

University of Groningen

Over welke bijwerkingen informeer ik de patiënt?

Reumerman, M.O.; van Puijenbroek, E P; Janson, J M; van Agtmael, M A

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Reumerman, M. O., van Puijenbroek, E. P., Janson, J. M., & van Agtmael, M. A. (2020). Over welke bijwerkingen informeer ik de patiënt? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 164.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTVG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTVG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Over welke bijwerkingen informeer ik de patiënt?

Michael O. Reumerman, Eugène P. van Puijenbroek, Josine M. Janson en Michiel A. van Agtmael

Casus

Een 71-jarige man komt bij u op het spreekuur voor een cardiovasculaire screening. Tijdens eerdere consulten met de praktijkondersteuner is een risicoprofiel opgesteld en na lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek is geconcludeerd dat de patiënt een verhoogde cholesterolconcentratie heeft en hypertensie. Conform de huidige richtlijnen overweegt u naast een antihypertensivum een statine voor te schrijven om het cardiovasculair risico te verlagen. U bespreekt de voordelen van deze chronische behandeling. Maar over welke mogelijke bijwerkingen informeert u de patiënt? Is er eigenlijk een wettelijke informatieplicht voor de voorschrijver? Vindt u dit een taak van één zorgprofessional of vergt het een multidisciplinaire aanpak?

Beschouwing

Een lastige afweging

Een dilemma zoals wij hierboven beschreven, doet zich zowel in de eerste als tweede lijn meerdere keren per dag voor. Over welke bijwerkingen informeren wij de patiënt bij het voorschrijven, verstrekken en toedienen van een nieuw geneesmiddel? Sommige zorgverleners informeren de patiënt uitgebreid en sommige laten dit over aan de apotheker. Een ander bespreekt bepaalde bijwerkingen juist niet om de kans op het nocebo-effect te verkleinen.

Wanneer de voorschrijvers in samenspraak met de patiënt besluiten een geneesmiddel voor te schrijven, moet er altijd een afweging gemaakt worden of de positieve effecten van het geneesmiddel opwegen tegen de bijwerkingen. Wordt de balans als goed ingeschat bij deze patiënt en is het behandelende team samen met de patiënt overtuigd van het nut van de behandeling, dan zal deze een grotere kans van slagen hebben. Slaat die balans echter door naar de bijwerkingen, dan kan de therapietrouw in gevaar komen.¹ Een evenwichtige voorlichting over voor- en nadelen van de behandeling is daarom zowel voor het informed consent als voor de effectiviteit belangrijk.

Juridisch kader

In de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (art. 448) staat de informatieplicht beschreven van zorgverleners zoals arts, apotheker en verpleegkundig specialist: een patiënt moet duidelijk en desgevraagd schriftelijk voorafgaand worden ingelicht over onder meer een voorgestelde behandeling en de bijbehorende risico's.^{2,3}

Bij de informatieplicht moet een zorgverlener zich laten leiden door wat de patiënt 'redelijkerwijs' moet weten. Dit betekent dat de informatie zo goed mogelijk moet worden afgestemd op een concrete situatie. Bepalend is het antwoord op de vraag: welke informatie heeft een patiënt nodig om een weloverwogen beslissing te maken? In sommige gevallen heeft een wetenschappelijke vereniging een standpunt ontwikkeld over de informatievoorziening van een behandeling, bijvoorbeeld bij de richtlijn 'Borstkanker'.⁴

In ieder geval moet een patiënt geïnformeerd worden over normale te verwachten voorzienbare risico's. Een eenduidige vuistregel is lastig te geven omdat dit per situatie kan verschillen. Wel blijkt uit rechtspraak dat er zwaardere eisen aan de informatieverplichting worden gesteld wanneer het risico en de gevolgen toenemen of de behandeling ingrijpender is, of eigenlijk niet noodzakelijk is.³

Waarom informeren?

