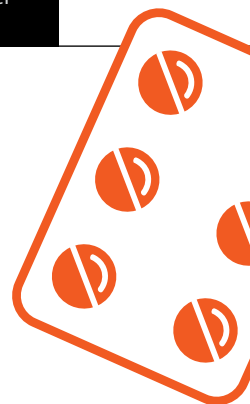


Månedsskriftet bringer her den foreløbigt sidste i en række artikler om placebo i moderne kontekst. Denne gang handler det om, at de informationer, patienten modtager om en behandling i forbindelse med det informerede samtykke – herunder om risikoen for mulige bivirkninger – kan bidrage til, at patienten netop oplever disse bivirkninger.



# Information om bivirkninger

● Af Ina Skyt, Christina Maar Andersen, Sigrid Juhl Lunde og Lene Vase



## Kontakt

skyt@psy.au.dk

## Biografi

Ina Skyt er cand. Psych. Ansat som ph.d.-studerende på Psykologisk Institut, Aarhus Universitet, hvor hun forsker i placeboeffekter i relation til kroniske smertetilstande.

Christina Maar Andersen, ph.d., ansat som postdoc på Mount Sinai Hospital i Toronto, Canada.

Sigrid Juhl Lunde, stud. Psych. Psykologisk Institut, Aarhus Universitet.

Lene Vase Toft er professor MSO v. Psykologisk Institut, Aarhus Universitet.

**RESUME:** En gennemgang af den eksisterende litteratur om mulige sammenhænge mellem de informationer, patienter modtager om en behandling, og oplevelsen af bivirkninger. Nocebo-fænomenet inddrages for at illustrere mulige underliggende mekanismer. Det diskuteres endvidere, hvordan behandleren kan imødekomme de mulige problemer, der er forbundet med information om bivirkninger. Slutteligt vurderes det, i hvilket omfang et fokus på positive behandlingseffekter og realistisk optimering af patienters forventning kan være en hjælp.

MÅNEDSSKRIFT  
for lægemiddel

## Indledning

Det moderne sundhedssystem er baseret på en demokratisk tanke, hvor individets værdier og holdninger respekteres. Princippet om det informerede samtykke udgør en af grundpillerne i dette system, som sikrer, at patienten selv træffer en endelig beslutning i forhold til, om vedkommende vil modtage en behandling (Sundhedsstyrelsen). Nyere viden fra kliniske forsøg og eksperimentelle studier indikerer, at de informationer, patienten modtager om en behandling i forbindelse med det informerede samtykke – herunder om risikoen for mulige bivirkninger – kan bidrage til, at patienten oplever selvsamme bivirkninger. Hvordan skal dette forstås? En forklaring på dette kan søges i nocebo-litteraturen, der viser, at forventninger om negative udfald i sig selv kan bidrage til forekomsten af bivirkninger. Denne artikel vil gennemgå eksisterende litteratur om mulige sammenhænge mellem de informationer, patienter modtager om en behandling, og oplevelsen af bivirkninger. Nocebo-fænomenet vil blive inddraget for at illustrere mulige underliggende



### Forventninger om negative udfald i sig selv kan bidrage til forekomsten af bivirkninger



mekanismer, og afslutningsvis vil det blive diskuteret, hvordan behandleren kan imødekomme de mulige problemer, der er forbundet med information om bivirkninger.

#### **Hvad er et informeret samtykke?**

Indhentning af patientens samtykke forud for sundhedsfaglig undersøgelse og behandling har til formål at sikre, at patientens værdier, integritet og selvbestemmelse respekteres (Sundhedsstyrelsen). Samtykket skal være informeret, hvilket vil sige, at patienten skal føle sig tilstrækkeligt informeret om helbredstilstand, undersøgelsesmetoder og behandlingsmuligheder, herunder om risiko for komplikationer og bivirkninger – forstået som en uønsket virkning ved behandling – så vedkommende kan træffe en velovervejet beslutning om at indlede eller undlade en foreslået behandling. Ifølge Sundhedsstyrelsen skal patienten have alle de oplysninger, som kan være relevante for vedkommende, men der eksisterer ingen specifikke retningslinjer for, hvad tilstrækkelige informationer præcist dækker over. Behandleren må derfor på baggrund af sin erfaring og den faglige norm på området vurdere typen og omfanget af informationer. Behandlerens opgave indebærer også at minimere den angst, mange patienter oplever, når de informeres om deres helbredstilstand og behandlingsplan. Dette kræver en tryk relation, der muliggør god kommunikation omkring behandlingsmuligheder, hvor patienten kan stille spørgsmål, og hvor patienten og behandleren sammen vurderer den bedste behandlingsplan. På denne måde bidrager proceduren for informeret samtykke også til en ligeværdig relation mellem patient og behandler, der står i modsætning til tidligere tider, hvor det suverænt var lægen, der tog beslutninger om, hvilken behandling en patient skulle modtage.

