



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Placebo-effecten zonder misleiding: Een onderzoek bij ouders en zorgverleners naar de acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van openlabel placebobehandelingen in de pediatrische zorg.

Versluis, Anne

Citation

Versluis, A. (2021). *Placebo-effecten zonder misleiding: Een onderzoek bij ouders en zorgverleners naar de acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van openlabel placebobehandelingen in de pediatrische zorg.*

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [License to inclusion and publication of a Bachelor or Master thesis in the Leiden University Student Repository](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3225304>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



Placebo-effecten zonder misleiding

Een onderzoek bij ouders en zorgverleners naar de acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen in de pediatrische zorg.

Anne Versluis

Bachelorproject Psychologie
Faculteit Sociale Wetenschappen - Universiteit Leiden
5 juni 2021
Bachelorproject: 67
Studentnummer: S2936992
Begeleider: Henriët van Middendorp
Sectie: Gezondheids-, Medische- en Neuropsychologie

Inhoudsopgave

Abstract.....	3
Samenvatting.....	4
Verantwoording	5
Inleiding	6
Ethische aspecten rondom placebobehandelingen bij kinderen	6
Implementatie van placebobehandelingen bij kinderen: acceptabiliteit bij ouders....	8
Implementatie van placebobehandelingen bij kinderen: acceptabiliteit bij zorgverleners	9
Individuele verschillen in effectiviteit van (open-label) placebobehandelingen.....	9
Huidige onderzoek	11
Methode	13
Design.....	13
Respondenten	13
Procedure.....	13
Materiaal en meetinstrumenten	15
Statistische analyses	17
Resultaten.....	21
Demografische en klinische kenmerken	21
De acceptabiliteit van placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling	23
De verwachte effectiviteit van placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling	24
Placebo-kennis.....	24
Acceptabiliteit open-label placebobehandelingen.....	24
Verwachte effectiviteit open-label placebobehandelingen	25
Voorspellers acceptabiliteit en verwachte effectiviteit open-label placebobehandelingen bij ouders	25
Voorspellers acceptabiliteit en verwachte effectiviteit open-label placebobehandelingen bij zorgverleners	26
Kind- en behandelkenmerken als voorspellers van acceptabiliteit en verwachte effectiviteit open-label placebobehandelingen bij ouders	26
Discussie	28
Sterke punten en beperkingen van het onderzoek	32
Suggesties voor vervolgonderzoek.....	32
Conclusie	33
Referentie.....	35

Abstract

Growing evidence shows the effectiveness of open-label placebo treatments, where the healthcare provider is transparent about the use of a treatment without specific effective components (placebo). It is unknown what the opinions of parents and healthcare providers are on open-label placebo treatment. This study examined the (difference in) acceptance and expected effectiveness of parents and healthcare providers towards open-label placebo treatment in pediatric care, placebo-applications as addition to regular treatment and the possible role of parent/healthcare provider, child- and treatment characteristics. Eleven parents of a child that received medical treatment in the past year, and 55 pediatric healthcare providers filled out an online survey between April and May 2021.

Compared to parents, healthcare providers showed higher acceptance ($M=7.28$, $SD=2.15$ vs. $M=5.67$, $SD=3.12$; $p=.04$) and expected more positive effects ($M=6.97$, $SD=1.97$ vs. $M=5.17$, $SD=2.76$; $p=.01$), with acceptance and expected effectiveness being highly correlated ($p<.001$). For parents only, more placebo knowledge ($p=.02$) and the child's first treatment ($p=.05$) correlated with higher acceptance, but no significant associations were found for other characteristics, perceived effectiveness, nor for healthcare providers. Concealment was considered essential to obtain placebo effects by 64% and 51% of the parents and healthcare providers, respectively.

The generally positive opinions regarding open-label placebo treatments in pediatric care provide implementation potential, despite a knowledge gap on the necessity of concealment for placebo effects to work. Factors as placebo knowledge and child's first treatment might play a role in parents' attitudes and therefore might be taken into account in future research in larger samples.

Samenvatting

Toenemend bewijs wordt geleverd voor de effectiviteit van open-label placebobebehandelingen, waarbij de zorgverlener openheid geeft over de toepassing van een behandeling zonder specifieke effectieve componenten (placebo). Het is onbekend wat de opinies van ouders en zorgverleners zijn over open-label placebobebehandelingen. Deze studie onderzocht het (verschil in) acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van ouders en zorgverleners tegenover open-label placebobebehandelingen in de pediatrische zorg, placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling en de mogelijke rol van ouder/zorgverlener-, kind- en behandelkenmerken. Elf ouders van een kind dat in het afgelopen jaar een ziekenhuisbehandeling heeft ondergaan en 55 pediatrisch zorgverleners hebben de online vragenlijst ingevuld tussen April en Mei 2021.