De patiënt kan alleen op basis van goede informatie, weloverwogen toestemming geven (informed consent) voor, in dit geval, een medicamenteuze behandeling. Afgezien van deze noodzakelijke toestemming heeft informeren ook voordelen voor de patiënt.

Patiënten die goed geïnformeerd zijn hebben een hogere mate van therapietrouw, hebben meer waardering voor de zorg en zijn eerder geneigd om bijwerkingen te bespreken.⁵ Daarbij moeten zorgverleners zich realiseren dat als ze geen informatie geven, de patiënt op internet kan gaan zoeken, waar de informatie mogelijk minder betrouwbaar is. Twee derde van patiënten zoekt al informatie over hun gezondheid op via internet.⁶

Uitdagingen in de praktijk

Goede informatieverstrekking heeft dus therapeutische voordelen, maar volledig zijn is niet altijd mogelijk: binnen het tijdsbestek van het consult van 10-30 minuten moeten meerdere onderwerpen aan bod komen. Wanneer een zorgverlener bij het starten van een statine zoals atorvastatine 18 bijwerkingen zou moeten benoemen (alle vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 1\%$) volgens de officiële productinformatie)⁷ dan kan aan andere onderwerpen in het consult minder aandacht besteed worden. Hoewel deze 18 bijwerkingen vaak voorkomen zijn dit niet noodzakelijkerwijs de bijwerkingen waar de zorgverlener de patiënt juist voor wil waarschuwen of waar de patiënt over wil horen.

Het is belangrijk om met de patiënt in gesprek te gaan over zijn situatie en wensen en daar de informatievoorziening op af te stemmen. Zo is beïnvloeding van de rijvaardigheid voor een taxichauffeur belangrijkere informatie dan voor iemand zonder rijbewijs. Daarnaast vereisen specifieke groepen (waaronder ouderen, patiënten met een niet-westerse achtergrond, patiënten met hypochondrie of laaggeletterden) aanvullende informatie op maat.⁸ In een Amerikaans onderzoek waarbij poliklinische patiënten werd gevraagd hoeveel informatie zij wilden ontvangen, gaf 76% aan over alle bijwerkingen te willen horen en 83% over alle ernstige bijwerkingen.⁹ Dit lijkt sterk af te wijken van onderzoeken die laten zien dat zeldzame en triviale bijwerkingen zelden worden besproken,¹⁰ en dat gemiddeld slechts bij 35% van alle voorschriften wordt verteld over eventuele bijwerkingen.¹¹

Waarschijnlijk wordt in de praktijk rekening gehouden met het feit dat patiënten maar een klein gedeelte van een informatiegesprek daadwerkelijk onthouden,¹² en dat het vaak lastig is de risico's op waarde te schatten.¹³

Daarbij zijn er meerdere momenten waarop een patiënt informatie kan krijgen over bijwerkingen: bij het voorschrijven, in de apotheek (bij de eerste en tweede uitgifte) en soms bij het toedienen door de zorgverlener. Het is dus van groot belang om eenduidigheid te krijgen in het bespreken van bijwerkingen en onderling af te stemmen wie welke informatie geeft. Meerdere initiatieven om bijwerkingen eenduidig te bespreken met patiënten, zoals bijwerkingenchecklists,¹⁴ toevoegingen aan het Landelijk Schakelpunt (LSP) of integratie in een centraal patiëntendossier kunnen hierbij uitkomst bieden, maar zijn helaas nog niet geïmplementeerd in de dagelijkse zorg.