#### **I hvilket omfang kan det informerede samtykke bidrage til forekomsten af bivirkninger?**

*Viden fra studier af aktive behandlinger*

En af de første undersøgelser, der antydede, at der kunne være en sammenhæng mellem informationer omkring bivirkninger og forekomsten af selvsamme bivirkninger blev lavet post-hoc af Myers og kolleger (1). Som del af et klinisk placebokontrolleret forsøg af aspirin til behandling af ustabil angina pectoris blev 555 patienter inkluderet fra tre forskellige behandlingscentre. På grund af forskelle hos de tre centres videnskabetiske komiteer varierede ordlyden i det informerede samtykke på tværs af centrene. Mens patienterne i to af centrene (n=399) modtog direkte infor-

**Foto 1 /**

Patienter, som modtog positive informationer, oplevede signifikant færre bivirkninger end patienter, som modtog negative informationer

Foto: Colourbox

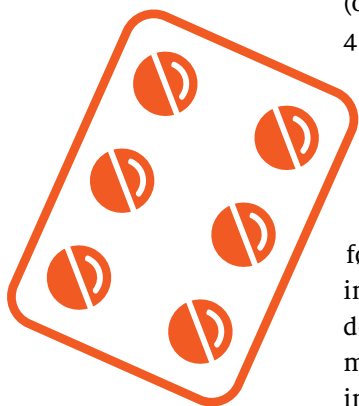


mationer om gastrointestinale bivirkninger: "Der forventes ikke andre bivirkninger end sporadiske gastrointestinale bivirkninger", fik patienterne fra det sidste center (n=156) ikke disse informationer, men blev i stedet fortalt, at: "Generelt tåler de fleste patienter behandling med aspirin". Da forskere efterfølgende analyserede patienterne ud fra typen af information, fandt de, at patienter, som blev informeret om gastrointestinale symptomer, oplevede markant flere milde gastrointestinale bivirkninger (fx kvalme, halsbrand og fordøjelsesproblemer (43,9 %) end patienter, der ikke blev informeret om denne type bivirkninger (16,0 %). Information om gastrointestinale symptomer seksdoblede desuden antallet af patienter, der afbrød behandlingen på grund af mindre gastrointestinale bivirkninger. Forskellen vedrørende milde gastrointestinale bivirkninger stod i kontrast til fordelingen af mere alvorlige gastrointestinale bivirkninger (fx mavesår og blødning), der ikke varierede på tværs af behandlingscentre, hvilket indikerede, at information om bivirkninger måske primært bidrager til forekomsten af milde bivirkninger.

Prospektive studier har også vist, at information om bivirkninger kan bidrage til forekomsten af bivirkninger. I et studie blev 96 patienter med kardiovaskulær sygdom behandlet med betablokkere (2). Patienterne blev randomiseret til en af tre grupper, der fik forskellig information om behandlingen og om bivirkninger. En gruppe modtog ingen informationer om behandlingen. En anden gruppe blev informeret om navnet på behandlingen, men ikke om mulige bivirkninger, mens en tredje gruppe blev informeret om behandlingen og mulige bivirkninger i form af impotens. Andelen af patienter, der oplevede impotens, var markant højere blandt patienter, som blev informeret om mulig impotens (31,2 %), sammenlignet med patienter, der ingen informationer modtog (3,1 %) eller alene blev informeret om behandlingens navn (15,6 %). Lignende resultater er set i et studie af 120 depressive patienter, som modtog antidepressiv behandling (3). Ud over at patienterne fik information om, at behandlingen ville lindre depression, blev patienterne randomiseret til at modtage en af tre informationstyper: 1) "Du vil begynde at få det bedre inden for en uge efter behandlingens start" (positiv information), 2) "Behandlingen kan medføre bivirkninger som sløvhed og svimmelhed" (negativ information) eller ingen specifikke behandlingsinformationer, men patienterne blev alene fortalt, at: 3) "Behandlingen anvendes mod depression" (neutral information). Efter seks ugers behandling rapporterede de patienter, som havde modtaget den positive information, signifikant færre bivirkninger (29,6 %) end patienter, der havde modtaget negative eller neutrale informationer (60,0 %).



