediction model based on clinical parameters has been developed to estimate whether biomarker-testing on recurrence is necessary [84]. The model is based on only 6 parameters which were found to be most predictive with grading being the strongest and lymphovascular invasion being the weakest predictor. Individual prognosis and treatment effects were not considered. Further research is needed to find out which parameters and biomarkers in a combined score result in the best prognosis. Overall, the role of biomarker-based decision-making in breast cancer remains unclear.

Conclusion

Women and physicians need reliable information on prognosis and on how prognosis influences the extent of treatment effects (benefit and harm). Especially data on harm is not incorporated into prediction tools. Data on harm considering comorbidities is hardly available. All tools - whether based on clinical parameters or biomarkers - need to be evaluated in RCTs before they are widely used in clinical practice. For women with breast cancer it is crucial to know what to expect from the different treatment options in order to participate in SDM. Estimates on prognosis, benefit and harm should not be based solely on intuition or clinical experience.

Additional file

Additional file 1: Table S1. 1. Overview of excluded tools for breast cancer patients. Table 1 contains an overview of other tools for breast cancer patients that did not meet our inclusion criteria. 2. Search strategy adjuvant therapy in PubMed. The search strategy listed here was used to search for studies directly comparing endocrine therapy to chemoendocrine therapy in PubMed. 3. Main content of the decision aid. This is the English translation of the table of contents of the decision aid. 4. Interview guide: Focus group interviews SPUPEO DA drug therapy. This is the English

translation of the interview guide used for focus group interviews. (DOCX 27 kb)

Abbreviations

CMF: Cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil; COREQ: Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Health Research; CReDECI: revised Criteria for Reporting the Development and Evaluation of Complex Interventions in healthcare; DA: Decision aid; DCIS: Ductal carcinoma in situ; EBCTCG: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group; EBPI: Evidence-based patient information; ER: Estrogen receptor; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; IPDAS: International Patient Decision Aids Standards; RCT: Randomized controlled trial; ROC: receiver operating characteristic; SDM: Shared decision-making; SEER: Surveillance, Epidemiology and End-Results registry; SNAP: size, nodes, and prognostic factors; SPUPEO: The acronym "SPUPEO" refers to the German translation of the name of the project "specialized nurses to support informed shared decision-making in oncology"

Acknowledgements

We thank Dr. Daniel Fleer for helpful comments on the draft of this manuscript.

Funding

This project was partially funded by the German Federal Ministry of Health within the National Cancer Action Plan. The design, conduct, analysis, interpretation and dissemination of the study and its results were not influenced by the funding body.

Availability of data and materials

The decision aid is available in German language only and can be requested from the contact author. An English translation of the table of contents of the decision aid can be found in the Additional files (p.3). The datasets generated and/or analysed during the current study are not publicly available since participants were not asked to give consent to data sharing with third parties.

Authors' contributions

VM, IM and AS contributed equally to the development of the decision aid, study design, focus group interviews, data analysis, interpretation of the results and the manuscript. BBH and MA were involved in the systematic literature searches and focus group interviews. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

The SPUPEO project was approved by the ethics committees of the German Federation of Nursing Science (DPG) under ethical clearance no. 14–010. Written informed consent was obtained from all participants.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

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

Author details

¹MIN Faculty, Health Sciences and Education, University of Hamburg, Martin-Luther-King Platz 6, D-20146 Hamburg, Germany. ²Institute for Health and Nursing Science, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Magdeburger Str. 8, D-06112 Halle, Germany.

Received: 26 January 2018 Accepted: 6 March 2019

Published online: 15 March 2019

References

1. Hamann J, Neuner B, Kasper J, Vodermaier A, Loh A, Deinzer A, et al. Participation preferences of patients with acute and chronic conditions. *Health Expect*. 2007;10(4):358–63.
2. Brown R, Butow P, Wilson-Genderson M, Bernhard J, Ribí K, Juraskova I. Meeting the decision-making preferences of patients with breast cancer in oncology consultations: impact on decision-related outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):857–62.
3. Mühlhauser I, Meyer G, Steckelberg A. Patients demand informed participation in medical decision making, but the information data base and structures are not available. *Z Allg Med*. 2010;86(11):10–5.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.0, 2017. AWMF Registernummer: 032-045OL. Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> [Accessed 04 February 2019].
5. German Federal Ministry of Health. [National cancer plan – action fields, goals and recommendations for implementation]. 2012. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/der-nationale-krebsplan-stellt-sich-vor.html> [Accessed 04 February 2019].
6. Hawkes S, Buse K. Gender and global health: evidence, policy, and inconvenient truths. *Lancet*. 2013;381(9879):1783–7.
7. Härter M, Dirmaier J, Scholl I, Donner-Banzhoff N, Dierks M-L, Eich W, et al. The long way of implementing patient-centered care and shared decision making in Germany. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2017;123–124:46–518.
8. Howlader N, Mariotto AB, Woloshin S, Schwartz LM. Providing clinicians and patients with actual prognosis: cancer in the context of competing causes of death. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014;2014(49):255–64.
9. Bunge M, Mühlhauser I, Steckelberg A. What constitutes evidence-based patient information? Overview of discussed criteria. *Patient Educ Couns*. 2010;78(3):316–28.
10. Lühnen J, Albrecht M, Mühlhauser I, Steckelberg A. Guideline evidence-based health information. 2017. Available from: <http://www.leitlinie-gesundheitsinformation.de> [Accessed 04 February 2019].
11. Berger-Höger B, Liethmann K, Mühlhauser I, Haastert B, Steckelberg A. Informed shared decision-making supported by decision coaches for women with ductal carcinoma in situ: study protocol for a cluster randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:452.
12. Berger-Höger B, Liethmann K, Mühlhauser I, Steckelberg A. Implementation of shared decision-making in oncology: development and pilot study of a nurse-led decision-coaching programme for women with ductal carcinoma in situ. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2017;17(1):160.
13. Rabin BA, Gaglio B, Sanders T, Nekhlyudov L, Dearing JW, Bull S, et al. Predicting cancer prognosis using interactive online tools: a systematic review and implications for cancer care providers. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2013;22(10):1645–56.
14. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(8):717–29.
15. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(23):3726–34.
16. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K, et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res*. 2014;16(2):R38.
17. Duffy MJ, McGowan PM, Harbeck N, Thomssen C, Schmitt M. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res*. 2014;16(4):428.
18. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M, et al. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ*. 2008;337:a1655.
19. Möhler R, Köpke S, Meyer G. Criteria for reporting the development and evaluation of complex interventions in healthcare: revised guideline (CReDECI 2). *Trials*. 2015;16:204.

20. Ajzen I. The theory of planned behavior. *Organ Behav Hum Decis Process*. 1991;50(2):179–211.
21. Ajzen I. Attitudes, personality and behavior. New York: Open University Press; 2005.
22. Arbeitsgruppe GPGI. [Good practice guidelines for health information]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2016;110–111:85–92.
23. Elwyn G, O'Connor AM, Bennett C, Newcombe RG, Politi M, Durand M-A, et al. Assessing the quality of decision support technologies using the international patient decision aid standards instrument (IPDASI). *PLoS One*. 2009;4(3):e4705.
24. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: <http://handbook.cochrane.org> [Accessed 04 February 2019].
25. 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.
26. Krueger RA, Casey MA. *Focus groups: a practical guide for applied research*. 5th ed. Thousand Oaks, California, USA: SAGE Publication; 2014.
27. Mayring P. *Qualitative social research*. Beltz Verlag: Weinheim; 2002.
28. Unipark. Available from: <https://www.unipark.com/> [Accessed 04 February 2019].
29. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):980–91.
30. Wishart GC, Bajdik CD, Dicks E, Provenzano E, Schmidt MK, Sherman M, et al. PREDICT plus: development and validation of a prognostic model for early breast cancer that includes HER2. *Br J Cancer*. 2012;107(5):800–7.
31. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, Rashbass J, Kearins O, Lawrence G, et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(1):R1.
32. Michaelson JS, Chen LL, Bush D, Fong A, Smith B, Younger J. Improved web-based calculators for predicting breast carcinoma outcomes. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;128(3):827–35.
33. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doyle PJ, Campbell FC, et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1982;45(3):361–6.
34. Campbell HE, Gray AM, Harris AL, Briggs AH, Taylor MA. Estimation and external validation of a new prognostic model for predicting recurrence-free survival for early breast cancer patients in the UK. *Br J Cancer*. 2010;103(6):776–86.
35. Kindts I, Laenen A, Peeters S, Janssen H, Depuydt T, Nevelsteen I, et al. Validation of the web-based IBTR! 2.0 nomogram to predict for ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95(5):1477–84.
36. Jones B. BresDex: helping women make breast cancer surgery choices. *J Vis Commun Med*. 2012;35(2):59–64.
37. Lundin J, Lundin M, Isola J, Joensuu H. Validation of a web-based prognostic system for breast cancer. *Stud Health Technol Inform*. 2004;107(Pt 1):237–40.
38. Van Zee KJ, Manasseh D-ME, Bevilacqua JLB, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(10):1140–51.
39. Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(16):1108–17.
40. Barcnas CH, Niu J, Zhang N, Zhang Y, Buchholz TA, Elting LS, et al. Risk of hospitalization according to chemotherapy regimen in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(19):2010–7.
41. Campbell H, Taylor M, Harris A, Gray A. An investigation into the performance of the adjuvant! Online prognostic programme in early breast cancer for a cohort of patients in the United Kingdom. *Br J Cancer*. 2009;101(7):1074–84.
42. de Glas NA, van de Water W, Engelhardt EG, Bastiaannet E, de Craen AJM, Kroep JR, et al. Validity of adjuvant! Online program in older patients with breast cancer: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):722–9.
43. Hajage D, de Ryke Y, Bollet M, Savignoni A, Caly M, Pierga J-Y, et al. External validation of Adjuvant! Online breast cancer prognosis tool. Prioritising recommendations for improvement. *PLoS One*. 2011;6(11):e27446.
44. Jung M, Choi EH, Nam CM, Rha SY, Jeung HC, Lee SH, et al. Application of the adjuvant! Online model to Korean breast cancer patients: an assessment of prognostic accuracy and development of an alternative prognostic tool. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(8):2615–24.
45. Yao-Lung K, Dar-Ren C, Tsai-Wang C. Accuracy validation of adjuvant! Online in Taiwanese breast cancer patients—a 10-year analysis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2012;12:108.
46. Mook S, Schmidt MK, Rutgers EJ, van de Velde AO, Visser O, Rutgers SM, et al. Calibration and discriminatory accuracy of prognosis calculation for breast cancer with the online adjuvant! Program: a hospital-based retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1070–6.
47. Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! For early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2716–25.
48. Engelhardt EG, van den Broek AJ, Linn SC, Wishart GC, Rutgers EJT, van de Velde AO, et al. Accuracy of the online prognostication tools PREDICT and adjuvant! For early-stage breast cancer patients younger than 50 years. *Eur J Cancer*. 2017;78:37–44.
49. Hearne BJ, Teare MD, Butt M, Donaldson L. Comparison of Nottingham prognostic index and adjuvant online prognostic tools in young women with breast cancer: review of a single-institution experience. *BMJ Open*. 2015;5(1):e005576.
50. Quintyne KI, Woulfe B, Coffey JC, Gupta RK. Correlation between Nottingham prognostic index and adjuvant! Online prognostic tools in patients with early-stage breast cancer in mid-Western Ireland. *Clin Breast Cancer*. 2013;13(4):233–8.
51. Plakhins G, Irmejs A, Gardovskis A, Subatniece S, Liepniece-Karele I, Purkalne G, et al. Underestimated survival predictions of the prognostic tools adjuvant! Online and PREDICT in BRCA1-associated breast cancer patients. *Familial Cancer*. 2013;12(4):683–9.
52. Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM, Dicks E, Greenberg DC, Rashbass J, et al. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(5):411–7.
53. de Glas NA, Bastiaannet E, Engels CC, de Craen AJM, Putter H, van de Velde CJH, et al. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer*. 2016;114(4):395–400.
54. Maishman T, Copson E, Stanton L, Gerty S, Dicks E, Durcan L, et al. An evaluation of the prognostic model PREDICT using the POSH cohort of women aged ≤ 40 years at breast cancer diagnosis. *Br J Cancer*. 2015;112(6):983–91.
55. Wishart GC, Rakha E, Green A, Ellis I, Ali HR, Provenzano E, et al. Inclusion of Ki67 significantly improves performance of the PREDICT prognostication and prediction model for early breast cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:908.
56. Wong H-S, Subramaniam S, Alias Z, Taib NA, Ho G-F, Ng C-H, et al. The predictive accuracy of PREDICT: a personalized decision-making tool for southeast Asian women with breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(8):e593.
57. Candido Dos Reis FJ, Wishart GC, Dicks EM, Greenberg D, Rashbass J, Schmidt MK, et al. An updated PREDICT breast cancer prognostication and treatment benefit prediction model with independent validation. *Breast Cancer Res*. 2017;19(1):58.
58. Chen LL, Nolan ME, Silverstein MJ, Mihm MC, Sober AJ, Tanabe KK, et al. The impact of primary tumor size, lymph node status, and other prognostic factors on the risk of cancer death. *Cancer*. 2009;115(21):5071–83.
59. Laas E, Mallon P, Delomenie M, Gardeux V, Pierga J-Y, Cottu P, et al. Are we able to predict survival in ER-positive HER2-negative breast cancer? A comparison of web-based models. *Br J Cancer*. 2015;112(5):912–7.
60. Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, Hanna S, Iorio A, Devereaux PJ, et al. Discrimination and calibration of clinical prediction models: users' guides to the medical literature. *JAMA*. 2017;318(14):1377–84.
61. Peele PB, Siminoff LA, Xu Y, Ravdin PM. Decreased use of adjuvant breast cancer therapy in a randomized controlled trial of a decision aid with individualized risk information. *Med Decis Mak*. 2005;25(3):301–7.
62. Siminoff LA, Gordon NH, Silverman P, Budd T, Ravdin PM. A decision aid to assist in adjuvant therapy choices for breast cancer. *Psychooncology*. 2006;15(11):1001–13.
63. Aebi S, Sun Z, Braun D, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Rabaglio M, et al. Differential efficacy of three cycles of CMF followed by tamoxifen in patients with ER-positive and ER-negative tumors: long-term follow up on IBCSG trial IX. *Ann Oncol*. 2011;22(9):1981–7.
64. Karlsson P, Sun Z, Braun D, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Rabaglio M, et al. Long-term results of international Breast Cancer study group trial VIII:

- adjuvant chemotherapy plus goserelin compared with either therapy alone for premenopausal patients with node-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2011;22(10):2216–26.
65. International Breast Cancer Study Group. Effectiveness of adjuvant chemotherapy in combination with tamoxifen for node-positive postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 1997;15(4):1385–94.
 66. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(22):1673–82.
 67. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med.* 1989;320(8):479–84.
 68. Fisher B, Jeong J-H, Bryant J, Anderson S, Dignam J, Fisher ER, et al. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and bowel project randomised clinical trials. *Lancet.* 2004;364(9437):858–68.
 69. Hutchins LF, Green SJ, Ravdin PM, Lew D, Martino S, Abeloff M, et al. Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: treatment results of intergroup protocol INT-0102. *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8313–21.
 70. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379(9814):432–444.
 71. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472):1687–1717.
 72. Lord S, Ghersi D, Gattellari M, Wortley S, Wilcken N, Simes J. Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;4:CD003367.
 73. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4: CD004421.
 74. Ghersi D, Willson ML, Chan MMK, Simes J, Donoghue E, Wilcken N. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6:CD003366.
 75. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015;386(10001):1341–1352.
 76. Federal Statistical Office. [Life table Germany 2010/12]. Wiesbaden; 2015.
 77. Patnaik JL, Byers T, Diguseppi C, Denberg TD, Dabelea D. The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(14):1101–11.
 78. Kiderlen M, de Glas NA, Bastiaannet E, van de Water W, de Craen AJM, Guicherit OR, et al. Impact of comorbidity on outcome of older breast cancer patients: a FOCUS cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(1): 185–92.
 79. Khullar D, Jena AB. Reducing prognostic errors: a new imperative in quality healthcare. *BMJ.* 2016;352:i1417.
 80. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837–47.
 81. Shachar SS, Muss HB. Internet tools to enhance breast cancer care. *NPJ Breast Cancer.* 2016;2:16011.
 82. El Hage CH, Wazir U, Mokbel K, Kasem A, Mokbel K. Do online prognostication tools represent a valid alternative to genomic profiling in the context of adjuvant treatment of early breast cancer? A systematic review of the literature. *Am J Surg.* 2018;215(1):171–8.
 83. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):111–21.
 84. Orucevic A, Bell JL, McNabb AP, Heidel RE. Oncotype DX breast cancer recurrence score can be predicted with a novel nomogram using clinicopathologic data. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;163(1):51–61.

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



7. Diskussion und Ausblick

Dieser Arbeit zeigt mehrere Probleme in der aktuellen Risikokommunikation zur Arzneimitteltherapie auf: Nicht immer erhalten die Patientinnen und Patienten die Informationen, die sie für eine informierte Entscheidungsfindung benötigen. Auch besteht ein gravierendes Missverständnis seitens der Angehörigen der Gesundheitsberufe, wie Risikoangaben beispielsweise im Beipackzettel zu lesen sind. So ist zu erwarten, dass das benötigte Wissen fehlt, um SDM zu praktizieren.

Es konnte keine Arbeit identifiziert werden, die sich mit der (kausalen) Interpretation von Angaben zu Nebenwirkungen im Beipackzettel beschäftigt. Mehrere Studien untersuchen das Verständnis der Häufigkeitsangaben und die bestehenden Verständnisschwierigkeiten (meist in Form von Überschätzung des Risikos) sowohl bei Angehörigen der Gesundheitsberufe als auch Laien (29–31). Verschiedene Arbeitsgruppen haben Verbesserungen bzgl. Design, Schriftgröße, Lesbarkeit und verständlicher Sprache vorgeschlagen (32–34). Unbestreitbar sind Darstellung der Inhalte und Häufigkeiten wichtige Aspekte, die bei der Erstellung von evidenzbasierten Gesundheitsinformationen berücksichtigt werden müssen (25,26). Diese Arbeit zeigt jedoch auf, dass der Inhalt des Beipackzettels in seiner aktuellen Darstellung gar nicht verstanden werden KANN und ein Bewusstsein für diesen Missstand bei der Mehrheit der Angehörigen der Gesundheitsberufe nicht vorhanden ist. Gerade der Abschnitt „Nebenwirkungen“ verdient besondere Aufmerksamkeit, wird er doch von den meisten Patienten als wichtig erachtet und gelesen, gleichzeitig aber als beängstigend und erschreckend empfunden (35). Erwartungen oder Andeutungen, dass Nebenwirkungen auftreten können, sind jedoch starke Prädiktoren um unerwünschte Symptome auszulösen (36), genauso wie das Aufheben der Verblindung in klinischen Studien zur Zunahme mancher unerwünschter Symptome unter der Arzneimitteltherapie führen kann (37). Auch geben nur ca. 10% der Allgemeinbevölkerung an, in den letzten sieben Tagen keine unerwünschten Symptome im Alltag („Beschwerden des täglichen Lebens“) gehabt zu haben (38). Es gibt Hinweise, dass die Angst vor Nebenwirkungen bei einigen Patienten zu Non-Adhärenz führt (35,39).