Informereren soms ongewenst

Informatie achterhouden is juridisch gezien in principe niet toegestaan. De wet laat enige ruimte om onder strikte voorwaarden en in uitzonderlijke omstandigheden, zolang er ernstig nadeel voor de patiënt te vrezen is, de patiënt tijdelijk niet te informeren.¹⁵ Dit zal zich bij het bespreken van bijwerkingen niet snel voordoen. De bijwerkingen benoemen kan echter wel een negatief verwachtingseffect veroorzaken bij de patiënt: het nocebo-effect. Het benoemen van bijwerkingen kan ook leiden tot 'attributie': de patiënt schrijft symptomen ten onrechte toe aan het geneesmiddelgebruik. Deze effecten kunnen leiden tot het ervaren van symptomen die, hoewel ze niet kunnen worden toegeschreven aan de farmacologische activiteit van het geneesmiddel, toch de therapietrouw kunnen schaden.^{16,17}

In de literatuur zijn verschillende onderzoeken bekend, met onder andere statines en finasteride, naar dit effect. Hieruit blijkt dat het verschil in het aantal bijwerkingen (zoals spierpijnklachten) tussen de interventie- en de controlegroep groter is wanneer het onderzoek ongeblindeerd wordt uitgevoerd dan wanneer de studie in een geblindeerde setting wordt uitgevoerd.^{16,18} Een andere studie waar patiënten werden gerandomiseerd tussen finasteride met of zonder uitleg van de bijwerkingen (seksuele disfunctie) leverde ook een significant hoger percentage bijwerkingen op in de groep die wel uitleg kreeg over de bijwerkingen.¹⁹ Uit deze onderzoeken wordt geconcludeerd dat wanneer patiënten weten welke bijwerkingen ze kunnen krijgen, dit een nadelig effect kan hebben op het ervaren van bijwerkingen. De grootte van het nocebo-effect wordt in de literatuur verschillend weergegeven, maar een 'scoping review' beschrijft een prevalentie van 3-27%.²⁰ Een manier om het nocebo-effect te reduceren is het positief labelen van de klachten, bijvoorbeeld door '5% kans op een bijwerking' te benoemen als '95% van de patiënten heeft géén last van deze bijwerking'.²¹

Wel bespreken en monitoren

Een zorgverlener moet per patiënt afwegen welke informatie hij of zij bespreekt. De belangrijkste informatie over bijwerkingen die een patiënt moet krijgen tijdens een consult kan worden verdeeld in twee categorieën (tabel).

De eerste categorie betreft bijwerkingen die vaak voorkomen en een grote invloed op de kwaliteit van leven kunnen hebben. Deze informatie heeft de patiënt nodig om een weloverwogen beslissing over de behandeling te maken. Meestal zijn dit bijwerkingen die van persoon tot persoon kunnen wisselen en lang niet altijd ernstig hoeven zijn. Met name bijwerkingen die aanleiding kunnen geven tot een verminderde therapietrouw zijn extra belangrijk om te benoemen.

De tweede categorie betreft bijwerkingen of situaties die tijdig herkend moeten worden om grotere schade te voorkomen. Een belangrijk kenmerk is dat de patiënt ook een belangrijke rol kan spelen in het tijdig herkennen van deze bijwerkingen en zodanig de

diagnostiek kan versnellen.

medicijnen met bijwerkingen die veel voorkomen en grote invloed op de kwaliteit van leven kunnen hebben	
medicijn	bijwerking
alfablokkers, kortwerkende nitraten	orthostatische hypotensie*
antibiotica	gastro-intestinale klachten (waaronder misselijkheid en diarree)
antipsychotica (zoals olanzapine), antidepressiva (zoals amitriptyline), insuline en SU-derivaten	gewichtstoename
benzodiazepinen	slaperigheid overdag*
bèta-2-sympaticomimetica (inhalatie)	tachycardie*, fijne tremor* en spierkrampen*
bètablokkers	vermoeidheidsklachten
cytostatica	haaruitval
metformine	diarree
pregabaline	duizeligheid
selectieve serotonineheropname-remmers	bijwerkingen op de psyche (zoals toename van angst, onrust en agitatie)*
statines	spierpijn
medicijnen met bijwerkingen die tijdig herkend moeten worden om grotere schade te voorkomen	
medicijn	bijwerking
fluorquinolonen	tendinitis, peesrupturen of spierpijnklaften
immunosuppressiva	koorts
nitrofurantoïne	benauwdheid
NSAID's, trombocyt- aggregatieremmers en anticoagulantia	gastro-intestinale bloedingen
penicillinen	allergische reacties
RAAS-remmers	elektrolytafwijkingen, verlaging van de nierfunctie
thiamazol / clozapine	pancytopenie / agranulocytose
* Bijwerkingen die vooral aan het begin van de behandeling aanwezig zijn. SU = sulfonyleureum	