**Andelen af patienter, der oplevede impotens, var markant højere blandt patienter, som blev informeret om mulig impotens**



Studier har derudover direkte undersøgt, hvordan henholdsvis en positiv og en negativ præsentation af den samme behandling påvirker forekomsten af bivirkninger og behandlingsudfaldet (4). I forbindelse med influenzavaccine blev 292 patienter med kronisk respiratorisk eller kardiologisk sygdom, som ikke tidligere var blevet vaccineret mod influenza, randomiseret til to grupper. Den ene gruppe blev informeret om, at 10 % forventedes at blive syge af influenza på trods af vaccinen, og at 40 % ville opleve bivirkninger som eksempelvis ømhed i armen (negativ formulering). Den anden gruppe blev informeret om, at op til 90 % ville forblive influenzafrie, og at omkring 60 % ikke ville opleve problemer med bivirkninger (positiv formulering). Patienter, som modtog positive informationer, oplevede signifikant færre bivirkninger (op til 35,6 %) end patienter, som modtog negative informationer (op til 46,6 %). Der var ikke signifikant forskel på antallet af patienter, som forblev influenzafrie i de to grupper ( $p > 0,05$ ). Ligeledes er det blevet vist, at præsentationen af et potentielt smertefuldt indgreb direkte påvirker smerteoplevelsen (5). Under fødsel modtog 140 kvinder en af to informationstyper i forbindelse med neuraxial anæstesi: 1) "Vi vil give dig en lokalbedøvelse, der vil gøre området følelsesløst, og du vil føle dig veltilpas i løbet af proceduren" (positiv information), eller 2) "Du vil opleve et kraftigt bistik; dette er den værste del af proceduren" (negativ formulering). Kvinder i den negative informationsgruppe oplevede signifikant højere smerteniveauer lige efter injektionen end kvinder i den positive informationsgruppe, hvilket ligeledes understøtter hypotesen om, at negative informationer kan bidrage til negative behandlingseffekter.

#### *Viden fra studier af inaktive (placebo)behandlinger*

En anden måde, hvorpå man indirekte kan få viden om, hvordan information om behandlingen påvirker forekomsten af bivirkninger, er via placebogrupper i kontrollerede randomiserede forsøg. Deltagere i placebogrupper modtager ikke aktive farmakologiske behandlinger, men alligevel rapporterer de ofte bivirkninger, hvilket sandsynligvis skyldes de informationer, der gives i forbindelse med det informerede samtykke.

Dette er blandt andet undersøgt i et studie, der testede effekten af to forskellige typer kemoterapi (6). Fire hundrede og elleve patienter med mave-tarm-kræft blev randomiseret til en af tre grupper, hvoraf to af grupperne modtog en aktiv kemobehandling, mens den sidste modtog en inaktiv placebo-behandling (saltvand). Som en del af studiet indgik

Viden fra systematiske reviews peger altså på, at informationer om mulige bivirkninger i forbindelse med randomiserede, placebokontrollerede kliniske forsøg bidrager til forekomsten af bivirkninger.

en registrering af bivirkninger, som blev foretaget blandt aktivt behandlede såvel som placebobehandlede patienter. Resultaterne fra undersøgelsen viste, at bivirkninger ikke alene blev rapporteret af patienter i de aktive behandlingsgrupper, men også af en stor del af de patienter, der modtog den inaktive placebobehandling. Eksempelvis rapporterede næsten 35 % af de placebobehandlede patienter kvalme, mens næsten 31 % oplevede hårtab (kvalme og hårtab blev rapporteret af op til 67 % og 74 % af de patienter, der modtog aktiv kemobehandling). Det høje antal bivirkninger blandt placebobehandlede patienter er bemærkelsesværdigt, og forskere er for nylig begyndt at undersøge bivirkninger i placeboarmen af randomiserede kliniske forsøg mere systematisk.