Eine Weiterentwicklung des Beipackzettels ist daher dringend notwendig, was auch von der European Medicines Agency (EMA) erkannt wurde. Allerdings stehen hier wieder Komplexität, Design und Layout, nicht dagegen die benötigten Inhalte zur Förderung eines korrekten

Verständnisses im Fokus (40,41). Die zuständige deutsche Behörde, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), sieht auf Anfrage keinen Handlungsbedarf, was dieses verbessertes Verständnis der Kausalität zwischen Nebenwirkung und Arzneimitteleinnahme betrifft (persönliche Korrespondenz).

Patienten wenden sich vor allem an die behandelnden Hausärzte und Apotheker, wenn Fragen zu Nebenwirkungen im Beipackzettel auftreten (35,39). Die notwendigen Kompetenzen sowohl der Angehörigen der Gesundheitsberufe als auch der Bevölkerung sollten daher durch Schulungen und Fortbildungen zur Evidenzbasierten Medizin (EbM) trainiert werden. EbM-Curricula wurden bereits für verschieden Zielgruppen erstellt (42–44).

Bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung ist die Bereitstellung der benötigten Informationen noch nicht gelöst. Viele Patientenleitlinien stellen eine stark verkürzte Version der ärztlichen Leitlinien dar, sind häufig veraltet und gehen am Informationsbedarf der betroffenen Frauen vorbei (9). Sie enthalten meist keine Angaben zu Nutzen und Schaden in absoluten Zahlen, keine Angaben zum natürlichen Krankheitsverlauf ohne Behandlung, keine Aussagen zum Einfluss von schwerwiegenden Begleiterkrankungen und meist keine Quellenangaben. Auch bei vielen Risiko-Rechnern zur Ermittlung von Prognose und Therapienutzen fehlen diese Informationen – essentielle Angaben zu einem möglichen Schaden einer Behandlung wurden von keinem Rechner dargestellt.

Die Arbeit konnte aber auch zeigen, dass verständliche Darstellungen komplexer Informationen durchaus möglich sind und diese dann auch verstanden werden. So konnten Fragen zur Kausalität zwischen Arzneimitteleinnahme und Nebenwirkung mit den alternativen Beipackzetteln häufiger richtig beantwortet werden als mit dem Standardbeipackzettel. Dass Patienten mit Informationen darüber umgehen können, wie oft Ereignisse ohne Arzneimitteleinnahme auftreten, haben bereits mehrere Studien gezeigt (23,45,46). Aufgrund des explorativen Charakters und der fehlenden statistischen Power der Studie konnte keine Aussage getroffen werden, ob eines der alternativen Formate den anderen überlegen ist. Auch der Beitrag narrativer Elemente zum Verständnis muss weiter untersucht werden. Zudem sind weiterführende Untersuchungen mit älteren und weniger gebildeten Menschen notwendig. Weitere qualitative Forschung wäre notwendig, um Ursachen für die Verständnisschwierigkeiten bei nicht durch die Arzneimitteleinnahme verursachten Symptomen zu analysieren.

Für Frauen mit frühem, Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs wurde eine Entscheidungshilfe zur medikamentösen Therapie erstellt, die den Kriterien für evidenzbasierte Patienteninformationen (EBPI) (25,26) entspricht und die im klinischen Alltag genutzt werden kann. Weitere wissenschaftliche Evaluationen über die Pilotierungsphase hinaus sind erforderlich. Eine systematische Recherche zu Projektbeginn konnte keine Entscheidungshilfen zur medikamentösen Therapie bei frühem Brustkrebs identifizieren, die die Kriterien für EBPI erfüllen: Meist fehlen Angaben zur zugrundeliegenden Evidenz und Angaben zum natürlichen Krankheitsverlauf. Soweit uns bekannt ist die erstellte Entscheidungshilfe die erste, welche Angaben zum Einfluss von Alter und schwerwiegenden Begleiterkrankungen auf das Sterberisiko darstellt. Sowohl die Nutzertestung in den Fokusgruppeninterviews als auch die Online-Befragung zur Grafik haben die Verständlichkeit der dargestellten Information gezeigt. Aufgrund der psychischen Belastung einer neu diagnostizierten Brustkrebserkrankung wurde die Nutzertestung vorrangig mit Frauen aus der Brustkrebs-Selbsthilfe durchgeführt, die sich nicht mehr in einer akuten Entscheidungssituation befanden. Wahrscheinlich verfügen diese Frauen über mehr krankheitsspezifisches Wissen als neu diagnostizierte Patientinnen. Wie bei allen Befragungen dieser Arbeit muss auch mit einem „participation bias“ gerechnet werden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse und der Nutzen der Entscheidungshilfe auf die Endpunkte Wissen und informierte Entscheidung im klinischen Setting sollte in weiteren Untersuchungen überprüft werden.

Die Entscheidungshilfe wurde in Anbetracht der zur Verfügung stehenden Mittel in Form einer Broschüre entwickelt. Obwohl durch die Gliederung versucht wurde, den unterschiedlichen Informationsbedarfen und Eigenschaften der betroffenen Frauen gerecht zu werden, wäre zukünftig eine digitale Version mit noch stärker modularem Aufbau wünschenswert. Damit kann den Patientinnen der Zugang zu den für ihre Entscheidung relevanten Informationen erleichtert werden.

8. Materialien

Entscheidungshilfe „Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs im Frühstadium – Eine Entscheidungshilfe für Frauen zur medikamentösen Behandlung“



Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs im Frühstadium

Eine Entscheidungshilfe für Frauen
zur medikamentösen Behandlung

Herausgeberin

Universität Hamburg, Gesundheitswissenschaften
Martin-Luther-King-Platz 6 • 20146 Hamburg
<http://www.chemie.uni-hamburg.de/pha/muehlhauser>

Autorinnen, Koordination und Redaktion

Viktoria Mühlbauer, wissenschaftliche Mitarbeiterin
Dr. phil. Anke Steckelberg, Projektleitung
Univ.-Prof. Dr. med. Ingrid Mühlhauser
Birte Berger-Höger (MEd), wissenschaftliche Mitarbeiterin

Wissenschaftliche Beratung

Wir danken unseren Kooperationspartnerinnen und Kolleginnen für die wertvolle Unterstützung bei der Entwicklung dieser Entscheidungshilfe:

Gudrun Kemper, Arbeitskreis Frauengesundheit in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft e. V. [AKF e.V.]

Diese Entscheidungshilfe wurde im Rahmen des Forschungsprojekts SPUPEO entwickelt und mit Frauen auf Verständlichkeit und Vollständigkeit getestet.

www.spupeo.de



Gefördert durch:



aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

Was Sie unbedingt wissen sollten, bevor Sie diese Broschüre lesen!	2
Woher stammen die Informationen in dieser Broschüre?	3
Gemeinsame Entscheidungsfindung - wie geht das?	4
Was ist Brustkrebs?	6
Was ist Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs?	6
Mein Befund	7
Was sind die Ziele einer Behandlung?	8
Adjuvante Therapie: Welche medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten gibt es?	9
Welchen Nutzen haben die medikamentösen Behandlungen?	12
Welche Nebenwirkungen hat die adjuvante Chemotherapie?	16
Welche Nebenwirkungen hat die Behandlung mit Tamoxifen?	18
Wo finden Sie weitere Informationen und Unterstützung?	20
Anhang - Mehr Wissen	
Wie ist die weibliche Brust aufgebaut?	22
Welche Informationen finden Sie in Ihrem Befund?	23
Wie groß ist das Risiko, an Brustkrebs zu versterben?	26
Ist ein Gentest hilfreich, um eine Behandlungsentscheidung zu treffen?	30
Antihormontherapie	32
Portkatether (Port)	42
Können Sie selbst Einfluss auf die Erkrankung nehmen?	44
Wörterbuch	46
In der Broschüre verwendete Literatur	50

Liebe Leserin,

diese Broschüre richtet sich an Frauen mit der Diagnose *Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs im Frühstadium*, bei denen nun eine Entscheidung zur medikamentösen Behandlung ansteht.

Die Broschüre soll Ihnen helfen zu verstehen, was ein Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs ist und welche Behandlungsmöglichkeiten es gibt. Sie soll das Beratungsgespräch mit Ihrem Behandlungsteam unterstützen und Ihnen ermöglichen, sich an der Entscheidung über das weitere Vorgehen zu beteiligen.

Die meisten Patientinnen wollen heute an Entscheidungen, die ihre Gesundheit betreffen, beteiligt werden. Dies gilt vor allem, wenn es mehrere Wahlmöglichkeiten für das weitere Vorgehen gibt.

Sie erhalten diese Broschüre, nachdem die Entscheidung zur Operation und gegebenenfalls Bestrahlung bereits getroffen wurde. Daher sind Operation und Bestrahlung nicht Thema dieser Entscheidungshilfe. In dieser Broschüre geht es allein um medikamentöse Behandlung.

Es gibt folgende Möglichkeiten: Entweder nur eine *Antihormontherapie* oder eine *Kombination aus Antihormontherapie und Chemotherapie*. Grundsätzlich gibt es immer auch die Möglichkeit, keine medikamentöse Behandlung durchzuführen oder vorerst mit einer Behandlung abzuwarten. Diese Möglichkeit wird jedoch von der *medizinischen Leitlinie* zur Behandlung von Frauen mit Brustkrebs nicht empfohlen.

Sie haben genug Zeit, in Ruhe eine Entscheidung zu treffen. Die Beteiligung der Patientin an der Entscheidung über das weitere Vorgehen ist in medizinischen Leitlinien ausdrücklich vorgesehen.

Jede Behandlung hat unterschiedliche Vor- und Nachteile. Für eine gute Entscheidung benötigen Sie Informationen, um zu verstehen, worum es geht und welche Vor- und Nachteile die verschiedenen Wahlmöglichkeiten haben.

Die wichtigsten Informationen, die Sie benötigen, um eine Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie zu treffen, finden Sie im ersten Abschnitt der Entscheidungshilfe. Sie erkennen diesen Abschnitt an der lila Markierung. Zusätzliche Informationen rund um das Thema „Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs“ finden Sie im Anhang. Dieser ist mit einer roten Markierung gekennzeichnet.

Diese Broschüre ist eine Entscheidungshilfe. Sie soll einerseits das nötige Wissen vermitteln, andererseits soll sie Ihnen helfen abzuwägen, welches Vorgehen am ehesten für Sie in Frage kommt. Bei der gemeinsamen Entscheidung mit Ihrem Behandlungsteam sollen Ihre persönlichen Wertvorstellungen und Bedürfnisse berücksichtigt werden.

Diese Broschüre ist nicht geeignet für Frauen

- mit Hormonrezeptor-negativem Brustkrebs
- bei denen der Tumor bereits in andere Organe gestreut hat (*Metastasen*)
- die nach einer überstandenen Brustkrebserkrankung erneut Brustkrebs bekommen haben (*Rezidiv*)
- deren Brustkrebs den Wachstumsfaktor *Her2/neu* aufweist
- die vor der Operation bereits eine Chemotherapie bekommen haben (*neoadjuvante* Chemotherapie).

In dieser Broschüre verwenden wir die weibliche Schreibform, da sie sich an Frauen richtet.

Finden Sie eine Zahl in eckigen Klammern hinter einem Satz, z.B. „[1]“, so verweist diese auf eine Literaturangabe im Anhang dieser Broschüre. Im Text verwendete medizinische Fachbegriffe sind kursiv gedruckt und werden ab **Seite 46** im Wörterbuch erklärt.

Woher stammen die Informationen in dieser Broschüre?

Diese Broschüre wurde mit den Methoden der *evidenzbasierten Medizin* (www.ebm-netzwerk.de) entwickelt. Hierbei werden die derzeit besten verfügbaren Studien als Informationsquelle genutzt (Stand Januar 2016).

Die in dieser Broschüre dargestellten Behandlungsmöglichkeiten berücksichtigen auch die Empfehlungen der *medizinischen Leitlinie* zur Behandlung von Brustkrebs. [1]

Sie haben ausreichend Zeit, sich umfassend zu informieren und alle Wahlmöglichkeiten für das weitere Vorgehen abzuwägen.

Mit dieser Broschüre möchten wir Sie unterstützen, sich zu informieren und gemeinsam zu einer Entscheidung zu kommen.



Bei der Entscheidung über das weitere Vorgehen stehen Ihnen Ärztinnen und eine Expertin für Entscheidungsfindung zur Seite. Dies ist eine Pflegeexpertin, die auf die Begleitung von Patientinnen mit Brustkrebserkrankungen und die Unterstützung der Entscheidungsfindung spezialisiert ist.

Nachdem bei Ihnen der Tumor aus der Brust entfernt und unter dem Mikroskop untersucht wurde, wird ein *Pathologiebefund* von Ihrem Brustkrebs erstellt. Anhand dieses Befundes beraten sich Ärztinnen und andere Expertinnen in einer *Tumorkonferenz*. Sie diskutieren Möglichkeiten für das weitere Vorgehen und sprechen eine Empfehlung aus.

Ihr Behandlungsteam erklärt Ihnen im Anschluss Ihre Diagnose, alle Möglichkeiten des weiteren Vorgehens sowie die Empfehlung der Tumorkonferenz. Selbstverständlich haben Sie jederzeit die Möglichkeit Fragen zu stellen und diese zu diskutieren. Natürlich können Sie auch eine Person Ihres Vertrauens zu den Gesprächen mitnehmen.

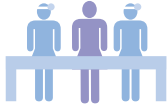
Nach umfassender Information und Klärung aller Fragen können Sie gemeinsam eine Entscheidung treffen, die Ihre persönlichen Vorstellungen und Lebensumstände berücksichtigt.

Den gemeinsamen Entscheidungsprozess im Brustzentrum bzw. der ambulanten onkologischen Praxis haben wir auf der gegenüberliegenden Seite dargestellt. Der genaue Ablauf kann je nach Behandlungszentrum geringfügig variieren.

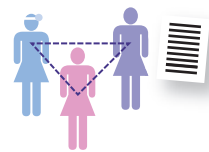
Ärztinnen haben eine Aufklärungspflicht. Das heißt, Sie müssen umfassend über alle Behandlungsmöglichkeiten informiert werden. Dazu gehören auch Informationen über mögliche erwünschte und unerwünschte Wirkungen der Behandlung. Auch über die Möglichkeit abzuwarten, muss mit Ihnen gesprochen werden.

Es besteht die Möglichkeit, eine zweite Meinung durch eine andere Ärztin bzw. ein anderes Brustzentrum einzuholen oder eine andere ambulante onkologische Praxis, sollten Sie sich unsicher fühlen.

Von der Diagnose zur Entscheidung



In einer Besprechung beraten sich Expertinnen über Ihre Befunde und die Behandlungsmöglichkeiten. Dies wird auch als Tumorkonferenz bezeichnet. In manchen Kliniken können auch Sie als Patientin an der Tumorkonferenz teilnehmen.

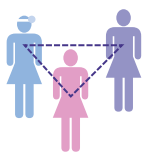


In einem Gespräch mit Ihrem Behandlungsteam werden Ihnen alle Möglichkeiten des weiteren Vorgehens erläutert.

Danach steht Ihnen unterstützend die **Expertin für Entscheidungsfindung** zur Klärung von Fragen zur Verfügung. Von ihr erhalten Sie diese Broschüre. Diese können Sie zu Hause lesen und die Möglichkeiten des weiteren Vorgehens abwägen.



In einem erneuten Gespräch bespricht die **Expertin für Entscheidungsfindung** mit Ihnen nochmals alle Möglichkeiten zum weiteren Vorgehen. Sie klärt mit Ihnen deren Vor- und Nachteile mithilfe dieser Broschüre. Gemeinsam besprechen Sie Ihre persönlichen Wünsche und Vorstellungen im Hinblick auf eine Behandlung.



Unter Berücksichtigung Ihrer Abwägungen treffen Sie gemeinsam mit dem Behandlungsteam eine Behandlungsentscheidung. Diese Entscheidung könnte zum Beispiel für oder gegen eine Chemotherapie ausfallen.



Die gemeinsame Entscheidung wird von allen Beteiligten akzeptiert und gemeinsam umgesetzt. Sie können den gewählten Behandlungsweg jederzeit verändern. Beispielsweise wenn Sie mit Ihrer Entscheidung unzufrieden sind oder sich Ihre Situation geändert hat. Dabei werden Sie von Ihrem Behandlungsteam beraten und begleitet.



Patientin



Ärztin



Expertin für Entscheidungsfindung



Was ist Brustkrebs?

Die Zellen in unserem Körper erneuern sich laufend. Alte Zellen sterben ab und werden durch neue ersetzt. Manchmal gerät diese Ordnung jedoch außer Kontrolle. Neue Zellen wachsen ungebremst und alte Zellen sterben nicht mehr ab. So kommt es zu einer Zellvermehrung. Diese kann gutartig oder bösartig sein.

Gutartige Zellvermehrungen bleiben an ihrem Entstehungsort. Hingegen drängen bösartige in das umliegende Gewebe. Es wird dann von einem invasiven Krebs gesprochen. Ein invasiver Krebs kann Tochtergeschwüre bilden. Diese nennt man auch *Metastasen*. Während manche invasiven Karzinome nur sehr langsam wachsen, gibt es andere, die schnell wachsen und ihre Zellen im Körper streuen.

Invasiver Brustkrebs, auch *Mammakarzinom* genannt, ist eine bösartige Zellvermehrung, die von der Brustdrüse ausgeht. Beim frühen Brustkrebs ist der Tumor auf einen Teil der Brust beschränkt. In diesem Stadium ist es aber möglich, dass bösartige Zellen in einige *Lymphknoten* wandern. Von einem fortgeschrittenen Stadium spricht man, wenn der Tumor sich in weitere Körperteile ausgebreitet hat. Ein Wiederauftreten des Tumors in der Brust bezeichnet man als *Rezidiv*. Es besteht dann ebenfalls ein fortgeschrittenes Stadium.