Tabel
Voorbeelden van relevante bijwerkingen

Het is belangrijk om de patiënt te wijzen op de informatie in de bijsluiter voor als zich bijwerkingen voordoen. Het is ook belangrijk dat de patiënt zich meldt bij ongerustheid: soms is namelijk een interventie nodig is, zoals stoppen met of wisselen van medicatie of verlagen van de dosering. Een patiëntenbijsluiter blijkt echter voor een leek vaak lastig leesbaar. Verschillende beroepsverenigingen, ziekenhuizen en apotheken hebben inmiddels op maat gemaakte informatie in begrijpelijke taal. Daarnaast is er voor de laaggeletterden de website kijksluiter.nl waar met eenvoudige video's uitleg over geneesmiddelen wordt gegeven. Conform het 6-stapsmodel van de WHO uit de *Guide to good prescribing* houdt het rationeel voorschrijven van medicatie niet op bij het meegeven van het recept en het verstrekken van informatie.²² Bij het volgende consult of de volgende uitgifte, en in het beloop van de therapie, moet de gestarte behandeling gemonitord worden waarbij gezamenlijk afgewogen moet worden of de voordelen voor de patiënt nog steeds opwegen tegen de opgetreden en nog te verwachten bijwerkingen. Hier hoort ook bij dat de patiënt zich meldt als zich bijwerkingen voordoen. Maak tijdens deze consulten ruimte om onbekende en ernstige nadelige effecten van de therapie te bespreken en overweeg daarbij deze bijwerkingen te melden bij het Nederlands bijwerkingencentrum Lareb.

Terug naar de casus

U gaat met de patiënt in overleg over de preventieve behandeling met atorvastatine en losartan. U legt uit in welke mate het zijn risico op hart- en vaatziekten verlaagt, maar geeft ook aan dat er bij beide geneesmiddelen bijwerkingen kunnen optreden. Ter ondersteuning kunt u een online risico-batencalculator gebruiken zoals <http://chd.bestsciencemedicine.com/calc2.html>. U schrijft

eerst één middel voor omdat eventuele bijwerkingen dan makkelijker zijn te herleiden dan wanneer de patiënt met twee middelen tegelijk start. Bloeddrukverlaging heeft prioriteit dus u geeft eerst losartan. U legt uit dat dit middel een lagere bloeddruk en duizeligheidsklachten kan geven en dat verder een verhoogd kalium en een achteruitgang van de nierfunctie kan optreden. U legt uit dat bij meer dan 90% van de patiënten die dit geneesmiddel gebruiken deze klachten niet optreden. Na overleg over de voor- en nadelen stemt de patiënt in met de behandeling. U adviseert een herhaalconsult over 2 weken voor bloeddrukcontrole en bloedonderzoek en om eventuele bijwerkingen na te gaan. U schrijft het recept voor en geeft aan dat u in dit volgende consult gezamenlijk de voordelen en eventueel ontstane bijwerkingen van de behandeling afweegt. U maakt duidelijk dat hij bij nieuwe klachten eerder contact op moet nemen.