I et systematisk review undersøgte Amanzio og kolleger bivirkningsprofilen i placeboarmen af 73 placebokontrollerede, randomiserede kliniske forsøg, der testede effekten af tre typer anti-migrænebehandling: 1) non-steroide anti-inflammatoriske midler (NSAID) (N=8), 2) triptaner (N=56), og 3) antiepileptika (N=9) (7). Undersøgelsen viste to interessante forhold. For det første fandt man, at en stor del af de placebobehandlede patienter rapporterede bivirkninger. Eksempelvis oplevede 10,5 % af de placebobehandlede patienter i NSAID-gruppen bivirkninger i form af kvalme, og 6,6 % af de placebobehandlede patienter i antiepileptika-gruppen rapporterede paræstesi (føleforstyrrelser). Op til 77,8 % af de placebobehandlede patienter afbrød sågar undersøgelsen på grund af bivirkninger. For det andet fandt man, at bivirkningerne i de placebobehandlede grupper svarede til bivirkningerne i den aktive behandlingsgruppe, som placebogruppen blev sammenlignet med. Bivirkninger som hukommelsesproblemer og anoreksi, der er særlige bivirkninger ved antiepileptika, blev eksempelvis kun rapporteret i placeboarmen af kliniske forsøg, som testede effekten af antiepileptika. Lignende resultater ses i et systematisk review, der undersøgte bivirkninger i placeboarmen af randomiserede kliniske forsøg af donepezil (8). Undersøgelsen inkluderede 19 placebokontrollerede randomiserede kliniske forsøg, hvoraf tre involverede patienter med mild kognitiv forringelse (n=783), og 16 involverede patienter med Alzheimers sygdom (n=2.059). Også her fandt man, at placebobehandlede patienter rapporterede bivirkninger (op til 66,7 %), der svarede til særlige bivirkninger fundet ved den aktive behandling. Desuden viste undersøgelsen, at placebobehandlede patienter med Alzheimers sygdom rapporterede signifikant flere bivirkninger end placebobehandlede patienter med mild kognitiv forringelse, hvilket indikerer, at kognitiv forringelse muligvis har indflydelse på sammenhængen mellem informationer og bivirkninger.

Viden fra systematiske reviews peger altså på, at informationer om mulige bivirkninger i forbindelse med randomiserede, placebokontrollerede kliniske forsøg bidrager til forekomsten af bivirkninger. I fremtidige studier er det relevant at undersøge, om informationer også bidrager til oplevede bivirkninger i aktive behandlingsgrupper. Der eksisterer imidlertid nogle begrænsninger ved analysen af bivirkninger i kliniske forsøg. En generel begrænsning er, at bivirkninger rapporteres meget forskelligt på tværs af studier, og at antallet af bivirkninger varierer markant afhængigt af den anvendte metode (9). Metoder til at registrere bivirkninger inkluderer blandt andet præspecificerede tjeklister, ikke-ledende spørgsmål, nedskrivning af forsøgsdeltagernes spontane rapporter og kliniske undersøgelser. Det er også blevet fremhævet, at nogle milde bivirkninger kan være et udtryk for fejlfortolkninger af almindelige kropslige signaler, eksempelvis hovedpine og koncentrationsbesvær, frem for egentlig bivirkninger (10). Disse fejlkilder må vi være opmærksomme på, når vi undersøger bivirkninger i forbindelse med placebokontrollerede, randomiserede kliniske forsøg såvel som eksperimentelle studier.

### **Mulige nocebo-lignende virkningsmekanismer**

Hvordan negative informationer kan bidrage til et negativt udfald er mere systematisk blevet undersøgt i forbindelse med nocebo hyperalgesi. Denne forskning viser, at negative informationer om en behandling, fx forværret smerte, skaber øget angst og negative forventninger, hvilket er forbundet med ændret smerteprocessing i nervesystemet og øget oplevelse af smerte. I et eksperimentelt studie af 49 raske forsøgspersoner fandt Benedetti og kolleger eksempelvis, at informationer om hyperalgesi inducerede forventningsangst og aktiverede hormonet cholecystokinin (CCK), der blokerer kroppens naturlige smertestillende system og dermed virker smertefremmende (11). Hjernescanningsstudier har ligeledes vist, at nocebo hyperalgesi er associeret med øget aktivitet i områder af hjernen, der er relateret til forventninger om smerte, angst og smerteprocessing (fx præfrontal cortex, anterior cingulate cortex og insula), hvilket indikerer, at affektive og kognitive komponenter øver direkte indflydelse på smerteprocessingen (12).