Diese Broschüre richtet sich nur an Frauen mit frühem Brustkrebs.

Was ist Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs?

Die weiblichen Geschlechtshormone können das Wachstum von *Hormonrezeptor-positivem* Brustkrebs anregen. Zu diesen Hormonen zählen *Östrogen* und/oder *Progesteron*. Sie werden hauptsächlich in den Eierstöcken gebildet und gelangen über das Blut zu anderen Organen. Dort docken sie an Bindungsstellen an, so genannte Rezeptoren. Brustkrebszellen haben häufig auch solche Rezeptoren, an die sich Hormone aus dem Blut andocken. Die Brustkrebszellen erhalten dadurch das Signal sich zu vermehren. Entscheidend für die Behandlung ist, ob die Brustkrebszellen Hormonrezeptoren haben oder nicht.

Wenn mindestens 1% der Tumorzellen Bindungsstellen für Östrogen aufweisen, wird der Tumor als *Hormonrezeptor-positiv* (ER+) bezeichnet. Sind diese Bindungsstellen auf weniger als 1% der Tumorzellen zu finden, wird der Tumor als Hormonrezeptor-negativ (ER-) bezeichnet.

Ihr *Pathologiebefund* beschreibt, ob diese Rezeptoren auf Ihren Brustkrebszellen zu finden waren.

Auf dieser Seite können Sie gemeinsam mit Ihrem Behandlungsteam Notizen zu Ihrem Befund anfertigen.

Es ist jedoch schwierig, anhand von einzelnen Tumoreigenschaften wie z.B. der Tumorgöße vorherzusagen, mit welcher Wahrscheinlichkeit der Tumor wieder auftritt oder man an Brustkrebs verstirbt. Denn auch andere Faktoren, wie das Alter oder Begleiterkrankungen, haben darauf Einfluss.

Weitere Informationen finden Sie im Kapitel „Wie groß ist das Risiko, an Brustkrebs zu versterben?“ auf Seite 26.

Größe des Tumors:

Lymphknotenbefall:

Tumorklassifikation (Grading):

Hormonrezeptorstatus:

Weitere Notizen zu meinem Befund:



Was sind die Ziele einer Behandlung?

Mit der Operation soll der Tumor vollständig entfernt werden. Trotzdem kann es vorkommen, dass einzelne Brustkrebszellen im Körper verbleiben. Die Behandlung mit Medikamenten soll verhindern, dass sich verbliebene Tumorzellen vermehren und im Körper ausbreiten. Das Risiko für ein Rezidiv und Metastasierung soll verringert werden.

Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium kann zum Tod führen. Daher ist der Nutzen einer Behandlung auch daran zu messen, ob weniger Frauen an Brustkrebs sterben.

Bei jeder Behandlung können unerwünschte Ereignisse auftreten. Deshalb ist es wichtig, bei der Wahl einer Behandlung auch mögliche Schäden und Beeinträchtigungen durch die Behandlung selbst zu berücksichtigen.

Daher werden bei der Darstellung der Wahlmöglichkeiten im folgenden Kapitel sowohl der Nutzen als auch die möglichen Schäden der jeweiligen Behandlung berichtet.

Alle in dieser Broschüre genannten Häufigkeiten sind statistische Wahrscheinlichkeiten. Sie gelten für Gruppen von Personen. Eine Vorhersage für einzelne Personen zum Nutzen und Schaden eines bestimmten Verfahrens ist nicht möglich.

Wieviel Zeit steht für die Behandlungsentscheidung zur Verfügung?

Sie können Ihre Entscheidung in Ruhe und ohne Zeitdruck treffen. Eine Chemotherapie wird meist 4-6 Wochen nach der Operation begonnen. Die Operationswunde sollte schon gut verheilt sein.

Die Entfernung des Tumors durch eine Operation soll eine weitere Ausbreitung des Tumors im Körper verhindern. Obwohl sicherheits- halber immer auch gesundes Gewebe um den Tumor herum entfernt wird, ist es möglich, dass Tumorzellen im Körper verbleiben. Daher folgen der Operation meist weitere Behandlungen. Man spricht dann von einer „*adjuvanten*“ Behandlung. Ziel der adjuvanten Behandlung ist immer die Heilung.

Bei Patientinnen mit *Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs* gibt es nach der medizinischen Leitlinie [1] folgende Behandlungsmöglichkeiten:

- *Antihormontherapie*
- Kombination aus *Antihormontherapie* und *Chemotherapie*

Grundsätzlich gibt es immer auch die Möglichkeit keine weitere Behandlung mit Medikamenten durchzuführen oder vorerst abzuwarten. Diese Möglichkeit wird jedoch von der medizinischen Leitlinie nicht empfohlen. Die Leitlinie spricht sich für eine Antihormontherapie bei allen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs aus, sofern es keine Gegenanzeigen gibt.

Hingegen wird eine zusätzliche Chemotherapie nur für Frauen empfohlen, die ein hohes *Rezidivrisiko* haben.

Sie sollten auf jeden Fall in die Entscheidung einbezogen werden, ob eine zusätzliche Chemotherapie erfolgen soll oder nicht. Das gilt besonders für Frauen mit mittlerem oder unklarem Rezidivrisiko. Auf den folgenden Seiten erklären wir die beiden medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten genauer. Im Vergleich dazu zeigen wir auch, wie die Krankheit verläuft, wenn keine medikamentöse Behandlung durchgeführt wird.

Der Krankheitsverlauf ohne Behandlung ist vergleichbar mit einer Behandlung mit einem Scheinmedikament, auch Placebo genannt.

Was ist eine Chemotherapie?

Als Chemotherapie bezeichnet man die Behandlung mit einem *Zytostatikum*. Das sind Medikamente, die Krebszellen am Wachstum hindern sollen. Sie wirken vor allem auf Zellen, die sich schnell teilen. Krebszellen sind davon besonders betroffen, da sie sich häufig und schnell teilen. Aber auch andere Zellen im Körper teilen sich schnell, z.B. blutbildende Zellen, Haarzellen und Schleimhautzellen im Mund, Rachen, der Speiseröhre und im Darm. Die Chemotherapie kann auch diese Zellen angreifen. Daher sind unter Chemotherapien unerwünschte Ereignisse möglich wie Haarausfall, Blutarmut, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall oder Infektionen.

Die Behandlung läuft meist in Zyklen ab, d.h. das Zytostatikum wird in bestimmten Abständen verabreicht. Dazwischen sind üblicherweise einige Wochen Pause.

Wie wird eine Chemotherapie verabreicht?

Die meisten *Zytostatika* sind flüssige Arzneimittel. Sie werden als Infusion in die Blutbahn verabreicht. Manche Wirkstoffe gibt es auch als Tabletten. Die Infusionen werden über eine Vene verabreicht. Heutzutage werden viele Chemotherapien heutzutage auch ambulant verabreicht, man muss dazu also nicht ins Krankenhaus.

Viele Zytostatika würden kleine Venen (z.B. Armvenen) stark reizen oder schädigen. Daher werden sie über größere Venen gegeben. Für die Zeit der Behandlung wird daher oft ein Katheter in eine große, herznahe Vene gelegt. Dieser Katheter wird auch *Portkatheter* genannt. Weitere Informationen zum Portkatheter finden Sie im Anhang.

Eine Chemotherapie inklusive Therapiepausen meist 18–24 Wochen.

In dieser Broschüre werden Arzneimittel nach ihrem Wirkstoff benannt, nicht nach dem Handelsnamen/Produktname – beispielsweise Acetylsalicylsäure statt Aspirin®.

Was ist über den Nutzen einer zusätzlichen Chemotherapie bekannt?

Ob eine *Chemotherapie* zusätzlich zur *Antihormontherapie* Vorteile bringt, wurde gezielt nur für ein einziges Therapieschema untersucht, das sogenannte CMF-Schema. CMF steht für die drei *Zytostatika* Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil. Die Ergebnisse zum Nutzen einer zusätzlichen Chemotherapie mit CMF finden Sie auf der folgenden Seite.

CMF wird heute jedoch kaum noch eingesetzt. Heutzutage werden hauptsächlich Chemotherapien eingesetzt, die Taxane (Docetaxel, Paclitaxel) und/oder Anthracycline (Doxorubicin, Epirubicin) in verschiedenen Kombinationen enthalten. Für diese Chemotherapien liegen keine direkten Vergleichsstudien zur alleinigen Antihormontherapie vor. Es gibt nur einzelne Vergleiche von Anthracyclinen und Taxanen. Die Beurteilung von Nutzen und Schaden der neueren Chemotherapien im Vergleich zu keiner Chemotherapie kann daher nur indirekt geschätzt werden.

Welche Unsicherheiten sind mit der Beurteilung des Nutzens verbunden?

Die CMF-Studien wurden zwischen 1986 und 1999 durchgeführt. Ob die Studienergebnisse heute auch so ausfallen würden, ist schwer zu beurteilen. Seither haben sich nicht nur die Chemotherapien geändert, sondern auch die Diagnostik- und Operationsmethoden. Die Lebenserwartung ist insgesamt für die Bevölkerung gestiegen. Schließlich lassen die Studien keine verlässlichen Prognosen über die gesamte Lebensspanne einer Frau zu. Die Studien werden nur ausnahmsweise für länger als 2 bis 5 Jahre geplant.

Weitere Unsicherheiten bei der Beurteilung des Nutzens ist die Wahl der Antihormontherapie. In den meisten Studien wurde Tamoxifen verwendet. Heute werden auch andere Antihormontherapien (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) eingesetzt. Diese sind nicht in direkten Vergleichsstudien mit einer zusätzlichen Chemotherapie untersucht.

Welchen Nutzen haben die medikamentösen Behandlungen?

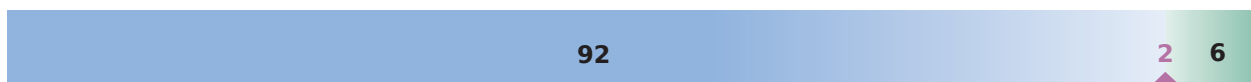
In den folgenden Abbildungen und Tabellen werden die Studienergebnisse zum Nutzen der Antihormontherapie und der Kombination aus Antihormontherapie und Chemotherapie dargestellt. Eine Übersicht zum Nutzen von Tamoxifen, abhängig vom Alter, findet sich im Anhang dieser Broschüre ab Seite 34.

Welchen Nutzen hat die alleinige Antihormontherapie mit Tamoxifen im Vergleich zur zusätzlichen Chemotherapie mit CMF?

Auswirkung der Therapie auf das Überleben:

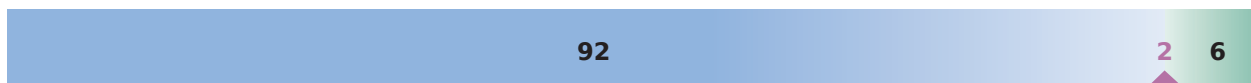
Von je 100 Frauen: Wie viele Frauen waren nach 4-5 Jahren...

am Leben?
verstorben (alle Todesursachen)?



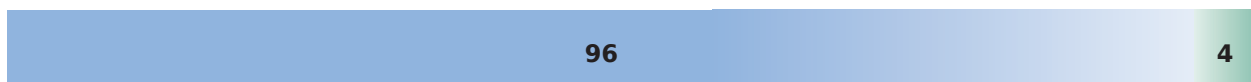
Abwarten (Placebo) über 5 Jahre

Bei 2 von 100 ist unklar, ob sie überleben oder sterben. Hier kommen die Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen.



Tamoxifen über 5 Jahre

Bei 2 von 100 ist unklar, ob sie überleben oder sterben. Hier kommen die Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen.



Tamoxifen über 5 Jahre und zusätzlich Chemotherapie

Wie viele Frauen an Brustkrebs verstorben sind, wurde nicht untersucht.

Von je 100 Frauen: Wie viele Frauen waren nach 12 Jahren...

am Leben?
verstorben (alle Todesursachen)?



Abwarten (Placebo) über 5 Jahre



Tamoxifen über 5 Jahre



Tamoxifen über 5 Jahre und zusätzlich Chemotherapie

Wie viele Frauen an Brustkrebs verstorben sind, wurde nicht untersucht.

Wie Sie diese Diagramme lesen:

Nach 12 Jahren sind 83 von 100 Frauen am Leben, die zur antihormonellen Behandlung des Brustkrebses 5 Jahre lang Tamoxifen eingenommen haben, 17 Frauen sind verstorben.

Von 100 Frauen, die zusätzlich zur antihormonellen Behandlung mit Tamoxifen eine Chemotherapie bekommen haben, sind nach 12 Jahren ebenfalls 83 von 100 Frauen am Leben, 17 Frauen sind verstorben. Das bedeutet, dass unter der alleinigen Antihormonbehandlung nicht mehr Frauen verstorben sind als mit Chemotherapie.

Auswirkung der Therapie auf das Wiederauftreten des Brustkrebses (Rezidiv):

Von je 100 Frauen: Wie viele Frauen hatten nach 4-5 Jahren...

kein Rezidiv?
ein Rezidiv?



Abwarten (Placebo) über 5 Jahre



Tamoxifen über 5 Jahre



Tamoxifen über 5 Jahre und zusätzlich Chemotherapie

Von je 100 Frauen: Wie viele Frauen hatten nach 12 Jahren...

kein Rezidiv?
ein Rezidiv?



Abwarten (Placebo) über 5 Jahre



Tamoxifen über 5 Jahre



Tamoxifen über 5 Jahre und zusätzlich Chemotherapie

[2-4]



Vergleich einer Chemotherapie mit Anthracyclinen und einer Chemotherapie mit einer Kombination aus Anthracyclinen und Taxanen

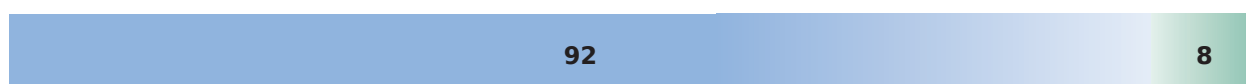
Heutzutage kommen meist die hier dargestellten Chemotherapien zum Einsatz.

**Von je 100 Frauen:
Wie viele Frauen waren nach 8 Jahren...**

■ nicht an Brustkrebs verstorben?
■ an Brustkrebs verstorben?#



Tamoxifen über 5 Jahre* und zusätzlich Chemotherapie mit einer Kombination aus Anthracyclinen und Taxanen



Tamoxifen über 5 Jahre* und zusätzlich Chemotherapie mit Anthracyclinen

Hier definiert als verstorben mit Rezidiv.

* Einige Patientinnen bekamen auch eine andere oder keine Antihormontherapie.

**Von je 100 Frauen:
Wie viele Frauen hatten nach 8 Jahren...**

■ kein Rezidiv?
■ ein Rezidiv?



Tamoxifen über 5 Jahre* und zusätzlich Chemotherapie mit einer Kombination aus Anthracyclinen und Taxanen



Tamoxifen über 5 Jahre* und zusätzlich Chemotherapie mit Anthracyclinen

* Einige Patientinnen bekamen auch eine andere oder keine Antihormontherapie.

[5]

Welche Nebenwirkungen hat die adjuvante Chemotherapie?

In den meisten Studien wurden die unerwünschten Ereignisse der Behandlung nur unzureichend berichtet. Daher handelt es sich bei den Daten zum Schaden der Behandlung um wenig aussagekräftige, unsichere Angaben.

Vergleich der Nebenwirkungen einer Kombination aus Chemotherapie und antihormoneller Behandlung im Vergleich zur antihormonellen Behandlung alleine oder keiner Behandlung

Von je 100 Frauen, die ...

Wie viele Frauen haben...	Abwarten (Placebo über 5 Jahre)	Tamoxifen über 5 Jahre bekommen	Tamoxifen über 5 Jahre und CMF-Chemotherapie bekommen
schwere Nebenwirkungen			
Schädigung des Herzens	keine Angabe	keine Angabe	weniger als 1
Schädigung der Nerven (z.B. Kribbeln, Taubheit, Schmerzen)	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe
schwere Übelkeit oder starkes Erbrechen*	keine Angabe	weniger als 1	12
andere Nebenwirkungen			
vollständiger Haarausfall#	keine Angabe	weniger als 1	38

* heutzutage wahrscheinlich aufgrund von besseren Medikamenten gegen Übelkeit weniger häufig

nach der Therapie wachsen die Haare nach

[3, 6]

Ihre Fragen und Notizen

Vergleich der Nebenwirkungen einer Chemotherapie mit Anthracyclinen zu einer Kombination aus Anthracyclinen und Taxanen

	Von 100 Frauen, die ...	
Wie viele Frauen haben...	Tamoxifen über 5 Jahre und eine Chemotherapie mit Anthracyclinen bekommen	Tamoxifen über 5 Jahre und Chemotherapie mit Kombination aus Anthracycline und Taxanen bekommen
schwere Nebenwirkungen		
Schädigung des Herzens	jeweils ca. 1 Frau, kein Unterschied zwischen den Gruppen	
Schädigung der Nerven (z.B. Kribbeln, Taubheit, Schmerzen)	6	17
schwere Übelkeit oder starkes Erbrechen*	jeweils 9 - 11 Frauen, kein Unterschied zwischen den Gruppen	
andere Nebenwirkungen		
vollständiger Haarausfall#	51	62

* heutzutage wahrscheinlich aufgrund von besseren Medikamenten gegen Übelkeit weniger häufig

nach der Therapie wachsen die Haare nach

[7, 8]

Eine große Unsicherheit besteht zu den Langzeitschäden der Chemotherapien. Mögliche Langzeitschäden wie Leukämien treten erst Jahre nach der Behandlung auf. Beobachtet wurde, dass 3-5 von 1000 Frauen nach der Brustkrebsbehandlung eine Leukämie bekamen. Inwieweit die Leukämie durch Chemotherapie oder Bestrahlung verursacht wurde, ist unbekannt. In der Allgemeinbevölkerung erkranken ca. 2 von 1000 Frauen in ihrem Leben an Leukämie.

Nach Schätzungen kommt es bei etwa 22 von 100 Frauen mit Chemotherapie zu schweren unerwünschten Ereignissen, die zu einer Behandlung im Krankenhaus führen. Bei Frauen ohne Chemotherapie treten sie bei etwa 12 von 100 Frauen auf. Das bedeutet, dass die Chemotherapie bei etwa 10 von 100 Frauen zu schweren unerwünschten Ereignissen führt. Diese Angaben beziehen sich auf das erste Jahr nach der Diagnose.