Conclusie

Voordat u en uw patiënt gezamenlijk besluiten een nieuwe farmacologische behandeling te starten weegt u gezamenlijk af of de voordelen van de behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's van de behandeling. U bent hierbij wettelijk verplicht om voorafgaand aan de behandeling uw patiënt voldoende te hebben geïnformeerd over onder meer de bijwerkingen. Om meerdere redenen –waaronder tijdsdruk, wensen van patiënt en zorgverlener en vanwege het nocebo-effect – kan het in de praktijk soms onmogelijk en onwenselijk zijn om over alle bijwerkingen te informeren.²³ We denken dat twee categorieën bijwerkingen moeten worden besproken: enerzijds de bijwerkingen die veel voorkomen en invloed hebben op de kwaliteit van leven en anderzijds de bijwerkingen die tijdig herkend moeten worden om grotere schade in de toekomst te voorkomen. Daarbij is het van belang dat u en uw mede-zorgverleners dezelfde informatie blijven verstrekken en wijzen op informatie in folders en websites van beroepsverenigingen, ziekenhuizen of de apotheek. Het is verder belangrijk om gedurende de therapie de effectiviteit en eventuele bijwerkingen na te gaan en waar nodig te melden. Vervolgens kunt u opnieuw samen de balans opmaken en eventueel de therapie bijstellen. Het is cruciaal om de informatie goed af te stemmen op de individuele patiënt, zijn of haar achtergrond, wensen en verwachtingen, begripsvermogen en niveau van functioneren.²⁴

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D4113
- Amsterdam UMC, locatie VUmc, afd. Interne Geneeskunde: drs. M.O. Reumerman, klinisch farmacoloog en prof.dr. M.A. van Agtmael, internist-infectioloog en klinisch farmacoloog (beiden tevens Research and Expertise Center In Pharmacotherapy Education (RECIPE)). Rijksuniversiteit Groningen, faculteit Farmacie: prof.dr. E.P. van Puijenbroek, arts en klinisch farmacoloog (tevens Nederlands bijwerkingencentrum Lareb, 's-Hertogenbosch). Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG), Utrecht: mr. Josine M. Janson, jurist.
- Contact: M.O. Reumerman (m.reumerman@amsterdamumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 9 februari 2020
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D4113

Kernpunten

- Bijwerkingen moeten voordat de behandeling begint helder en in samenspraak met de patiënt worden besproken.
- Patiënten moeten in elk geval geïnformeerd worden over gebruikelijk te verwachten, voorzienbare risico's van de behandeling.
- Het nocebo-effect is (bijna) nooit een juridisch geldige reden om de patiënt niet over de bijwerkingen in te lichten.
- Het werkt goed om bijwerkingen in percentages of breuken te benoemen en om ze op een positieve manier te verwoorden: '95% van de patiënten heeft deze bijwerking niet'.
- Het is ook effectief om visuele hulpmiddelen zoals illustraties en video's te gebruiken bij het bespreken van bijwerkingen.
- In ieder geval moet een patiënt informatie krijgen over veelvoorkomende bijwerkingen die een grote invloed kunnen hebben op de kwaliteit van leven en over bijwerkingen die tijdig herkend moeten worden om grotere schade te voorkomen.
- Het is belangrijk om bij vervolgsconsulten samen met de patiënt te blijven afwegen of de voordelen nog steeds opwegen tegen de opgetreden en te verwachten bijwerkingen.

Literatuur

1. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res.* 1999;47:555-67. [doi:10.1016/s0022-3999\(99\)00057-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(99)00057-4) [Medline](#)
2. [Informed Consent. KNMG-consult](#). Utrecht: KNMG; 2001.
3. Van wet naar praktijk. Implementatie van de WGBO, Deel 2 Informatie en toestemming. Utrecht: KNMG; 2004.
4. [Richtlijn borstkanker](#). Utrecht: Nederlandse Internisten Vereniging; 2018
5. Georgopoulou S, Prothero L, D'Cruz DP. Physician-patient communication in rheumatology: a systematic review. *Rheumatol Int.*