I et elegant og tankevækkende studie har Bingel og kolleger desuden vist, at negative informationer om en behandling er i stand til helt at blokere effekten af en ellers veldokumenteret smertelindrende behandling (13). Toogtyve raske forsøgspersoner blev udsat for eksperimentel smerte og modtog det veldokumenterede smertestillende medikament



**Negative informationer om en behandling er i stand til helt at blokere effekten af en ellers veldokumenteret smertelindrende behandling**



remifentanyl under tre forskellige informationsbetingelser. Forsøgspersonerne blev informeret om, at de modtog enten: 1) en aktiv smertelindrende behandling (positiv information), 2) ingen behandling (neutral information) eller 3) en behandling, der ville forværre deres smerter (negativ information). Positive informationer om smertelindring førte til en fordobling af den smertelindrende effekt, mens negative informationer fuldstændigt blokerede denne effekt. Disse effekter sås både på selvrapporterede smertemål og på hjerneskningsbilleder.

Inden for smerteområdet er det således veldokumenteret, at information om behandlingen kan påvirke selve smerteoplevelsen og smerteprocesseringen både i positiv og negativ retning, og nogle af de underliggende psykologiske og neurobiologiske mekanismer er i gang med at blive afdækket. I forhold til andre lidelser, fx mave-tarm-lidelser, kræft og Alzheimers lidelse, hvor det også er vist, at information omkring bivirkninger kan føre til selvsamme bivirkninger, kender man endnu ikke de underliggende mekanismer, men det vil være vigtigt at undersøge disse i fremtidige studier.

### **Et klinisk dilemma**

Selvom forskning i bivirkninger fortsat er i sin vorden, ser det således ud til, at information om bivirkninger kan bidrage til forekomsten af disse, og at patientens forventninger kan udgøre en central faktor herfor. Hermed opstår et klinisk dilemma, idet behandleren på den ene side er forpligtet til at informere patienten tilstrækkeligt omkring behandlingens fordele og ulemper, herunder om risikoen for bivirkninger, og på den anden side har et etisk ansvar for at mindske risikoen for, at patienten oplever ubehag eller skade. Hvordan kan behandleren bedst imødekomme dette dilemma? Flere forskere har diskuteret muligheden for at vægte kravet om informationer på en måde, hvor man mindsker risikoen for at fremkalde ikke-farmakologiske bivirkninger. Et eksempel herpå er såkaldt aftalt tilbageholdelse, hvor behandleren kan informere om behandlingen og spørge patienten om følgende: "En relativt lille andel af patienter, der modtager denne behandling, oplever milde og kortvarige bivirkninger. Vi ved, at de patienter, der er informeret om disse bivirkninger, er mere tilbøjelig til at opleve dem. Vil du gerne kende til disse milde og helt ufarlige bivirkninger, eller vil du hellere ringe, hvis du oplever bivirkninger?" (14). Denne strategi er lovende i forhold til milde bivirkninger, idet patienten informeres og samtykker til forløbet. Dog er metoden ikke egnet i forhold til mere alvorlige bivirkninger.



Det forhold at information om en behandling ser ud til at påvirke patienternes forventning til behandlingen og de oplevede virkninger og bivirkninger, sandsynliggør at dette også kan udnyttes i behandlingsøjemed. Nye undersøgelser viser, at forventninger til en behandling kan modificeres ved simple psykologiske principper. I et studie blev 124 raske kvinder bedt om at forestille sig, at de for nylig var blevet diagnosticeret med brystkræft (15). Kvinderne modtog enten positive informationer (hvor fordelene ved behandlingen blev formuleret) eller negative informationer (hvor behandlingens fordele ikke blev vægтет) om en forestående behandling (endokrinbehandling eller kemoterapi). Undersøgelsen viste, at kvinder, der modtog positive informationer, forventede væsentligt færre bivirkninger end kvinder, der modtog negativt formulerede behandlingsinformationer. Selvom dette studie er bygget op omkring et hypotetisk scenarie, synes potentialet ved at tage hånd om patientens forventninger stort og kan være klinisk betydningsfuldt. Dette understøttes af et andet banebrydende studie, der indikerer, at en psykologisk intervention kan regulere forventninger til hjertekirurgi hos patienter med koronararteriesygdom (16). Forud for hjertekirurgi gennemgik patienterne en kort psykologisk intervention, der korrigerede fejlagtige opfattelser af koronararteriesygdom og hjertekirurgi og i stedet søgte at fremme realistiske forventninger om operationens effekt. Interventionen førte til mere realistiske forventninger i forhold til sygdommens varighed og højere forventninger til personlig kontrol.