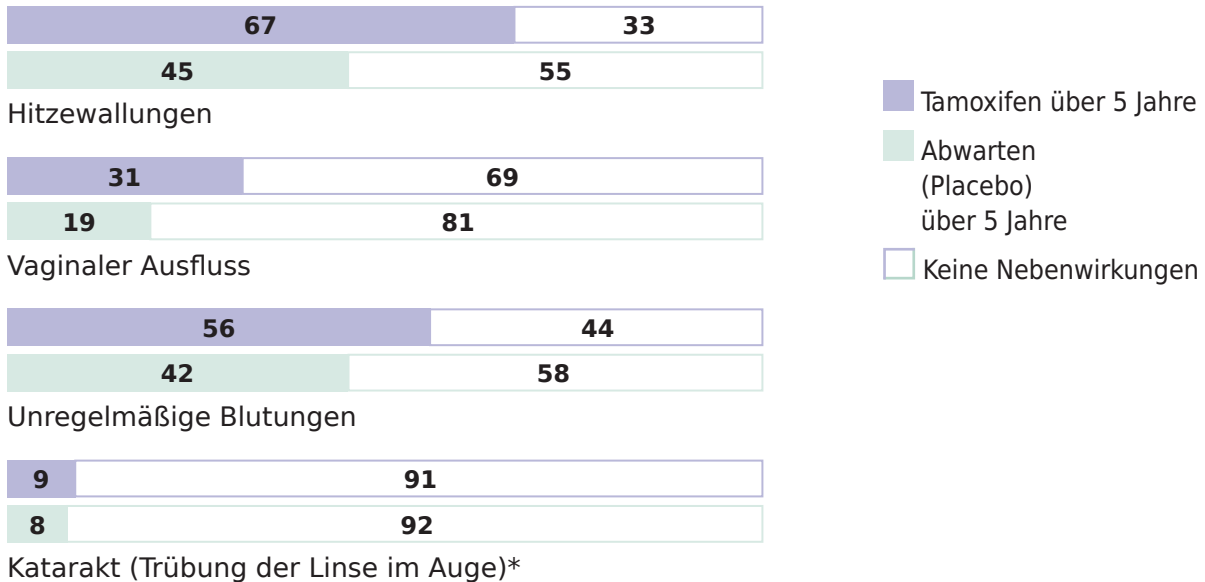
Manche Chemotherapien können die Fruchtbarkeit beeinträchtigen. Frauen mit Kinderwunsch sollten ihre behandelnde Ärztin vor einer eventuellen Behandlung darauf ansprechen.

[9-12]



Welche Nebenwirkungen hat die Behandlung mit Tamoxifen?

Von je 100 Frauen unter 50 Jahren: Wie viele Frauen hatten...



Gelenkschmerzen: Viele Frauen berichten unter der Behandlung mit Tamoxifen über Gelenkschmerzen. In Studien konnte dies bisher nicht nachgewiesen werden.

Von je 100 Frauen unter 50 Jahren mit

Schwere Nebenwirkungen	Placebo über 5 Jahre	Tamoxifen über 5 Jahre	Durch Tamoxifen verursacht
Tiefe Beinvenenthrombose	weniger als eine Frau, kein Unterschied zwischen den Gruppen		
Embolie	weniger als eine Frau, kein Unterschied zwischen den Gruppen		
Krebs des Gebärmutterkörpers (während der Behandlung und die ersten 5 Jahre danach)*	weniger als 1	1-2	1

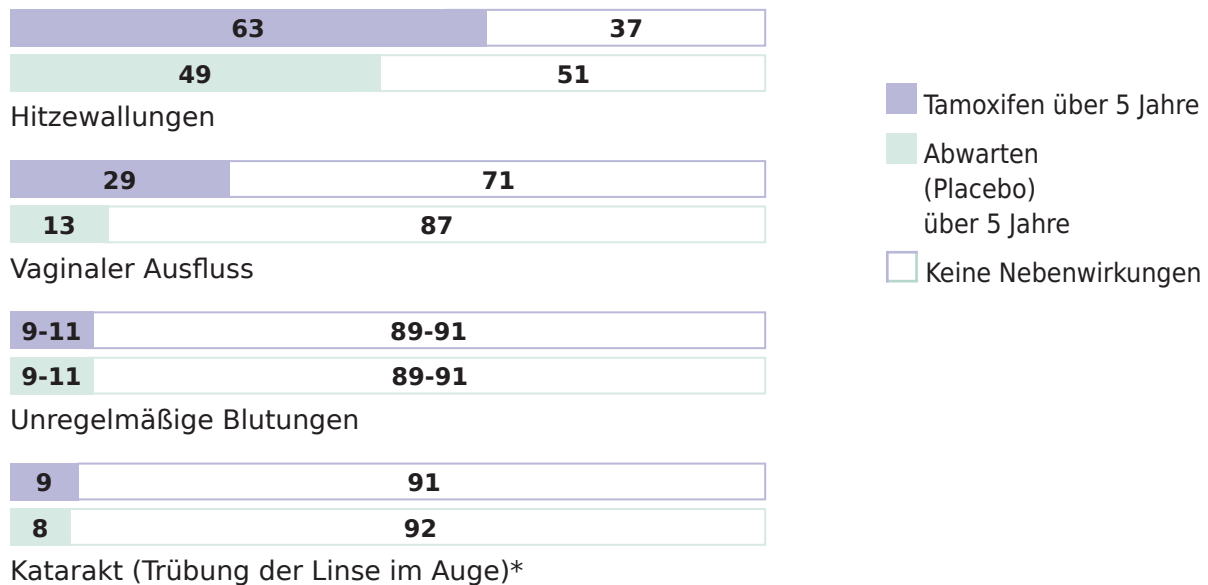
*Diese unerwünschten Ereignisse wurden nicht nach Altersgruppen berichtet. Aus anderen Studien ist jedoch bekannt, dass sie bei älteren Patientinnen häufiger auftreten. Die Zahlenwerte sind gerundet.

Wie Sie diese Abbildung und Tabelle lesen:

Während der Behandlung mit Tamoxifen über 5 Jahre traten bei 67 von 100 Frauen Hitzewallungen auf. 45 von 100 Frauen, die ein Placebo bekommen haben (entspricht dem „Abwarten“), hatten ebenfalls Hitzewallungen. Das bedeutet, dass bei 22 von 100 Frauen, die Tamoxifen einnehmen, die Hitzewallungen durch Tamoxifen verursacht wurden. 45 von 100 hätten auch ohne Tamoxifen Hitzewallungen bekommen.

[13,14]

Von je 100 Frauen ab 50 Jahren: Wie viele Frauen hatten...



Gelenkschmerzen: Viele Frauen berichten unter der Behandlung mit Tamoxifen über Gelenkschmerzen. In Studien konnte dies bisher nicht nachgewiesen werden.

Von je 100 Frauen ab 50 Jahren mit

Schwere Nebenwirkungen	Placebo über 5 Jahre	Tamoxifen über 5 Jahre	Durch Tamoxifen verursacht
Tiefe Beinvenenthrombose	weniger als eine Frau, kein Unterschied zwischen den Gruppen		
Embolie	weniger als eine Frau, kein Unterschied zwischen den Gruppen		
Krebs des Gebärmutterkörpers (während der Behandlung und die ersten 5 Jahre danach)*	weniger als 1	1-2	1

*Diese unerwünschten Ereignisse wurden nicht nach Altersgruppen berichtet. Aus anderen Studien ist jedoch bekannt, dass sie bei älteren Patientinnen häufiger auftreten. Die Zahlenwerte sind gerundet.

Wie Sie diese Abbildung und Tabelle lesen:

Während der Behandlung mit Tamoxifen über 5 Jahre traten bei 63 von 100 Frauen Hitzewallungen auf. 49 von 100 Frauen, die ein Placebo bekommen haben (entspricht dem „Abwarten“), hatten ebenfalls Hitzewallungen. Das bedeutet, dass bei 14 von 100 Frauen, die Tamoxifen einnehmen, die Hitzewallungen durch Tamoxifen verursacht wurden. 49 von 100 hätten auch ohne Tamoxifen Hitzewallungen bekommen.

[13,14]



Patientinneninitiativen & Selbsthilfe:

Breast Cancer Action Germany: www.bcaction.de

Brustkrebs Info e.V.: www.brustkrebs-info.de

Frauenselbsthilfe nach Krebs: www.frauenselbsthilfe.de

Inkanet - Informationsnetz für Krebspatienten und Angehörige:
www.inkanet.de

Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen (NAKOS):
www.nakos.de

Weitere Informationen zum Thema Brustkrebs:

Patienteninformationsportal des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG):
www.gesundheitsinformation.de

Krebsinformationsdienst/Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ):
www.krebsinformationsdienst.de

Patienteninformationen des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ):
www.patienten-information.de

Kostenloser Übersetzungsservice von Arztbefunden in eine laienverständliche Sprache:
www.washabich.de

Weitere Unterstützungsmaßnahmen:

Psychoonkologische Betreuung

Eine Krebserkrankung geht oftmals nicht nur mit körperlichen, sondern auch mit seelischen Belastungen einher. Diese können sich in der Form von Ängsten, Sorgen oder niedergeschlagener Stimmung äußern. In den meisten Zentren stehen Ihnen Psychoonkologinnen zur Seite. Falls Ihnen von Ihrem behandelnden Zentrum noch keine psychoonkologische Betreuung angeboten wurde, fragen Sie gerne danach.

Versorgung mit Perücken

Viele Frauen sorgen sich, durch die Chemotherapie ihre Haare zu verlieren. Eine Perücke stellt eine Möglichkeit dar, den Haarverlust zu kaschieren. Manche Perücken sind Kassenleistung, für andere fällt eine Eigenbeteiligung an. Informieren Sie sich rechtzeitig bei Ihrer Krankenkasse, welche Kosten übernommen werden.



Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs im Frühstadium

Eine Entscheidungshilfe für Frauen
zur medikamentösen Behandlung

Auf den folgenden Seiten haben wir weitere Informationen rund um die Brustkrebsbehandlung zusammengestellt.

Diese Informationen richten sich an alle Frauen, die sich noch detaillierter informieren möchten.

Wie ist die weibliche Brust aufgebaut?

Die Brust besteht aus Drüsen-, Fett- und Bindegewebe. Sie wird von Blut- und Lymphgefäßen sowie von Nerven durchzogen. Diese stehen mit dem Blutsystem, dem Lymphsystem und der Nervenversorgung des umliegenden Gewebes in Verbindung.

Das Lymphsystem besteht aus einzelnen Lymphbahnen mit *Lymphknoten*. Diese Lymphknoten liegen in den Achselhöhlen, über und unter dem Schlüsselbein, neben dem Brustbein und auf dem Rippenbogen unter der Brust.

Die Brust sitzt auf Muskeln, die die Rippen der Brustwand überdecken. Das Drüsengewebe der Brust besteht aus Drüsenlappen und kleineren Drüsenläppchen, in denen die Muttermilch produziert wird. Sie gehen in die Milchgänge über, die in die Brustwarze münden.

Bindegewebe macht die Brust elastisch. Die eigentliche Form der Brust wird aber durch das Fettgewebe und die Brusthaut bestimmt. In der Brust selbst finden sich keine Muskeln. Die Brustmuskulatur liegt vielmehr unter der Brustdrüse auf dem Brustkorb bzw. auf den Rippen.

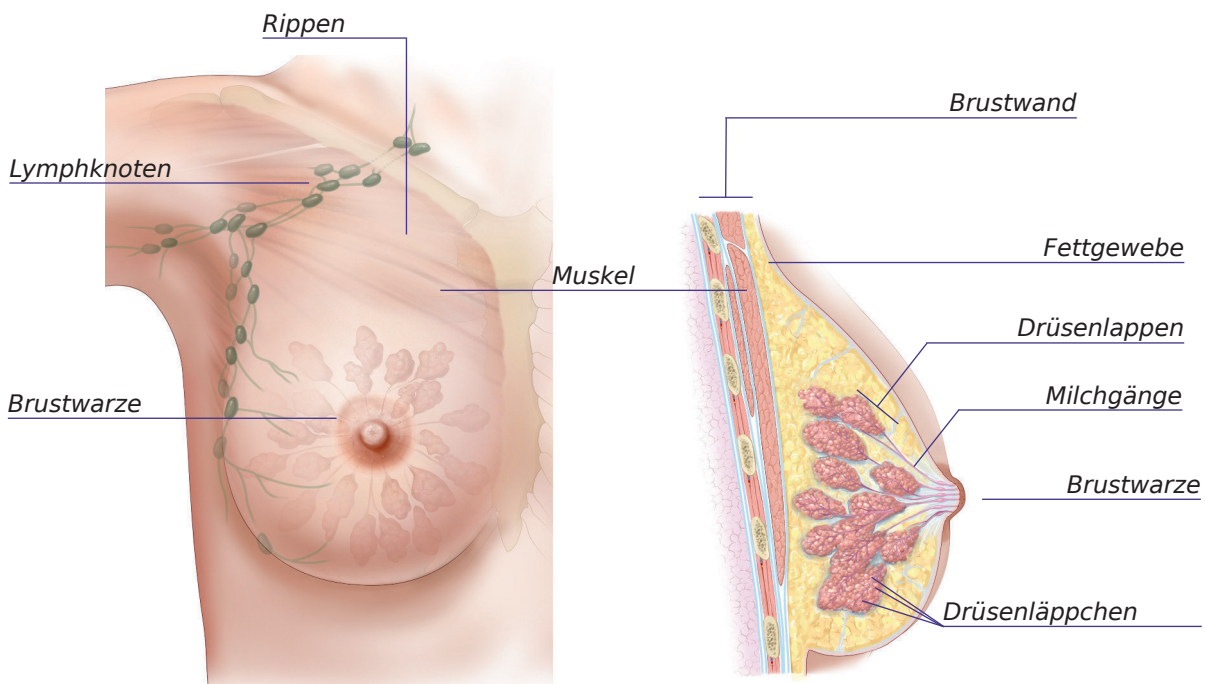


Abbildung 1: Aufbau der weiblichen Brust

© 2011 Terese Winslow LLC
US Govt. has certain rights

Ihr *Pathologiebefund* enthält eine ganze Reihe von Abkürzungen. Auf der folgenden Seite zeigen wir an einem Beispiel, welche Informationen Sie aus Ihrem Befund entnehmen können.

Die Befunde sind für Laien schwer verständlich. Selbst Ärztinnen aus anderen Fachgebieten brauchen oft weitere Informationen, um die Befunde richtig zu deuten. Auf den nächsten beiden Seiten geben wir für die interessierte Leserin einige Erklärungen zu den Abkürzungen. Wenn Sie Ihren eigenen Befund besser verstehen möchten, wenden Sie sich gerne an Ihr Behandlungsteam. Im Internet unter www.spupeo.de/mein-befund/ stellen wir Ihnen weitere Erläuterungen zum Klassifikationssystem von gutartigen und bösartigen Brusterkrankungen zur Verfügung. Sie können auch den folgenden QR-Code nutzen, um mehr Informationen zu erhalten.



Beispiel für einen Pathologiebefund:

Pathologisches Institut in Musterstadt

Prof. Dr. med. Musterfrau
Karostraße 12
44444 Musterhausen

- Wir berichten heute von Frau Isolde Müller geboren am 24.08.1958.
 - 1 TNM Klassifikation:** Stadieneinteilung: T2, N1, M0, L1, V0.
 - 2 Staging nach UICC:** IIIa
 - 3 Residualtumor:** R0.
 - 4 Tumorklassifikation:** G2
 - 5 Hormonrezeptorstatus:** Hormonrezeptor: 95%, Progesteronrezeptor: 90%.
 - **6 Immunhistochemische Untersuchung auf HER2/neu:** 0
 - 7 Proliferationsfraktion (Ki-67/MIB 1)** der Tumorzellen beträgt 16%
 - 8 uPA/PAI-1:** uPA: 2ng/mg, PAI-1: 10ng/mg

Je nach Labor sind Abweichungen in der Darstellung möglich.

Erklärungen zum Befundbeispiel

- 1** Tumore werden nach der sogenannten TNM-Klassifikation charakterisiert. Anhand der Buchstaben und Zahlen werden Aussagen zur Tumorgröße und Ausbreitung getroffen.

T steht dabei für Tumorgröße. Die Ziffern hinter dem T geben Rückschluss auf die Tumorgröße. Von T1 zu T4 nimmt die Größe des Tumors zu.

N steht für „Nodes“ (englisch für „Knoten“) und beschreibt, ob Lymphknoten vom Tumor befallen sind. N0 bedeutet, dass in den Lymphknoten keine Tumorzellen nachgewiesen wurden. N1-N3 bezeichnen einen zunehmenden Befall der Lymphknoten, die sich nahe an der Brust befinden.

M steht für Metastasen. Die Ziffer gibt an, ob der Tumor über die Lymphknoten hinaus in andere Gewebe vorgedrungen ist. M0 bedeutet, dass sich noch keine Metastasen gebildet haben, bei M1 sind in anderen Körperregionen Tumorzellen nachweisbar.

L steht für die Ausbreitung in die Lymphbahnen (nicht Lymphknoten), wobei hier nur zwischen L0 (kein Befall) und L1 (Befall) unterschieden wird.