Vergeleken met ouders toonden zorgverleners een hogere acceptabiliteit ($M=7.28$, $SD=2.15$ vs. $M=5.67$, $SD=3.12$; $p=.04$) en verwachtten positievere effecten ($M=6.97$, $SD=1.97$ vs. $M=5.17$, $SD=2.76$; $p=.01$), waarbij de acceptatie en verwachte effectiviteit sterk gecorreleerd zijn ($p<.001$). Alleen bij ouders was meer placebo-kennis ($p=.02$) en de eerste behandeling van het kind ($p=.05$) gecorreleerd met een hogere acceptabiliteit. Er zijn geen significante verbanden gevonden voor andere eigenschappen, voor verwachte effectiviteit, of voor de zorgverleners. Verborgenheid werd gezien als een vereiste voor placebo-effecten door 64% van de ouders en 51% van de zorgverleners.

De doorgaans positieve opvattingen tegenover open-label placebobebehandelingen in de pediatrische zorg bieden potentie tot implementatie, ondanks een lacune in kennis dat misleiding vereist is voor placebo-effecten. Factoren als placebo-kennis en de eerste behandeling van het kind spelen mogelijk een rol in de attitude van ouders en kunnen in acht worden genomen bij toekomstig onderzoek in grotere steekproeven.

Verantwoording

Voor u ligt mijn bachelorscriptie ter afronding van de pre-master Clinical Neuropsychology aan de Universiteit Leiden. Dit onderzoek is onderdeel van het grotere onderzoek “kusje erop?!” waarin de opinies van zorgverleners en ouders over optimalisatie van de medische pediatrische zorg via verschillende placebotoepassingen in kaart zijn gebracht. Ik kijk terug op een onwijs leerzame periode, waarin ik de opgedane kennis in de praktijk heb mogen brengen en steeds opnieuw uitgedaagd werd.

Mijn speciale dank gaat uit naar Henriët van Middendorp voor de fijne en inspirerende begeleiding tijdens dit bachelorproject. Ik heb de gestructureerde bijeenkomsten als heel verhelderend gezien en de feedback als erg waardevol. Daarnaast gaat mijn dank uit naar de verschillende organisaties die de vragenlijsten hebben gedeeld via sociale media en websites. In het bijzonder het Radboudumc Amalia Kinderziekenhuis voor het werven van respondenten voor dit onderzoek.

Tevens wil ik mijn groepsleden bedanken voor de fijne samenwerking, het harde werken voor de ethische aanvraag en de opbeurende maar ook gezellige gesprekken gedurende deze periode. Ook wil ik mijn ouders en Rose Maryn Westland bedanken voor het controleren van mijn bachelorscriptie. Tot slot ben ik mijn medestudenten Sophie Beentjes, Floor van Eijk en Anouk Leunk erg dankbaar voor hun steun gedurende dit bachelorproject, de soms eindeloze lading vragen die we elkaar stelde en de feedback op de bachelorscriptie.

Anne Versluis

Eindhoven, 5 juni 2021

Inleiding

In de gezondheidszorg is er veel interindividuele variatie in ervaren symptomen, bijwerkingen en behandeluitkomsten, zelfs bij toepassing van dezelfde behandeling (Barsky et al., 2002). Deze variatie is deels verklaarbaar door placebo-effecten (Colloca & Miller, 2011; Meeuwis, 2020; Vase et al., 2015a; Vase et al., 2015b). Placebo-effecten kunnen niet worden toegeschreven aan werkzame bestanddelen van de behandeling, maar worden verklaard door neurobiologische en psychologische mechanismen van de verwachting van positieve(re) behandeluitkomsten (Benedetti, 2008; Carlino & Benedetti, 2016; Evers et al., 2018).

Onderzoek is voornamelijk uitgevoerd bij volwassenen, hoewel er aanwijzingen zijn van een sterker placebo-effect bij kinderen (Faria et al., 2014; Weimer et al., 2013). Zo draagt het placebo-effect bij kinderen bij aan verbeterde behandeluitkomsten, een verhoogde kwaliteit van leven en een afname van bijwerkingen en pijn (Benedetti et al., 2011; Evers et al., 2018; Gniß et al., 2020; Weimer et al., 2013). Daarnaast kan het placebo-effect bijdragen aan geoptimaliseerd medicatiegebruik, door zijn invloed op de effectiviteit van farmacologisch werkzame medicatie of behandelingen (Kaptchuk et al., 2010; Weimer et al., 2013).