### **Konklusion**

Indhentning af informeret samtykke udgør et grundlæggende princip i det moderne sundhedssystem. Viden fra kliniske forsøg og eksperimentelle studier peger imidlertid på, at informationer om bivirkninger kan bidrage til forekomsten af selvsamme bivirkninger. Hvis informationer om bivirkninger bidrager til forekomsten af disse, sætter det behandleren i et klinisk dilemma, idet behandleren på den ene side må informere patienten om behandlingens fordele og ulemper, jf. det informerede samtykke, og på den anden side har et etisk ansvar i forhold til at mindske patientens lidelse. Nye undersøgelser peger på, at positive formuleringer – hvor positive behandlingseffekter fremhæves – og optimering af patientens forventninger, kan reducere antallet af bivirkninger. Sådanne metoder lever op til det etiske krav om informeret samtykke, da der ikke er tale om vildledelse af patienterne, men alene om positive formuleringer og realistisk optimering af forventninger. Fremtidig forskning må undersøge sammenhængen mellem informa-

tioner, bivirkninger og forventninger nærmere og desuden undersøge om informationer om en behandling kan reformuleres inden for en etisk acceptabel ramme og derved reducere antallet af ikke-farmakologiske bivirkninger. ●

*Økonomisk interessekonflikt:* Forfatterne oplyser ingen interessekonflikt.

### Litteratur

1. Myers MG, Cairns JA, Singer J. The consent form as a possible cause of side effects. *Clin Pharmacol Ther.* 1987;42(3):250-3.
2. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J.* 2003;24(21):1928-32.
3. Myers ED, Calvert EJ. Information, compliance and side-effects: a study of patients on antidepressant medication. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;17(1):21-5.
4. O'Connor AM, Pennie RA, Dales RE. Framing effects on expectations, decisions, and side effects experienced: the case of influenza immunization. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(11):1271-6.
5. Varelmann D, Pancaro C, Cappiello EC, Camann WR. Nocebo-induced hyperalgesia during local anesthetic injection. *Anesth Analg.* 2010;110(3):868-70.
6. Fielding JW, Fagg SL, Jones BG, Ellis D, Hockey MS, Minawa A et al. An interim report of a prospective, randomized, controlled study of adjuvant chemotherapy in operable gastric cancer: British Stomach Cancer Group. *World J Surg.* 1983;7(3):390-9.
7. Amanzio M, Corazzini LL, Vase L, Benedetti F. A systematic review of adverse events in placebo groups of anti-migraine clinical trials. *Pain.* 2009;146(3):261-9.
8. Amanzio M, Benedetti F, Vase L. A systematic review of adverse events in the placebo arm of donepezil trials: the role of cognitive impairment. *Int Psychogeriatr.* 2012;24(5):698-707.
9. Cornelius VR, Sauzet O, Williams JE, Ayis S, Farquhar-Smith P, Ross JR et al. Adverse event reporting in randomised controlled trials of neuropathic pain: considerations for future practice. *Pain.* 2013;154(2):213-20.
10. Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Borus JF. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA.* 2002;287(5):622-7.
11. Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci.* 2006;26(46):12014-22.
12. Kong J, Gollub RL, Polich G, Kirsch I, Laviolette P, Vangel M et al. A functional magnetic resonance imaging study on the neural mechanisms of hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci.* 2008;28(49):13354-62.
13. Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhuircheartaigh R, Lee MC, Ploner M et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci Transl Med.* 2011;3(70):70ra14.
14. Colloca L, Miller FG. The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosom Med.* 2011;73(7):598-603.
15. Heisig SR, Shedden-Mora MC, Hidalgo P, Nestoriuc Y. Framing and personalizing informed consent to prevent negative expectations: An experimental pilot study. *Health Psychol.* 2015;34(10):1033-7.
16. Laferton JAC, Auer CJ, Rief W, Shedden-Mora MC, Moosdorf R. Optimizing preoperative expectations in cardiac surgery patients is moderated by level of disability: the successful development of a brief psychological intervention. *Psychol Health Med Psychol, Health and Medicine.* 2015.