V zeigt an, ob der Tumor in Venen eingewachsen ist. V0 bedeutet, dass er nicht in eine Vene eingewachsen ist, V1 und V2 bezeichnen ein zunehmendes Einwachsen in die Venen. [15]

- 2** Staging: Fasst man die Tumormerkmale T, N und M zusammen, kann ein Tumorstadium ermittelt werden. Dies erfolgt nach dem System der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC). Es gibt vier UICC-Stadien von I bis IV. Je größer die römische Zahl, desto weiter fortgeschritten ist der Krebs. [15]
- 3** Residualtumor: R zeigt an, ob nach einer Behandlung oder Operation noch restliches Krebsgewebe gefunden wurde. [15]
- 4** Die Tumorklassifikation (auch Grading genannt) beschreibt, in welchem Ausmaß die Zellen des Tumorgewebes im Vergleich zum gesunden Gewebe verändert sind. Pathologen treffen so Aussagen über die Biologie und Aggressivität der Tumorzellen. Man unterscheidet G1-G3. Je niedriger die Zahl hinter dem Buchstaben G ist, umso mehr ähneln die Zellen einer normalen Brustzelle. Bei einem höheren Grading geht man von einem schnelleren und ungünstigen Wachstumsverhalten der Tumorzellen aus. [15]
- 5** ER+/ER- bzw. PR+/PR-: Haben mindestens 1% der Tumorzellen eine Bindungsstelle für die Geschlechtshormone Östrogen oder Progesteron, spricht man von Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs.
- 6** Der HER2/neu-Status gibt an, ob und in welchem Ausmaß ein Tumor auf seiner Oberfläche eine Bindungsstelle für einen Wachstumsfaktor („Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Nr. 2“) aufweist. Diese Broschüre richtet sich an Frauen, deren Tumor keine Bindungsstellen für diesen Wachstumsfaktor aufweist. Das bezeichnet man auch als „Her2/neu negativ“.
- 7** Ki-67(MIB-1) ist ein Marker für sich teilende – also wachsende – Zellen. Durch diesen Test sollen schnellwachsende Tumore identifiziert werden. Bisher ist in Studien nicht ausreichend bewiesen, ob durch die Bestimmung von Ki-67, verlässliche Aussagen zur Prognose getroffen werden können. Zudem ist unklar, ab welchem Prozentsatz ein erhöhtes Risiko vorliegt. Man findet Angaben von 14% und mehr als 20%. Von einer routinemäßigen Bestimmung außerhalb klinischer Studien wird in der Brustkrebs-Leitlinie zurzeit abgeraten. [1]
- 8** uPA/PAI-1: Die Eiweiße uPA und PAI-1 sind Substanzen, die Auskunft über das Rezidivrisiko geben sollen. Werte ab 3ng/mg Gesamteiweiß uPA und ab 12ng/mg Gesamteiweiß PAI-1 werden als erhöhtes Rezidivrisiko bezeichnet. Aufgrund fehlender geeigneter Studien ist aber unklar, ob Patientinnen mit erhöhtem uPA/PAI-1 von einer Chemotherapie profitieren. [16]



Die Wahrscheinlichkeit, ob der Brustkrebs erneut auftritt oder ob der Brustkrebs zum Tod führt, wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Einerseits sind das die Eigenschaften des Tumors wie z.B. die Größe. Aber auch das Alter und Begleiterkrankungen spielen eine Rolle.

Mit zunehmendem Alter oder bei schweren Begleiterkrankungen steigt die Wahrscheinlichkeit, an anderen Ursachen als an Brustkrebs zu versterben. Falls jüngere Patientinnen versterben, ist die Ursache eher Brustkrebs als andere Erkrankungen.

Risikorechner

Ein Risikorechner soll helfen das individuelle Risiko abzuschätzen, mit welcher Wahrscheinlichkeit der Tumor wieder auftritt oder man an Brustkrebs verstirbt. Dazu werden persönliche Faktoren wie Alter, Tumoreigenschaften oder Begleiterkrankungen berücksichtigt. Auf diese Weise soll für die einzelne Frau die Prognose geschätzt werden. Diese setzt sich aus zwei Schätzungen zusammen:

- Dem sogenannten Ausgangsrisiko - also was zu erwarten ist, wenn keine weitere Behandlung erfolgt.
- dem Effekt, der mit den verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten erreicht werden kann.

Je niedriger das Rezidivrisiko ist, umso geringer ist der mögliche Nutzen einer Behandlung. Der mögliche Schaden der Behandlung bleibt aber gleich, egal wie hoch oder niedrig das Rezidivrisiko ist.

Profitieren nur sehr wenige Frauen von einer Behandlung und erleiden andererseits sehr viel mehr Frauen Schaden durch diese Behandlung, kann es sinnvoll sein, sich gegen eine solche Behandlung zu entscheiden.

Leider gibt es bisher Risikorechner zur Behandlung von Brustkrebs nur vereinzelt z.B. für Frauen in den USA oder England. [17-19] Sie sind jedoch in ihrer aktuellen Form für Frauen in Deutschland nicht anwendbar. Sobald es einen geeigneten Risikorechner auch für Deutschland gibt, werden wir diesen auf unserer Homepage www.spupeo.de veröffentlichen.

Wie Alter und andere Erkrankungen das Risiko beeinflussen, zu versterben:

Auf der folgenden Seite haben wir dargestellt, wie das Alter, die Brustkrebserkrankung und ggf. schwere Begleiterkrankungen das Risiko zu versterben beeinflussen.

Daten zum Einfluss von Begleiterkrankungen auf die Sterblichkeit an Brustkrebs liegen nur für einen Zeitraum von 5 Jahren vor.

Die Daten für Frauen mit Brustkrebs sind aus den USA. Für Deutschland gibt es keine Studien zum Einfluss der Begleiterkrankungen auf die Sterblichkeit für Frauen mit Brustkrebs. Wir gehen davon aus, dass die Zahlen auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

Die Zahlenwerte sind gerundet.

Zu den schweren Begleiterkrankungen zählen beispielsweise Diabetes, Herz- und Lebererkrankungen, Nierenversagen oder rheumatologische Erkrankungen.

Die Allgemeinbevölkerung setzt sich zusammen aus gesunden und kranken Frauen, Frauen mit und ohne schweren Erkrankungen sowie mit und ohne Brustkrebs.

Wie die Abbildung gelesen wird, ein Beispiel:

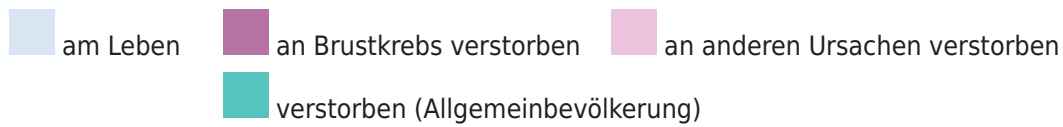
Von 100 Frauen im Alter zwischen 65 und 74 Jahren, die nicht nur Brustkrebs haben, sondern auch noch andere, schwere Erkrankungen, sind 5 Jahre nach der Diagnose noch 73 am Leben, 5 sind an Brustkrebs verstorben, 22 sind jedoch aufgrund ihrer Begleiterkrankungen oder an anderen Ursachen gestorben

Fazit

Schwere Begleiterkrankungen erhöhen das Risiko zu versterben. Frauen mit schweren Begleiterkrankungen sterben meist nicht an der Brustkrebserkrankung, sondern an einer anderen Ursache.

Im Alter nehmen schwere Begleiterkrankungen deutlich zu und damit auch das Risiko zu versterben. Hingegen bleibt das Risiko an Brustkrebs zu versterben nahezu unverändert.

Von 100 Frauen sind je nach Alter in 5 Jahren ...



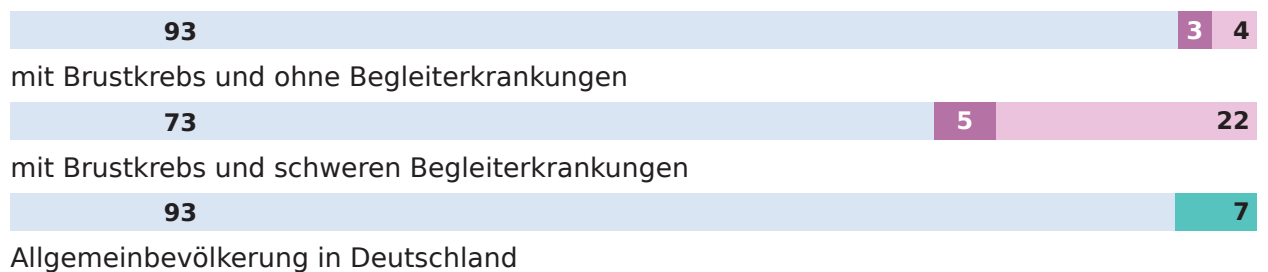
Frauen im Alter von 22-44 Jahren



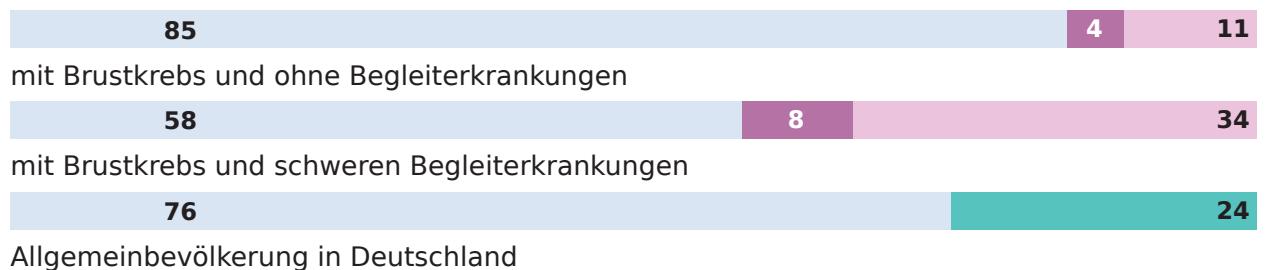
Frauen im Alter von 45-64 Jahren



Frauen im Alter von 65-74 Jahren



Frauen im Alter von 75-84 Jahren



[20, 21]



Chemotherapie

Für Patientinnen mit frühem, *Hormonrezeptor-positiven, Her2/neu-*negativen Brustkrebs wurden verschiedene diagnostische Tests entwickelt. Diese sollen Aussagen über das *Rezidivrisiko* geben. Einer davon ist Oncotype DX®. Dieser Test wird im folgenden Abschnitt erklärt.

Mit dem Test Oncotype DX® wird das Tumorgewebe auf die Aktivität von 21 verschiedenen Genen untersucht. Die Tumoranalyse findet in einem Labor in den USA statt. Das Tumorgewebe muss zur Untersuchung in die USA geschickt werden. Je nach Aktivität dieser Gene wird das Rezidivrisiko innerhalb der nächsten 10 Jahre in drei Risikogruppen unterteilt: niedrig, mittel und hoch. Das Testergebnis soll aussagen, ob zusätzlich eine Chemotherapie notwendig ist oder die Antihormontherapie alleine ausreicht. Bei einem niedrigen Rezidivrisiko ist der Nutzen einer zusätzlichen Chemotherapie eher gering.

Ob durch den Gentest der Nutzen einer zusätzlichen Chemotherapie beurteilt werden kann, muss in aussagekräftigen Studien untersucht werden (siehe Kasten auf der folgenden Seite). Bisher liegen jedoch nur Analysen von Beobachtungsstudien vor. Aus Beobachtungsstudien kann kein ursächlicher Zusammenhang abgeleitet werden. Man weiß nicht, ob die Behandlungsentscheidung aufgrund des Testergebnisses zu weniger Todesfällen oder einer längeren rezidivfreien Phase führt. Die Aussagekraft der Studien ist daher begrenzt. Momentan werden zwei große, randomisiert-kontrollierte Studien zu Oncotype DX® durchgeführt. Die Ergebnisse werden in den kommenden Jahren erwartet.

Der Gentest wird Frauen mit Brustkrebs im Stadium I, II oder IIIa angeboten. Bei Frauen vor den Wechseljahren wird der Test nur eingesetzt, wenn die Lymphknoten nicht befallen sind. Frauen nach den Wechseljahren können auch mit 1-3 befallenen Lymphknoten den Test durchführen. Die Kostenübernahme ist im Vorfeld zu klären.

Behandlung mit Tamoxifen

Tamoxifen muss im Körper erst in die wirksame Form Endoxifen umgewandelt werden. Dafür ist das *Enzym CYP 2D6* verantwortlich. Seit längerer Zeit wird diskutiert ob die Aktivität des Enzyms bei allen Frauen vor einer Tamoxifenbehandlung überprüft werden sollte. Die Studienlage dazu ist unzureichend und widersprüchlich. [22] Eine generelle Untersuchung der Aktivität von CYP 2D6 wird nicht empfohlen. Auch die medizinische Leitlinie Mammakarzinom spricht sich gegen den Gentest aus. Eine gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die CYP 2D6 blockieren („starke Inhibitoren“, z.B. Medikamente zur Behandlung einer Depression wie Paroxetin, Fluoxetin und Bupropion), sollte sicherheitshalber vermieden werden. [23]

Was ist eine randomisiert-kontrollierte Studie?

Der Nutzen und der mögliche Schaden einer Brustkrebsbehandlung oder eines Gentests müssen in randomisiert-kontrollierten Studien geprüft werden. Dabei werden die Studienteilnehmerinnen nach dem Zufallsprinzip (randomisiert) in eine Gruppe mit der neuen Behandlung oder dem neuen Test (Interventionsgruppe) und eine Vergleichsgruppe (Kontrollgruppe) zugeteilt. Die Kontrollgruppe erhält entweder eine Scheinbehandlung (Placebo) oder die übliche Behandlung. So soll sichergestellt werden, dass die Gruppen vergleichbar sind. Nur so können die Ergebnisse auf die Behandlung zurückgeführt werden. Nach einem festgelegten Zeitraum wird dann in beiden Gruppen geschaut, wie viele Studienteilnehmerinnen z. B. ein Rezidiv bekommen haben oder an Brustkrebs verstorben sind. Die Ergebnisse der beiden Studiengruppen werden miteinander verglichen und man kann Aussagen über die Wirksamkeit der untersuchten Behandlung treffen. Werden zwei Behandlungen miteinander verglichen, kann man hinterher beurteilen, ob eine wirksamer ist als die andere.

Nicht zu allen Fragestellungen gibt es gute randomisiert-kontrollierte Studien. Dann muss auf weniger aussagekräftige Studien zurückgegriffen werden, z.B. auf Beobachtungsstudien (Kohortenstudien).

Was ist eine Beobachtungsstudie?

In Beobachtungsstudien wird lediglich eine bestimmte Gruppe von Frauen (Kohorte) über einen festgelegten Zeitraum beobachtet. Aus Beobachtungsstudien kann jedoch kein ursächlicher Zusammenhang abgeleitet werden. Dies möchten wir an einem Beispiel erläutern:

Es wurde beobachtet, dass in Sommermonaten, in denen viel Eis verkauft wird, viele Sonnenbrände auftreten. Nur weil beides zusammen beobachtet wurde, lässt sich daraus nicht schließen, dass Eis essen einen Sonnenbrand verursacht. Sonnenbrände werden durch vermehrte Sonneneinstrahlung ausgelöst. Die Ursache für das Eis essen liegt vermutlich woanders: In heißen Sommern haben die Menschen mehr Lust auf Eis.

Ähnliches gilt beispielsweise auch für die Untersuchung der Lebensqualität während einer Chemotherapie in Beobachtungsstudien: Ob die jeweilige Frau zusätzlich eine Chemotherapie bekommt, wird dabei nicht durch die zufällige Zuteilung zur Chemotherapie entschieden, wie in randomisiert-kontrollierten Studien, sondern durch die behandelnden Ärztinnen aufgrund anderer Kriterien. Frauen mit einer zusätzlichen Chemotherapie unterscheiden sich vermutlich in vieler Hinsicht von Frauen nur mit einer Antihormontherapie. Folglich können Unterschiede in der Lebensqualität mehrere Ursachen haben. Der Vergleich der Ergebnisse in Beobachtungsstudien kann daher zu falschen Schlüssen führen, weil Studienteilnehmerinnen auch in anderen Eigenschaften nicht vergleichbar sind.

Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs wird durch die weiblichen Geschlechtshormone *Östrogen* und *Progesteron* im Wachstum angeregt. Mit der Antihormontherapie soll erreicht werden, dass der Tumor keine Wachstumsreize mehr erhält.

Die Hormone *Östrogen* und *Progesteron* werden hauptsächlich in den Eierstöcken gebildet. Zusätzlich entstehen sie im Fettgewebe durch die Umwandlung von Testosteron in *Östrogen*. Die Hormone fließen ständig über die Blutbahn durch den Körper. Durch eine Antihormontherapie versucht man, die Menge der Hormone im Blut zu senken oder die Bindungsstellen der Hormone zu blockieren.

Die Produktion der Geschlechtshormone verändert sich im Laufe des Lebens einer Frau. Daher stehen für Frauen vor oder nach den Wechseljahren unterschiedliche Medikamente zur Verfügung.

Antihormontherapie: Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es und wie lange wird die Behandlung durchgeführt?

	Frauen vor den Wechseljahren	Frauen nach den Wechseljahren
Tamoxifen (<i>Selektiver Östrogen Rezeptor Modulator</i>)	5-10 Jahre	5-10 Jahre
Goserelin, Leuprorelin (<i>GnRH-Analoga</i>)	2-5 Jahre	
Anastrozol, Letrozol, Exemestan (<i>Aromatasehemmer</i>)		5 Jahre
Switch-Therapie Tamoxifen gefolgt von Aromatasehemmer		2-3 Jahre Tamoxifen gefolgt von 2-3 Jahren Aromatasehemmer oder 2-3 Jahre Aromatasehemmer gefolgt von 2-3 Jahren Tamoxifen oder 5 Jahre Tamoxifen gefolgt von 5 Jahren Aromatasehemmer

Mehr Wissen: Wie wirken die einzelnen Medikamentengruppen?

Selektive Hormonrezeptormodulatoren

Selektive Hormonrezeptormodulatoren blockieren die Bindungsstellen für das weibliche Geschlechtshormon Östrogen an der Brust. Somit sollen die Wachstumssignale und folglich das Wachstum reduziert werden.

Aromatasehemmer

Die Aromatase ist ein Enzym, das an der Bildung von weiblichen Geschlechtshormonen im Fettgewebe beteiligt ist. Wird dieses Enzym gehemmt, sinkt die Menge an Östrogen im Blut. Dadurch sollen die Wachstumssignale reduziert werden. Bei Frauen vor den Wechseljahren werden Östrogene hauptsächlich in den Eierstöcken produziert. Diese Produktion wird durch Aromatasehemmer nicht ausreichend unterdrückt. Daher wird die Behandlung von Frauen vor den Wechseljahren mit Aromatasehemmern bisher nur im Rahmen von klinischen Studien untersucht. In der Leitlinie wird die Behandlung für diese Patientinnen-gruppe nicht empfohlen.

Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga

Übersetzt wird „Gonadotropin Releasing Hormon“ mit „Geschlechtshormone freisetzendes Hormon“. Unser Gehirn misst regelmäßig, wie viel an Hormon sich im Körper befindet. Über das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) wird die Ausschüttung der Sexualhormone in das Blut reguliert. GnRH-Analoga sind dem körpereigenen Hormon sehr ähnlich. Sie können deshalb Bindungsstellen an den Eierstöcken blockieren. In der Folge werden in den Eierstöcken keine Geschlechtshormone mehr gebildet.

Wie und wie oft werden die antihormonellen Medikamente eingenommen?