- 2018;38:763-75. [doi:10.1007/s00296-018-4016-2](https://doi.org/10.1007/s00296-018-4016-2). Medline
6. [Vaker online op zoek naar informatie over gezondheid](#) cbs.nl. 24 januari 2019.
 7. Samenvatting van de productkenmerken. Atorvastatine 10mg. www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smhc/h108085_smhc.pdf, geraadpleegd op 29 juni 2020.
 8. Wali H, Hudani Z, Wali S, Mercer K, Grindrod K. A systematic review of interventions to improve medication information for low health literate populations. *Res Social Adm Pharm.* 2016;12:830-64. [doi:10.1016/j.sapharm.2015.12.001](https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2015.12.001) Medline
 9. Ziegler DK, Mosier MC, Buenaver M, Okuyemi K. How much information about adverse effects of medication do patients want from physicians? *Arch Intern Med.* 2001;161:706-13. [doi:10.1001/archinte.161.5.706](https://doi.org/10.1001/archinte.161.5.706). Medline
 10. Krag A, Nielsen HS, Norup M, Madsen SM, Rossel P. Research report: do general practitioners tell their patients about side effects to common treatments? *Soc Sci Med.* 2004;59:1677-83. [doi:10.1016/j.socscimed.2004.02.011](https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2004.02.011). Medline
 11. Tarn DM, Heritage J, Paterniti DA, Hays RD, Kravitz RL, Wenger NS. Physician communication when prescribing new medications. *Arch Intern Med.* 2006;166:1855-62. [Medline](#)
 12. Kessels RPC. Patients' memory for medical information. *J R Soc Med.* 2003;96:219-22 [Medline](#).
 13. Grady C. Enduring and emerging challenges of informed consent. *N Engl J Med.* 2015;372:2172. [doi:10.1056/NEJMra1411250](https://doi.org/10.1056/NEJMra1411250). [Medline](#)
 14. Beaver CC, Magnan MA. Managing Chemotherapy Side Effects: Achieving Reliable and Equitable Outcomes. *Clin J Oncol Nurs.* 2016;20:589-91. [doi:10.1188/16.CJON.589-591](https://doi.org/10.1188/16.CJON.589-591). [Medline](#)
 15. Artikel 448 lid 3 Burgerlijk Wetboek Boek 7. maxius.nl/burgerlijk-wetboek-boek-7/artikel448/lid3, geraadpleegd op 6 mei 2019.
 16. Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. Muscle and statins: from toxicity to the nocebo effect. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18:573-9. [doi:10.1080/14740338.2019.1615053](https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1615053) [Medline](#)
 17. Pouillon L, Socha M, Demore B, et al. The nocebo effect: a clinical challenge in the era of biosimilars. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14:739-49. [doi:10.1080/1744666X.2018.1512406](https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1512406) [Medline](#)
 18. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al; ASCOT Investigators. 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;389:2473-81. [doi:10.1016/S0140-6736\(17\)31075-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31075-9). [Medline](#)
 19. Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, et al. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med.* 2007;4:1708-12. [doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00563.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2007.00563.x). [Medline](#)
 20. Symon A, Williams B, Adelasoye QA, Cheyne H. Nocebo and the potential harm of 'high risk' labelling: a scoping review. *J Adv Nurs.* 2015;71:1518-29. [doi:10.1111/jan.12637](https://doi.org/10.1111/jan.12637). [Medline](#)
 21. Bartels DJP, van Laarhoven AIM, Stroo M, et al. Minimizing nocebo effects by conditioning with verbal suggestion: A randomized clinical trial in healthy humans. *PLoS One.* 2017;12:e0182959. Published 2017 Sep 14. [doi:10.1371/journal.pone.0182959](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182959) [Medline](#)
 22. De Vries TPGM HR, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guide to Good Prescribing – A Practical Manual. Geneva: World Health Organisation;1994.
 23. Van Eijsden P, Smulders Y. 'Primum non nocebo' en de plicht tot placebo. Hoe kunnen we de patiënt beter behagen? *Ned Tijdschr Geneesk.* 2016;160:D662.
 24. Ziegelstein RC. Personomics. *JAMA Intern Med.* 2015;175:888-9. [doi:10.1001/jamainternmed.2015.0861](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0861). [Medline](#)