Tamoxifen, Anastrozol, Exemestan, Letrozol: 1 Tablette täglich

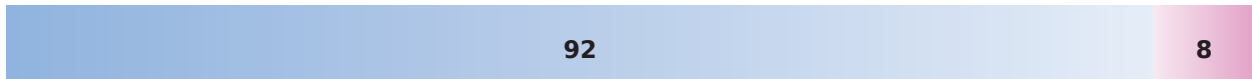
Goserelin, Leuprorelin: alle 28 Tage als Depotspritze/Implantat in die Bauchhaut



Unterschiede im Nutzen der Behandlung mit Tamoxifen je nach Alter der Frau Auswirkung der Therapie auf das Überleben:

**Von je 100 Frauen unter 50 Jahren:
Wie viele Frauen waren nach 4 Jahren...**

am Leben?
insgesamt verstorben?



Abwarten (Placebo) über 5 Jahre



Tamoxifen über 5 Jahre

**Von je 100 Frauen unter 50 Jahren:
Wie viele Frauen waren nach 15 Jahren...**

am Leben?
insgesamt verstorben?



Abwarten (Placebo) über 5 Jahre



Tamoxifen über 5 Jahre

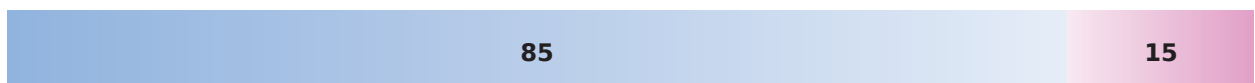
Auswirkung der Therapie auf das Wiederauftreten des Brustkrebses (Rezidiv):

**Von je 100 Frauen unter 50 Jahren:
Wie viele Frauen hatten nach 4 Jahren...**

kein Rezidiv?
ein Rezidiv?



Abwarten (Placebo) über 5 Jahre



Tamoxifen über 5 Jahre

**Von je 100 Frauen unter 50 Jahren:
Wie viele Frauen hatten nach 15 Jahren...**

kein Rezidiv?
ein Rezidiv?



Abwarten (Placebo) über 5 Jahre



Tamoxifen über 5 Jahre

[2, 4]



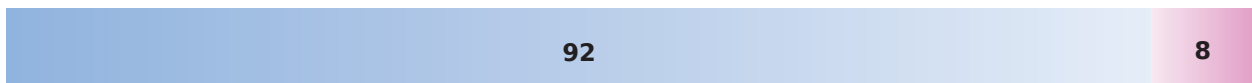
Auswirkung der Therapie auf das Überleben:

**Von je 100 Frauen ab 50 Jahren:
Wie viele Frauen waren nach 4 Jahren...**

■ am Leben?
■ insgesamt verstorben?



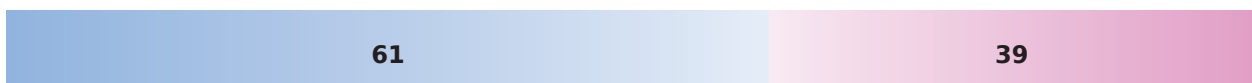
Abwarten (Placebo) über 5 Jahre



Tamoxifen über 5 Jahre

**Von je 100 Frauen ab 50 Jahren:
Wie viele Frauen waren nach 15 Jahren...**

■ am Leben?
■ insgesamt verstorben?



Abwarten (Placebo) über 5 Jahre



Tamoxifen über 5 Jahre

Auswirkung der Therapie auf das Wiederauftreten des Brustkrebses (Rezidiv):

**Von je 100 Frauen ab 50 Jahren:
Wie viele Frauen hatten nach 4 Jahren...**

kein Rezidiv?
ein Rezidiv?



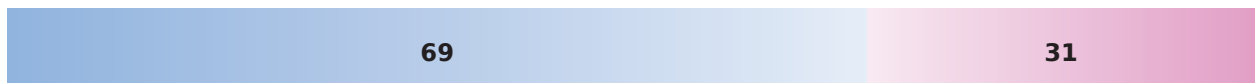
Abwarten (Placebo) über 5 Jahre



Tamoxifen über 5 Jahre

**Von je 100 Frauen ab 50 Jahren:
Wie viele Frauen hatten nach 15 Jahren...**

kein Rezidiv?
ein Rezidiv?



Abwarten (Placebo) über 5 Jahre



Tamoxifen über 5 Jahre

[2, 4]



Vergleich der Behandlung mit Aromatasehemmern zur Behandlung mit Tamoxifen?

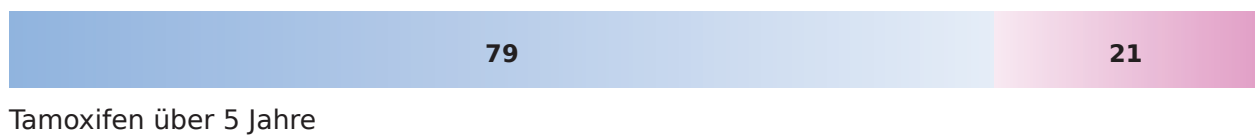
**Von je 100 Frauen nach den Wechseljahren:
Wie viele Frauen waren nach 10 Jahren...**

- am Leben?
- an Brustkrebs verstorben?
- an anderen Ursachen verstorben?



**Von je 100 Frauen nach den Wechseljahren:
Wie viele Frauen hatten nach 10 Jahren...**

- kein Rezidiv?
- ein Rezidiv?



[24]

Wie unterscheiden sich Aromatasehemmer von Tamoxifen in Bezug auf unerwünschte Ereignisse?

	100 Frauen nach den Wechseljahren mit...		100 Frauen nach den Wechseljahren mit...	
Lebensbedrohliche bzw. schwere Nebenwirkungen	Anastrozol über 5 Jahre	Tamoxifen über 5 Jahre	Letrozol über 5 Jahre	Tamoxifen über 5 Jahre
Krebs des Gebärmutterkörpers	weniger als 1	1	weniger als 1	1
Knochenbrüche	13	10	13	10
Tiefe Beinvenenthrombose	2	3	2	4
Beschwerden und unerwünschte Nebenwirkungen				
Hitzewallungen	36	41	34	38
Vaginale Blutungen	5	10	3	7
Gelenkschmerzen	36	29	20	12
Katarakt (Trübung der Linse im Auge, „Grauer Star“)	jeweils ca. 6-7 Frauen, kein Unterschied zwischen den Gruppen		keine Angaben	

* Gebärmutterkrebs und Knochenbrüche über einen Zeitraum von 10 Jahren, alle anderen während der 5 Jahre unter der Behandlung.
[24-26]

Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, an Krebs des Gebärmutterkörpers zu erkranken?

Die folgende Tabelle zeigt, wie hoch die Wahrscheinlichkeit in den unterschiedlichen Altersgruppen der Allgemeinbevölkerung ist, innerhalb der nächsten 10 Jahre an Gebärmutterkrebs zu erkranken. [11]

Frauen Altersgruppe (Jahre)	Wahrscheinlichkeit zu erkranken
40-49	2 von 1000
50-59	5 von 1000
60-69	7 von 1000
70-79	7 von 1000

Beispiel:

Von 1000 Frauen im Alter von 50 Jahren werden 5 Frauen in den nächsten 10 Jahren die Diagnose Krebs des Gebärmutterkörpers bekommen.

Was ist ein Port und welche Vor- und Nachteile hat er?

Der Portkatheter besteht aus einem flexiblen Katheter (Schlauch) von ca. 12-18cm Länge und 2-3mm Durchmesser sowie einer Portkammer [27]. Er wird in eine große herznahe Vene unterhalb des Schlüsselbeins unter die Haut eingesetzt. [28] Durch die herznahen Venen fließen große Blutmengen. Das hat den Vorteil, dass dadurch die *Zytostatika* schnell verdünnt werden. Das schont auf Dauer die Blutgefäße. Bei einer Injektion in die Portkammer kann praktisch nicht daneben gestochen werden. Dadurch ist das Risiko viel geringer, dass das Zytostatikum in das umliegende Gewebe läuft. [29]

Der Port kann über viele Monate im Körper verbleiben und verwendet werden. Ein Port wird angewendet vor allem für Chemotherapien, die in wöchentlichem oder monatlichem Abstand verabreicht werden. Außer den Chemotherapien können auch Schmerzmittel und künstliche Ernährung über den Port verabreicht sowie Blut entnommen werden. Nach jeder Benutzung des Ports wird dieser mit Heparin oder Kochsalzlösung gespült, damit sich keine Blutgerinnsel im Port bilden können. Jede Patientin erhält ein Port-Buch, in das alle Vorgänge am Port eingetragen werden. [29]

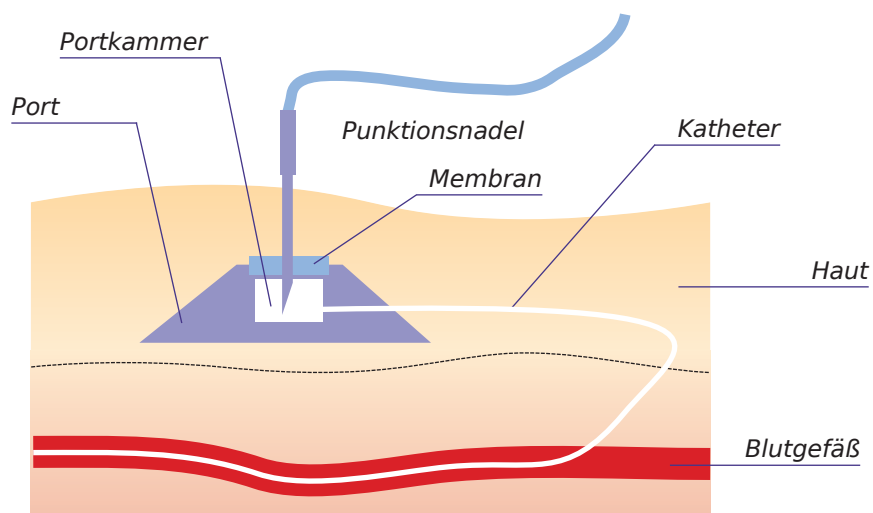
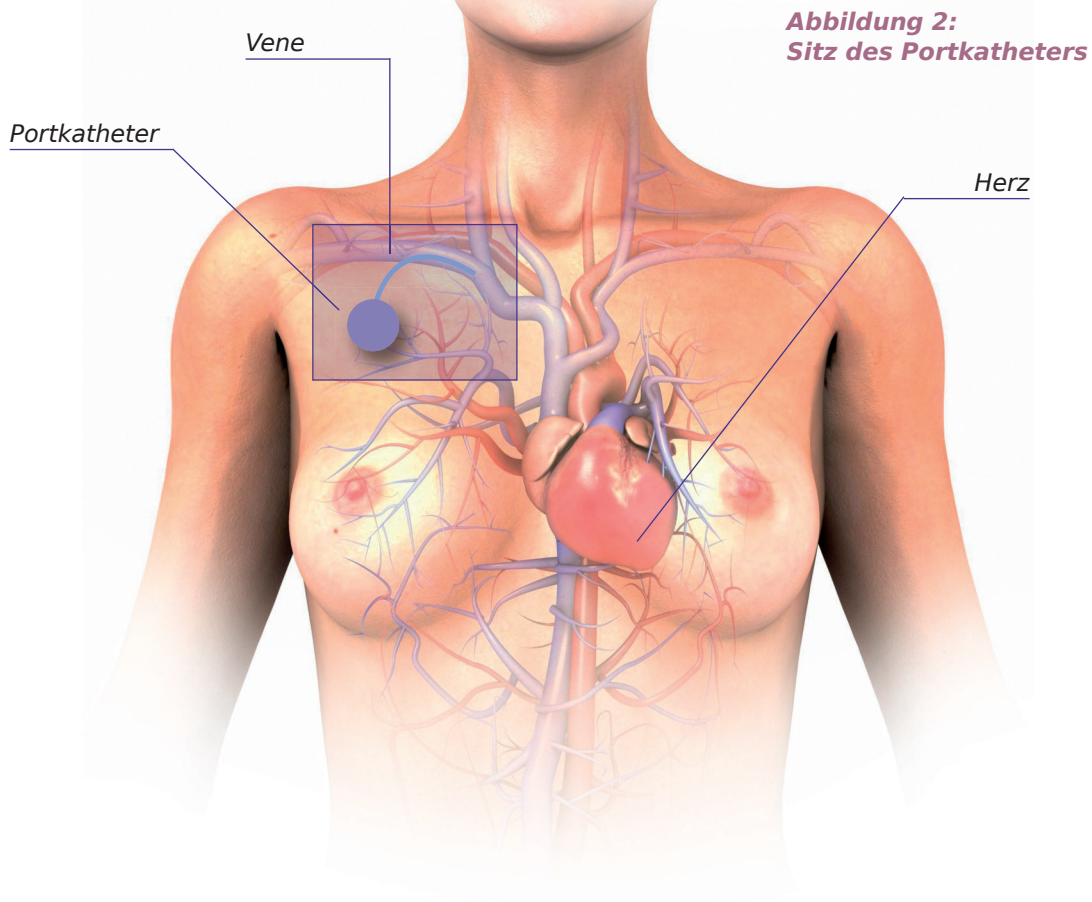
Allerdings ist sowohl zum Einsetzen als auch zur Entfernung des Ports eine Operation notwendig. Davon bleiben meist sichtbare Narben zurück. Die Operationen dauern ca. 15-30 Minuten. Meistens wird dabei nur eine örtliche Betäubung benötigt. Der Sitz des Ports wird nach der Operation mit einem Röntgenbild kontrolliert. [30] Mit einem Port kann man einen weitgehend normalen Alltag führen. Man kann beispielsweise duschen, baden und nach Rücksprache mit dem Arzt auch Sport treiben. Der Port ist unter der Haut vergleichsweise unsichtbar. Viele Patientinnen empfinden dies als vorteilhaft. Nachteile des Ports sind, dass die Haut um den Port herum wund und gereizt sein kann. [29]

Komplikationen

Beim Einsetzen des Ports, aber auch danach kann es zu Komplikationen kommen. Beispiele sind: Blutergüsse, Wundheilungsstörungen, Infektionen, Katheterverschlüsse und Blutgerinnsel (Thrombose). [27,31] Es liegen jedoch keine verlässlichen Daten aus guten Studien vor, wie häufig diese Komplikationen auftreten.

Entfernung des Ports

Entfernt wird der Port in einer Operation. Falls zu einem späteren Zeitpunkt noch eine Chemotherapie benötigt wird, kann ein neuer Port eingesetzt werden. Dieser muss meist an einer anderen Stelle eingesetzt werden, wodurch weitere Narben entstehen können. [29]



Kann ich den Verlauf der Brustkrebserkrankung günstig beeinflussen, wenn ich meine Ernährung umstelle? Sollte ich mehr Sport treiben? Vielleicht haben Sie sich diese oder ähnliche Fragen auch schon gestellt.

Wir berichten im Folgenden, welche gesicherten Erkenntnisse die Wissenschaft zu diesen Empfehlungen bereits hat und wo noch Unsicherheiten bestehen.

Ergebnisse aus randomisiert-kontrollierten Studien

Um zu belegen, dass Maßnahmen einen Nutzen haben, sind randomisiert-kontrollierte Studien erforderlich. Solche Studien liegen nur für Bewegung und Sport sowie für die Hormonbehandlung von Wechseljahresbeschwerden und die Einnahme von künstlichem Vitamin A vor. Demnach können regelmäßige Bewegung und Sport das Wohlbefinden von Frauen mit Brustkrebs verbessern. [32] Hingegen erhöhen Hormone zur Linderung von Wechseljahresbeschwerden das Risiko für das Wiederauftreten von Brustkrebs. [33, 34] Durch die Einnahme von künstlichem Vitamin A kann das Risiko der Entstehung von Brustkrebs in der nicht betroffenen Brust nicht verringert werden. [35]

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

Zu den meisten Lebensstilveränderungen wie z.B. einer Ernährungsumstellung gibt es keine randomisiert-kontrollierten Studien. Oft liegen nur sogenannte Beobachtungsstudien vor, die lediglich zeitliche Zusammenhänge zwischen den genannten Maßnahmen und der Diagnose von Brustkrebs beschreiben. Dabei bleibt offen, was Ursache und was Wirkung ist. Vielleicht erinnern Sie sich an das „Eis-Beispiel“ auf S. 31. Jeder Erklärungsversuch, von Ergebnissen aus Beobachtungsstudien bleibt daher spekulativ.

Folgende Lebensgewohnheiten und Lebensbedingungen von Frauen mit Brustkrebs wurden bislang nur in Beobachtungsstudien untersucht:

Zwischen einer ausgewogenen Ernährung mit viel Obst, Gemüse, Vollkornprodukten, sowie wenig Fett wurde kein Zusammenhang mit der Lebenserwartung beobachtet. Des Weiteren bleibt unklar, ob sich Weißmehlprodukte, sogenanntes rotes Fleisch und fettreiche Milchprodukte tatsächlich ungünstig auswirken. [36]

Frauen, die nach der Diagnose Gewicht zugenommen haben, hatten eine geringere Lebenserwartung. [36] Daraus kann jedoch nicht geschlossen werden, dass Übergewicht oder Gewichtszunahme das Überleben verkürzen. Menschen, die kürzer oder länger leben, unterscheiden sich in vielen anderen Merkmalen. Die Zugehörigkeit zur höheren oder unteren sozialen Schicht ist von viel größerer Bedeutung.

Menschen mit guter Bildung, sicheren Arbeitsverhältnissen und einem guten Einkommen haben nicht nur seltener Übergewicht, sie können sich auch in einem Krankheitsfall besser helfen. [37] Man hat zudem beobachtet, dass Menschen, die in einer bestimmten Region oder einem Stadtteil leben, eine geringere Lebenserwartung haben als anderswo. Dies könnte unter anderem mit dem Angebot und der Nutzung der Gesundheitsversorgung in dieser Region zusammenhängen.

Auch für die meisten Nahrungsergänzungsmittel liegen keine sicheren Ergebnisse vor. Es gibt jedoch Hinweise, dass sich Vitaminpräparate bei Krebserkrankungen auch ungünstig auswirken können. [36]

In den Medien liest man häufig, dass grüner Tee oder Sojaprodukte für Frauen mit Brustkrebs nützlich sein sollen. Sie sollen das Wiederauftreten von Brustkrebs verhindern oder die Lebenserwartung verbessern. [36] Aus mehreren Beobachtungsstudien lässt sich ein solcher Zusammenhang jedoch nicht ableiten.

Es wurde beobachtet, dass bei Frauen, die regelmäßig Alkohol trinken, das Brustkrebsrisiko erhöht ist. Allerdings zeigte sich bei Frauen, bei denen Brustkrebs bereits diagnostiziert wurde, kein Zusammenhang mit der Lebenserwartung. Zum Teil wurde sogar beobachtet, dass Frauen mit Brustkrebs, die regelmäßig Alkohol tranken, eine höhere Lebenserwartung hatten. Es ist deshalb unklar, inwieweit sich Alkohol auf das Überleben bereits erkrankter Frauen auswirkt. [36]

In einer Übersicht aus mehreren Beobachtungsstudien wurde berichtet, dass Frauen mit Brustkrebs, die rauchen, eine geringere Lebenserwartung haben. [38] Es lässt sich daraus aber nicht schließen, dass Zigarettenkonsum zur Entstehung von invasivem Brustkrebs führt oder Ursache für den Tod durch Brustkrebs ist.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen regelmäßiger Bewegung oder Sport mit dem Überleben nach einer Brustkrebserkrankung gezeigt werden. [39]

Aus den genannten Beobachtungen kann man nicht ableiten, was Sie tun können, um den Verlauf der Erkrankung positiv zu beeinflussen.

- Adjuvante Therapie** Eine adjuvante Therapie bezeichnet eine unterstützende Behandlungsmaßnahme nach einer Operation mit dem Ziel einer Heilung. Zu den adjuvanten Therapien zählen die Bestrahlungs-, Chemo-, Immun- oder Antihormontherapie.
- Anthracycline** Zur Chemotherapie verwendete Arzneimittel, z.B. Doxorubicin und Epirubicin
- Antihormontherapie** Mit der Antihormonbehandlung wird die körpereigene Hormonproduktion unterdrückt. Die Anwendung erfolgt zur Behandlung von Tumoren, deren Zellen durch Hormone zum Wachstum angeregt werden.
- Aromatasehemmer** Medikamente zur Antihormonbehandlung, die bei Frauen nach den Wechseljahren eingesetzt werden können.
- Chemotherapie*** Unter einer Chemotherapie wird meistens die medikamentöse Behandlung von Krebserkrankungen verstanden. Bei einer Chemotherapie werden dem Körper in der Regel über eine Infusion bestimmte Medikamente zugeführt. Die Medikamente sollen verhindern, dass die Krebszellen sich weiterhin unkontrolliert teilen und vermehren.
- Enzym*** Enzyme sind Eiweiße, die im Körper chemische Reaktionen in Gang setzen oder beschleunigen. Sie sind zum Beispiel in Zellen enthalten und regeln dort lebenswichtige Stoffwechselforgänge. Zum Beispiel spalten die Verdauungsenzyme wie das Enzym Laktase im Dünndarm den Milchzucker auf.
- Evidenzbasierte Medizin** Bedeutet die Anwendung wissenschaftlicher Methoden, um medizinische Entscheidungen auf der Grundlage von wissenschaftlichen Belegen so zu treffen, dass die bestmöglichen Ergebnisse für die einzelne Patientin erzielt werden können.
- Gen** Gene sind Träger unserer Erbinformation.
- GnRH-Analoga*** GnRH steht für „Gonadotropin Releasing Hormon“, das bedeutet „Geschlechtshormone freisetzendes Hormon“ (von „Gonaden“: Hoden, Eierstöcke und „Releasing“, englisch: Freisetzen). GnRH-Analoga sind synthetisch hergestellte Substanzen, die diesem Hormon sehr ähnlich sind. Sie blockieren die Bindungsstellen des körpereigenen GnRH und verhindern bei kontinuierlicher Gabe so, dass die Eierstöcke oder Hoden Geschlechtshormone bilden.
- Grading** Grading ist ein System zur Beurteilung eines Tumors nach dem Differenzierungsgrad der Zellen. Das Grading beschreibt, in welchem Ausmaß die Zellen des Tumorgewebes im Vergleich zum gesunden Gewebe verändert sind. Pathologen treffen so Aussagen über die Biologie und Aggressivität der Tumorzellen.

Tumoren mit Bindungsstellen für einen Wachstumsfaktor (Humanen Epiteliären Wachstumsfaktor) bezeichnet man als Her2-positiv. Wenn der Wachstumsfaktor an die Bindungsstelle bindet, kommt es zu einem gesteigerten Tumorwachstum.

Her2/neu-positiver Tumor

Hormone sind Botenstoffe des Körpers. Sie werden in bestimmten Organen oder Geweben gebildet und über das Blut- oder Lymphsystem im Körper verteilt. Durch Hormone werden die unterschiedlichsten Vorgänge im Körper gesteuert. Dazu gehören unter anderem der Blutdruck, der Wasserhaushalt und der Blutzuckerspiegel. Die weiblichen Geschlechtshormone Progesteron und Östrogen sorgen für den Aufbau und die Auflockerung der Gebärmutter-schleimhaut. Sie wirken auch auf das Brustgewebe und viele andere Organe im Körper.

Hormone

Der Hormonrezeptor sitzt auf der Oberfläche mancher Krebszellen. An den Rezeptor binden sich Hormone an, die Reaktionen in der Zelle auslösen.

Hormonrezeptor

Es gibt Hormonrezeptor-positiven und Progesteronrezeptor-positiven Brustkrebs. Beide werden auch unter der Bezeichnung „Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs“ zusammengefasst.

Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs

Wiederauftreten einer Krankheit am selben Ort.

Lokalrezidiv

Teil des Immunsystems, in dem Abbauprodukte des Körpers gefiltert und weiße Blutkörperchen zur körpereigenen Abwehr gebildet werden.

Lymphknoten

Fachbegriff für Brustkrebs

Mammakarzinom

Medizinische Leitlinien sind systematisch entwickelte, wissenschaftlich begründete Empfehlungen zur Betreuung von Personen mit einer bestimmten Erkrankung. Sie geben Ärztinnen und medizinischem Fachpersonal Empfehlungen für eine angemessene Vorgehensweise bei Untersuchungen und Behandlungen.

Medizinische Leitlinie

Metastasen, auch Tochtergeschwülste genannt, sind Absiedlungen eines bösartigen Tumors an einer anderen Stelle des Körpers. Metastasen entstehen, indem sich Zellen von einem bösartigen Tumor ablösen und in der Regel über die Lymphbahnen oder über Blutgefäße an einen anderen Ort wandern. Beispielsweise können Zellen eines invasiven Brustkrebses in die Knochen gestreut werden, es entsteht eine sogenannte Knochenmetastase. An diesem neuen Standort kann die Metastase weiter wachsen und auch hier gesundes Gewebe zerstören.

Metastasen

Östrogen ist ein weibliches Geschlechtshormon, das überwiegend in den Eierstöcken gebildet wird, aber auch in der Nebennierenrinde und im Fettgewebe. Es beeinflusst die Sexualentwicklung, Fortpflanzung und viele Stoffwechselprozesse.

Östrogen



Pathologiebefund	Im Pathologiebefund werden nach der Operation die Eigenschaften des Tumors beschrieben.
Placebo*	Als Placebo bezeichnet man ein Präparat ohne Wirkstoff. Es wird auch „Scheinmedikament“ genannt. Placebos werden meist in klinischen Studien zur Wirksamkeit von Medikamenten eingesetzt. Dabei werden Gruppen von Teilnehmenden verglichen, die entweder das zu testende Medikament (Verum) oder ein Scheinmedikament (Placebo) erhalten. Aber auch andere Scheinbehandlungen zu Testzwecken werden im erweiterten Sinne als Placebo bezeichnet, zum Beispiel Scheinoperationen.
Port	Abkürzung für Portkatheter, einen venösen Zugang, der in einer Operation unter die Haut gelegt wird und dort meist mehrere Monate verbleibt. Über den Port können Chemotherapien verabreicht oder Blut entnommen werden.
Progesteron	Progesteron ist neben Östrogen das wichtigste Geschlechtshormon im weiblichen Körper.
Prognose*	Prognose bedeutet so viel wie „Voraus-Wissen“. Sie ist in der Medizin die Vorhersage darüber, wie eine Krankheit wahrscheinlich verlaufen wird. Für eine Prognose wird der gegenwärtige Stand einer Erkrankung kritisch beurteilt. Dafür ziehen Ärztinnen und Ärzte statistische und wissenschaftliche Kriterien, aber auch ihre Erfahrung heran. Die Prognose kann sich im Verlauf einer Erkrankung ändern.
Rezeptor	Bindungsstelle an einer Zelle, beispielsweise für Hormone und andere Botenstoffe. Durch diese Bindung werden im Inneren der Zelle weitere Reaktionen ausgelöst.
Rezidiv	Das Wiederauftreten einer Krankheit nach zunächst erfolgreicher Behandlung oder spontaner Verbesserung wird als Rezidiv bezeichnet.
Taxan	Zur Chemotherapie verwendete Arzneimittel, z.B. Docetaxel und Paclitaxel
Tumorkonferenz	In der Tumorkonferenz besprechen Expertinnen aller Fachrichtungen die Untersuchungs- und Operationsergebnisse jeder Patientin. So wird eine Therapieempfehlung auf der Grundlage von internationalen Standards erarbeitet. An der Tumorkonferenz sind die behandelnden Ärzte sowie die Expertin für Entscheidungsfindung beteiligt.
Zytostatikum	Als Zytostatika werden Medikamente bezeichnet, die im Rahmen einer Chemotherapie eingesetzt werden und die das Zellwachstum hemmen.

* alle Glossar-begriffe die mit einem * versehen sind, wurden von www.gesundheitsinformation.de übernommen.

- [1] Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. (Hrsg.). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012.
- [2] Fisher B et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *NEJM*. 1989;320(8):479-84.
- [3] Fisher B et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(22):1673-82.
- [4] Fisher B et al. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet*. 2004;364(9437):858-68.
- [5] Peto R et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432-44.
- [6] Lord S et al. Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 4 CD003367.
- [7] Ferguson T et al. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 4 CD004421.
- [8] Gherzi D et al. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 6 CD003366.
- [9] Smith RE. Risk for the development of treatment-related acute myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome among patients with breast cancer: review of the literature and the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Clin. Breast Cancer*. 2003;4(4):273-9.
- [10] Campone M et al. Secondary leukemia after epirubicin-based adjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients: 16 years experience of the French Adjuvant Study Group. *Ann Oncol*. 2005;16(8):1343-51.
- [11] Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9. Ausgabe. Berlin, 2013.
- [12] Hassett MJ et al. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(16):1108-17.

- [13] Fisher B et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. J Natl Cancer Inst. 1996;88(21):1529-42.
- [14] Fisher B et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. 1998;90(18):1371-88.
- [15] gesundheitsinformation.de. Krebs: Was bedeuten die Kürzel im Arztbrief? <https://www.gesundheitsinformation.de/krebs-was-bedeuten-die-kuerzel-im-arztbrief.2279.de.html> Letzter Zugriff: 03.12.2015
- [16] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation. Abschlussbericht.2014
- [17] Adjuvant!Online: <https://adjuvantonline.com/> Letzter Zugriff: 02.12.2015
- [18] predict: <http://www.predict.nhs.uk/predict.html> Letzter Zugriff: 03.12.2015
- [19] CancerMath: <http://www.lifemath.net/cancer/breastcancer/therapy/index.php> Letzter Zugriff: 03.12.2015
- [20] Howlader N et al. Providing clinicians and patients with actual prognosis: cancer in the context of competing causes of death. J Natl Cancer Inst Monogr. 2014;2014(49):255-64.
- [21] Statistisches Bundesamt: Allgemeine Sterbetafel Deutschland 2010/12. Wiesbaden, 2015.
- [22] Province MA et al. CYP2D6 genotype and adjuvant tamoxifen: meta-analysis of heterogeneous study populations. Clin. Pharm. Ther. 2014;95(2):216-27.
- [23] Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine 2007. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/> Letzter Zugriff 3.12.2015
- [24] EBCTCG. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2015;386:1341-52.
- [25] Howell A et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet. 2005;365(9453):60-2.

- [26] Thurlimann B et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *NEJM*. 2005;353(26):2747-57.
- [27] Teichgräber UP et al. Portsyste me als integraler Bestandteil von Chemotherapien. *Dtsch Ärztebl. CME Kompakt* 2014;2(1)
- [28] Krebsinformationsdienst. Durchführung: Wie läuft eine Chemotherapie ab?
<https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/chemotherapie-durchfuehrung.php> Letzter Zugriff 3.12.2015
- [29] Krebsinformationsdienst. Port zur Chemotherapie: Wie pflegen, wann entfernen? <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/chemotherapie-portsysteme.php> Letzter Zugriff 3.12.2015
- [30] Haeder L et al. Indikation, Technik und Komplikationen der Portimplantation. *Der Chirurg*; 2013;84(7):572-9.
- [31] Gallieni M et al. Vascular access in oncology patients. *CA Cancer J Clin* 2008;58:323-346.
- [32] Fong DY et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:e70.
- [33] Fahlen M et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer*. 2013;49(1):52-9.
- [34] Holmberg L et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(7):475-82.
- [35] Veronesi U et al. Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(21):1847-56.
- [36] Hauner D et al. The effect of overweight and nutrition on prognosis in breast cancer. *Dtsch Ärztebl*. 2011;108(47):795-801.
- [37] Lampert T et al. Sozioökonomischer Status und Gesundheit. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt*. 2013;56:814-21.
- [38] Braithwaite D et al. Smoking and survival after breast cancer diagnosis: a prospective observational study and systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 136(2): 521-33.
- [39] Ballard-Barbash R et al. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(11): 815-40.

Layout und Gestaltung

sfg - siegmund & fischer grafik, Halstenbek
www.sfgrafik.de

Bildquellen

Terese Winslow, LLC: Seite 22 www.teresewinslow.com
F1online digitale Bildagentur GmbH: Seite 41 www.doc-stock.com

Finanzierung

Die Entscheidungshilfe wurde im Rahmen des Forschungsprojekts SPUPEO (www.spupeo.de) entwickelt. Das Projekt wurde vom Bundesministerium für Gesundheit im Rahmen des Nationalen Krebsplans finanziert.

Wir versichern, dass wir unsere Arbeit unabhängig von Dritten, zum Beispiel der Pharmaindustrie, durchgeführt haben. Alle Autorinnen haben eine schriftliche Erklärung unterschrieben. Diese sind in der Universität Hamburg einsehbar.

1. Auflage, Stand Oktober 2016

© Universität Hamburg MIN-Fakultät, Gesundheitswissenschaften.

Die Inhalte dieser Broschüre wurden sorgfältig nach der Methode der evidenzbasierten Medizin aufgearbeitet und repräsentieren den gegenwärtigen Forschungsstand. Trotz sorgfältiger Recherchen können Fehler in der Information nicht ausgeschlossen werden. Die Autorinnen übernehmen keine Gewähr für die Aktualität, Korrektheit und Vollständigkeit der Informationen. Haftungsansprüche gegen die Autorinnen und die Universität Hamburg, die sich auf Schäden materieller oder ideeller Art beziehen, die durch die Nutzung der Informationen oder durch fehlerhafte und unvollständige Informationen verursacht wurden, sind ausgeschlossen.

Jede Verwertung, auch auszugsweise, Nachdruck, Vervielfältigung ist nur mit Zustimmung der Autorinnen zulässig.

Gefördert durch:



Bundesministerium
für Gesundheit



Universität Hamburg
DER FORSCHUNG | DER LEHRE | DER BILDUNG

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages



Wer hat diese Entscheidungshilfe entwickelt?



Viktoria Mühlbauer ist Apothekerin und wissenschaftliche Mitarbeiterin in den Gesundheitswissenschaften an der Universität Hamburg.



Anke Steckelberg Univ.-Prof. Dr. phil., ist examinierte Krankenschwester und Absolventin des Studienganges Lehramt Oberstufe – Berufliche Schulen mit dem Schwerpunkt Gesundheitswissenschaften. Als wissenschaftliche Mitarbeiterin leitet sie das Projekt SPUPEO in den Gesundheitswissenschaften an der Universität Hamburg. Seit 2016 ist sie Professorin für Gesundheits- und Pflegewissenschaft an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.



Ingrid Mühlhauser Univ.-Prof. Dr. med., ist Fachärztin für Innere Medizin und Endokrinologie. Seit 1996 ist sie Professorin für Gesundheitswissenschaften an der Universität Hamburg.



Birte Berger-Höger (Master of Education), ist Gesundheits- und Krankenpflegerin und Absolventin des Studienganges Lehramt Berufliche Schulen mit dem Schwerpunkt Gesundheitswissenschaften. Sie ist wissenschaftliche Mitarbeiterin im Projekt SPUPEO in den Gesundheitswissenschaften an der Universität Hamburg.

9. Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018 AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 11.03.2019).
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Available from: www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de; [cited: 11.03.2019]; DOI: 10.6101/AZQ/000213.
3. Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten, vom 20. Februar 2013. In: Bundesgesetzblatt (BGBl.) 2013; 277.
4. Bartlett C, Sterne J, Egger M. What is newsworthy? Longitudinal study of the reporting of medical research in two British newspapers. *BMJ*. 2002;325(7355):81–4.
5. Selvaraj S, Borkar DS, Prasad V. Media coverage of medical journals: do the best articles make the news? *PloS One*. 2014;9(1):e85355.
6. Hertzsch C, Fuchs J, Schweim JK, Schweim HG. Die Packungsbeilage: Anforderungen des Haftungsrechts / Was muss der pharmazeutische Unternehmer in Bezug auf Inhalt und Gestaltung der Packungsbeilage beachten? *pharmind* 2010;72(7):1189-1196.
7. Lenz M, Buhse S, Kasper J, Kupfer R, Richter T, Mühlhauser I. Decision aids for patients. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2012;109(22–23):401–8.
8. Mühlhauser I, Meyer G, Steckelberg A. [Patients demand informed participation in medical decision making, but the information data base and structures are not available.]. *Z Allg Med*. 2010;86(11):10–5.
9. Arbeitskreis Frauengesundheit (2015): Patientinnenorientiert, evidenzbasiert, modular und digital: Frauengesundheitsnetzwerke fordern S4-Leitlinien für bessere Entscheidungsfindung in der Brustkrebbsversorgung. Brief an Bundesgesundheitsminister Gröhe. Available from <https://www.akf-info.de/portal/wp-content/uploads/2016/02/Groehe.pdf> (abgerufen am 11.03.2019).
10. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, u. a. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(8):717–29.
11. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, u. a. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(23):3726–34.
12. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K, u. a. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res*. 2014;16(2):R38.

13. Duffy MJ, McGowan PM, Harbeck N, Thomssen C, Schmitt M. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res.* 2014;16(4):428.
14. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, u. a. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):111–21.
15. Früher Brustkrebs. Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten? Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-03-entscheidungshilfe-zu-biomarker-tests-bei-brustkrebs-addendum-zum-auftrag-d14-01.7880.html> (abgerufen am 11.03.2019).
16. Howlader N, Mariotto AB, Woloshin S, Schwartz LM. Providing clinicians and patients with actual prognosis: cancer in the context of competing causes of death. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;2014(49):255–64.
17. Aly A-F. Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). *AVP.* 2015;42(3):99-104.
18. Weir KR, Bonner C, McCaffery K, Naganathan V, Carter SM, Rigby D, u. a. Pharmacists and patients sharing decisions about medicines: Development and feasibility of a conversation guide. *Res Social Adm Pharm.* 2018 [Epub ahead of print]
19. Schindele E, Schindele I. Wie die Pille die Selbstwahrnehmung verändert(e) – persönliche Erfahrungen und philosophische Überlegungen – Mutter und Tochter im Dialog. *Frauengesundheit – Generationen im Dialog: Dokumentation der 19. AKF-Jahrestagung 2012*; Verfügbar unter: https://www.akf-info.de/portal/wp-content/uploads/2015/07/6_Schindele.pdf (abgerufen am 11.03.2019)
20. Schaffir J, Worly BL, Gur TL. Combined hormonal contraception and its effects on mood: a critical review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2016;21(5):347–55.
21. Redmond G, Godwin AJ, Olson W, Lippman JS. Use of placebo controls in an oral contraceptive trial: methodological issues and adverse event incidence. *Contraception.* 1999;60(2):81–5.
22. Lundin C, Danielsson KG, Bixo M, Moby L, Bengtsdotter H, Jawad I, et al. Combined oral contraceptive use is associated with both improvement and worsening of mood in the different phases of the treatment cycle-A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;76:135–43.
23. Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. The drug facts box: providing consumers with simple tabular data on drug benefit and harm. *Med Decis Mak.* 2007;27(5):655–62.
24. Barron AJ, Zaman N, Cole GD, Wensel R, Okonko DO, Francis DP. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3572–9.

25. Bunge M, Mühlhauser I, Steckelberg A. What constitutes evidence-based patient information? Overview of discussed criteria. *Patient Educ Couns.* 2010;78(3):316–28
26. Lühnen J, Albrecht M, Mühlhauser I, Steckelberg A. Guideline evidence-based health information. 2017. Verfügbar unter: <http://www.leitlinie-gesundheitsinformation.de> (abgerufen am 11.03.2019).
27. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, u. a. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(4):980–91.
28. Möhler R, Köpke S, Meyer G. Criteria for Reporting the Development and Evaluation of Complex Interventions in healthcare: revised guideline (CReDECI 2). *Trials.* 2015;16:204.
29. Ziegler A, Hadlak A, Mehlbeer S, König IR. Comprehension of the description of side effects in drug information leaflets: a survey of doctors, pharmacists and lawyers. *Dtsch Arzteblatt Int.* 2013;110(40):669–73.
30. Webster RK, Weinman J, Rubin GJ. People's Understanding of Verbal Risk Descriptors in Patient Information Leaflets: A Cross-Sectional National Survey of 18- to 65-Year-Olds in England. *Drug Saf.* 2017;40(8):743–54.
31. Knapp P, Gardner PH, Woolf E. Combined verbal and numerical expressions increase perceived risk of medicine side-effects: a randomized controlled trial of EMA recommendations. *Health Expect.* 2016;19(2):264–74.
32. Tong V, Raynor DK, Aslani P. Developing alternative over-the-counter medicine label formats: How do they compare when evaluated by consumers? *Res Social Adm Pharm.* 2018;14(3):248–61.
33. Fuchs J, Hippus M. Inappropriate dosage instructions in package inserts. *Patient Educ Couns.* 2007;67(1–2):157–68.
34. Raynor DK, Dickinson D. Key principles to guide development of consumer medicine information--content analysis of information design texts. *Ann Pharmacother.* 2009;43(4):700–6.
35. Herber OR, Gies V, Schwappach D, Thürmann P, Wilm S. Patient information leaflets: informing or frightening? A focus group study exploring patients' emotional reactions and subsequent behavior towards package leaflets of commonly prescribed medications in family practices. *BMC Fam Pract.* 2014;15:163.
36. Webster RK, Weinman J, Rubin GJ. A systematic review of factors that contribute to nocebo effects. *Health Psychol.* 2016;35(12):1334–55.
37. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, u. a. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet.* 2017;389(10088):2473–81.

38. Petrie KJ, Faasse K, Crichton F, Grey A. How common are symptoms? Evidence from a New Zealand national telephone survey. *BMJ Open*. 2014;4(6):e005374.
39. Hamrosi KK, Raynor DK, Aslani P. Pharmacist, general practitioner and consumer use of written medicine information in Australia: are they on the same page? *Res Social Adm Pharm*. 2014;10(4):656–68.
40. European Commission. Report from the Commission to the European Parliament and the Council in accordance with Article 59(4) of Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. 2017. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_03_report_smpc-pl_en.pdf [abgerufen am 11.03.2019].
41. Van Dijk L, Patrício Monteiro S, Vervloet M, de Bie J, Raynor T. Study on the package leaflets and the summaries of product characteristics of medicinal products for human use. 2014. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/75meeting/pil_s.pdf [abgerufen am 11.03.2019].
42. Steckelberg A, Hülfenhaus C, Kasper J, Mühlhauser I. Ebm@school--a curriculum of critical health literacy for secondary school students: results of a pilot study. *Int J Public Health*. 2009;54(3):158–65.
43. Berger B, Gerlach A, Groth S, Sladek U, Ebner K, Mühlhauser I, u. a. Competence training in evidence-based medicine for patients, patient counsellors, consumer representatives and health care professionals in Austria: a feasibility study. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2013;107(1):44–52.
44. Siebolds M, Albrecht M, Kahl C, Langer G, Lühmann D, Pralle KH, u. a. [Mission paper for the further development of the curriculum „Evidence-based Medicine“ by the German Medical Association and the German Network Evidence-based Medicine]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2013;107(1):70–3.
45. O’Donoghue AC, Sullivan HW, Aikin KJ. Randomized study of placebo and framing information in direct-to-consumer print advertisements for prescription drugs. *Ann Behav Med*. 2014;48(3):311–22.
46. Davis JJ. Consumers’ preferences for the communication of risk information in drug advertising. *Health Aff*. 2007;26(3):863–70.

9. Formalia

Vorträge und Posterpräsentationen

Wissenschaftliche Vorträge

Mühlbauer V, Prinz R, Wegwarth O, Mühlhauser I: Verständliche Beipackzettel: Ein Ding der (Un-)Möglichkeit? Untersuchungen mit Angehörigen der Gesundheitsberufe und Laien. 6. Kongress für Arzneimittelinformation. Köln. 01.-02. Februar 2019.

Mühlbauer V, Prinz R, Mühlhauser I, Wegwarth O: Alternative package leaflets improve understanding of side effects – a randomized controlled exploratory survey. 16th International Conference on Communication in Healthcare (ICCH). Porto, Portugal. 01.-04. September 2018

Mühlbauer V, Prinz R, Mühlhauser I, Wegwarth O: Alternative Darstellungen verbessern das Verständnis von Nebenwirkungen in Gebrauchsinformationen: Ein randomisiert-kontrollierter, explorativer Survey. 19. Jahrestagung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Graz, Österreich. 08.-10. März 2018.

Scheibler F, **Mühlbauer V**, Zimmer B, Beckmann L, Angelescu K, Fleer D, Mühlhauser I: Prognostische und prädiktive Daten in der medizinischen Entscheidungsfindung am Beispiel Brustkrebs. 18. Jahrestagung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Hamburg, 09.-11. März 2017.

Weitere Vorträge

Mühlbauer V: Zu Risiken und Nebenwirkungen – fragen Sie NICHT Ihren Arzt oder Apotheker. Science Slam auf der 7. Jahrestagung des House of Pharma & Healthcare. Frankfurt, 10.-11. September 2018.

Mühlbauer V: Missverständliche Beipackzettel: Was Angaben zu Nebenwirkungen wirklich bedeuten. 58. Seminar für ärztliche Fort- und Weiterbildung. Westerland, 25.-30. Juni 2017.

Poster

Mühlbauer V, Prinz R, Wegwarth O, Mühlhauser I: Verständliche Beipackzettel: Ein Ding der (Un-)Möglichkeit? Untersuchungen mit Angehörigen der Gesundheitsberufe und Laien. 6. Kongress für Arzneimittelinformation. Köln. 01.-02. Februar 2019.

Mühlbauer V, Mühlhauser I, Steckelberg A: Verständlichkeit von prognostischen Informationen zu Brustkrebs im Frühstadium unter Berücksichtigung schwerer Begleiterkrankungen: eine Online-Befragung. 19. Jahrestagung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Graz, Österreich. 08.-10. März 2018.

Mühlbauer V, Mühlhauser I, Steckelberg A: Entscheidungshilfe zur medikamentösen Behandlung von Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs mit prognostischen Informationen unter Berücksichtigung schwerer Begleiterkrankungen: Eine Fokusgruppenstudie. 18. Jahrestagung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Hamburg, 09.-11. März 2017.

Mühlbauer V, Mühlhauser I, Steckelberg A: Analysis of prognostication and treatment benefit tools for women with early breast cancer as a prerequisite for informed shared decision making. 32. Deutscher Krebskongress. Berlin. 24.-27. Februar 2016.

Mühlbauer V, Mühlhauser I: Von der Unmöglichkeit, Häufigkeitsangaben zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Gebrauchsinformationen zu verstehen. 16. Jahrestagung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Berlin. 13.-14. März 2015.

Mühlbauer V, Mühlhauser I: „Zu Risiken und Nebenwirkungen...“ – Das Verständnis von unerwünschten Arzneimittelwirkungen am Beispiel von Gebrauchsinformationen oraler Kontrazeptiva. 4. Kongress für Arzneimittelinformation. Köln. 09.-10. Januar 2015.

Rezeption in den Medien

Was wirklich im Beipackzettel steht. DIE WELT. 19.12.2018, S.20.

Podcast Evidenzbasierte Pharmazie (Dr. Iris Hinneburg): Nebenwirkungen im Beipackzettel. 26.11.2018 <https://evidenzbasierte-pharmazie.podigee.io/59-beipackzettel>

Interview: Studie: Beipackzettel für Patienten oft unverständlich. rbb PRAXIS, 02.11.2018 <https://mediathek.rbb-online.de/radio/rbb-Praxis/Studie-Beipackzettel-f%C3%BCr-Patienten-oft-/Inforadio/Audio?bcastId=9824528&documentId=57307062>

Interview: Wir müssen umfassend informieren. 01.11.2018. <https://newsroom.interpharma.ch/2018-11-1-wir-muessen-umfassend-informieren>

Arzneimittel: Verbraucher sind von Beipackzetteln verwirrt. Focus Online, 24.10.2018. https://www.focus.de/gesundheit/gesund-leben/arzneimittel-verbraucher-sind-von-beipackzetteln-verwirrt_id_9794199.html

Arzneimittel: Verbraucher sind von Beipackzetteln verwirrt. Fit for Fun. 23.10.2018 <https://www.fitforfun.de/news/nebenwirkungen-nicht-ausgeschlossen-wie-informativ-sind-beipackzettel-319031.html>

STUDIE/264: Beipackzettel - Informationen zu Nebenwirkungen verwirren Patienten. Schattenblick, 23.10.2018. <http://www.schattenblick.de/infopool/medizin/pharma/m5st0264.html>

Beipackzettel: Infos zu Nebenwirkungen oft verwirrend. aponet.de, 22.10.2018. <https://www.aponet.de/aktuelles/ihr-apotheker-informiert/201810-beipackzettel-informationen-zu-nebenwirkungen-koennte.html>

Beipackzettel für Patienten oft verwirrend. Ärzte Zeitung vom 22.10.2018, S.8

Medikamenten-Beipackzettel: Informationen zu Nebenwirkungen verwirren Patienten. heilpraxis, 20.10.2018. <https://www.heilpraxisnet.de/naturheilpraxis/medikamenten-beipackzettel-informationen-zu-nebenwirkungen-verwirren-patienten-20181020428424>

Beipackzettel: Informationen zu Nebenwirkungen verwirren Patienten. MedizinAspekte. 18.10.2018 <https://medizin-aspekte.de/103409-beipackzettel-informationen-zu-nebenwirkungen-verwirren-patienten/>

Beipackzettel zu Nebenwirkungen verwirren Patienten. Der Standard. 18.10.2018
<https://derstandard.at/2000089605742/Beipackzettel-zu-Nebenwirkungen-verwirren-Patienten>

Risiken und Nebenwirkungen: Beipackzettel irreführend. 30.09.2018
<https://www.gesundheitsstadt-berlin.de/risiken-und-nebenwirkungen-beipackzettel-irrefuehrend-12726/>

Beipackzettel: Sammlung von Zufällen. Apotheke Adhoc. 27.09.2018 <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/pharmazie/beipackzettel-sammlung-von-zufaellen-nebenwirkungen/>

Beipackzettel-Angaben zu Nebenwirkungen irreführend. Ärzteblatt, Vermischtes. 19.09.2018
<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/97953/Beipackzettel-Angaben-zu-Nebenwirkungen-irrefuehrend>

Kolumne im Journal der KV Hamburg, Rubrik „Netzwerk“: Missverständliche Beipackzettel. Auch Ärzte haben Schwierigkeiten, Angaben zu Nebenwirkungen richtig zu interpretieren. 04/2016.

Packungsbeilagen: Auch für Ärzte unverständlich. Dtsch Arztebl 2016; 113(3): A-72 / B-64 / C-64.

Studie zu Beipackzetteln: Missverstandene Nebenwirkungen. Deutsche Apothekerzeitung. 17.11.2015 <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2015/11/17/missverstandene-nebenwirkungen>

Lehrtätigkeiten

Arzneimittelkunde: Wintersemester 2014/2015

Forschungsseminar II, Projektphase II: Wintersemester 2014/2015

Forschungsseminar II, Projektphase III: Sommersemester 2015

Die Seiten 143-144 enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung.

Versicherung und Erklärung des eigenständig geleisteten Anteils an den zur Dissertation eingereichten Publikationen

Der Schwerpunkt der Promotion liegt auf der Untersuchung von Risikokommunikation zu medikamentösen Therapien in den Formaten „Beipackzettel“ und „Entscheidungshilfe“ als Voraussetzung für die gemeinsame Entscheidungsfindung (SDM). Dies beinhaltet auch die systematische Aufarbeitung der Evidenz zu verschiedenen Fragestellungen, die laienverständliche Darstellung der Information und die Überprüfung, ob die Information in der gewählten Darstellung von der Zielgruppe auch verstanden wird.

Die Studien zum Beipackzettel wurden von mir (Viktoria Mühlbauer) unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. Ingrid Mühlhauser durchgeführt. Die Studie zur Entscheidungshilfe für Frauen mit frühem Brustkrebs im Rahmen des Projekts SPUPEO wurde von mir unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. med. Ingrid Mühlhauser und Prof. Dr. phil. Anke Steckelberg durchgeführt.

Ich versichere, dass ich an der Planung, Durchführung, Analyse und Publikation der einzelnen Teilschritte maßgeblich beteiligt war.

Mühlbauer V, Mühlhauser I. (2015): Understanding adverse drug reactions in package leaflets – an exploratory survey among health care professionals. BMC Health Serv Res. 15:505.

Die Projektidee, die Entwicklung der Fragen und die Umfrage mit Angehörigen der Gesundheitsberufe wurde von Ingrid Mühlhauser (IM) und mir gemeinsam durchgeführt. Die Entwicklung der Suchstrategie für die systematische Literaturrecherche erfolgte im Konsensverfahren mit Anke Steckelberg (AS) und wurde von mir selbstständig durchgeführt. Die Publikationsvorlage wurde von mir eigenständig verfasst und von IM kritisch kommentiert.

Mühlbauer V, Prinz R, Mühlhauser I, Wegwarth O (2018): Alternative package leaflets improve people's understanding of drug side effects - A randomized controlled exploratory survey. PLoS ONE 13(9): e0203800.

Die Projektidee und die Konzipierung der Intervention wurden von IM und mir gemeinsam entwickelt. Bei der Vorbereitung der Online-Umfrage und deren Auswertung erhielten wir zusätzlich Unterstützung von Odette Wegwarth (OW) und Roman Prinz (RP) vom Max-Planck-Institut für Bildungsforschung in Berlin, die Programmierung und Durchführung erfolgte durch OW und RP. Die Publikationsvorlage wurde von mir eigenständig verfasst und von IM, OW und RP kritisch kommentiert.

Mühlbauer V, Berger-Höger B, Albrecht M, Mühlhauser I, Steckelberg A (2019):
Communicating prognosis to women with early breast cancer – overview of prediction tools
and the development and pilot testing of a decision aid. BMC Health Serv Res. 19:171

Das Projekt SPUPEO hatte bereits vor meiner Zeit in den Gesundheitswissenschaften der Universität Hamburg begonnen und die Themenwahl für die Entscheidungshilfe war bereits festgelegt worden. Die systematischen Literaturrecherchen erfolgten im Konsensverfahren mit AS und **entsprechend den Vorgaben für gutes wissenschaftliches Arbeiten in Kooperation mit zwei Kolleginnen**, Martina Albrecht (MA) und Birte Berger-Höger (BBH). Die Entscheidungshilfe wurde von mir eigenständig entwickelt und von AS und IM kritisch kommentiert. Die Fokusgruppeninterviews wurden von mir mit Unterstützung durch AS, MA oder BBH durchgeführt, die Datenanalyse erfolgte nach Mayring und wurde von mir durchgeführt.

Die Entwicklung des Teilprojekts zur systematischen Darstellung der Online-Rechner zur Ermittlung der Prognose und des Therapienutzens fand gemeinsam mit IM und AS statt. Die Literaturrecherche und Auswertung der Ergebnisse erfolgte im Konsensverfahren mit AS.

Die Publikationsvorlage wurde von mir eigenständig verfasst und von AS und IM kritisch kommentiert.

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt zu haben. Die eingereichte schriftliche Fassung entspricht der auf dem elektronischen Speichermedium.

Ich versichere, dass diese Dissertation nicht in einem früheren Promotionsverfahren eingereicht wurde.

Viktoria Mühlbauer

Ulm, 16.03.2019