Placebobehandelingen zijn een mogelijke schakel in de optimalisatie van de pediatrische zorg. Een welbekend voorbeeld van een placebobehandeling is het gebruik van een ‘neppil’, maar ook muziek tijdens de behandeling van het kind of het gebruik van comfort talk, waarin taalgebruik met een positieve suggestie gebruikt wordt, zijn voorbeelden van behandelingen die placebo-effecten stimuleren. Hoewel onderzoek naar het placebo-effect bij kinderen veelbelovende resultaten geeft, is meer inzicht noodzakelijk in hoe deze effecten op een acceptabele en effectieve manier kunnen worden gemaximaliseerd in de pediatrische praktijk.

Ethische aspecten rondom placebobehandelingen bij kinderen

Het merendeel van de placebobehandelingen bevat een zekere vorm van misleiding, zogenoemde closed-label placebobehandelingen (Gaab et al., 2016). Hierbij wordt een onwerkzame behandeling gebruikt zonder dat ouders (en het kind) op de hoogte zijn dat dit geen werkzame bestanddelen bevat. Closed-label placebobehandelingen zijn veelvuldig gebruikt tijdens onderzoek naar de effectiviteit van een behandeling mét werkzame bestanddelen (zoals een nieuwe medicijn) en in

experimenteel onderzoek; hiermee kon inzicht worden verkregen in de onderliggende mechanismen van het placebo-effect. Ethisch gezien kan dit type placebobehandelingen echter niet worden toegepast in de dagelijkse (pediatrische) praktijk, doordat patiënten wettelijk het recht hebben om volledig over de behandeling te worden geïnformeerd (Faria et al., 2017; Hull et al., 2013).

Er werd lang gedacht dat verborgenheid noodzakelijk was voor het optreden van een placebo-effect. Er wordt echter toenemend bewijs geleverd voor de effectiviteit van open-label placebobehandelingen. Hierbij maakt de zorgverlener gebruik van een farmacologisch onwerkzame behandeling, terwijl hij/zij hierover openheid geeft aan de ouders (en het kind). Door de openheid die de zorgverlener geeft vervalt de ethische kwestie (Kaptchuk et al., 2010). De werking van open-label placebobehandelingen hangt vermoedelijk samen met de specifieke manier waarop patiënten worden geïnformeerd (Kaptchuk et al., 2010; Schaefer et al., 2018). Bij open-label placebobehandelingen wordt de patiënt verteld dat hij/zij een placebobehandeling zal krijgen, waarna wordt beschreven hoe placebo-effecten, door automatische effecten op lichaamsreacties, alsnog kunnen bijdragen aan symptoomreductie en een verbeterd behandelresultaat. Aanvullend wordt vaak het voorbeeld gegeven van het experiment van Pavlov, waarbij na herhaaldelijke conditionering van eten met het geluid van de bel, het geluid van de bel op zichzelf al zorgde voor het kwijlen van de honden (Schaefer et al., 2018).

Hoewel onderzoek naar open-label placebobehandelingen in de pediatrie nog in de kinderschoenen staat, toont het hoopvolle resultaten. In het gerandomiseerde onderzoek bij kinderen met ADHD van Sandler et al. (2010) werden participanten verdeeld over drie groepen: 1) een controlegroep die de volledige dosis van de reguliere ADHD-medicatie kreeg, 2) een dosisreductiegroep met open-label placebomedicatie, waarbij 50% van de medicatie werd vervangen door placebo-medicatie, en 3) een dosisreductiegroep zonder open-label placebomedicatie, waarbij de totale dosis ADHD-medicatie van het kind met 50% verminderd werd (Sandler et al., 2010). De meeste participanten in de dosisreductiegroep met open-label placebomedicatie bleven stabiel tijdens de behandeling, terwijl de toestand in de dosisreductiegroep zonder placebomedicatie verslechterde. Zowel de controlegroep als de dosisreductiegroep met open-label placebomedicatie toonden meer controle over hun ADHD dan de dosisreductiegroep zonder open-label placebomedicatie. De gerapporteerde bijwerkingen verschilden niet significant tussen de dosisreductiegroep

zonder placebomedicatie en de dosisreductiegroep met open-label placebomedicatie. De bijwerkingen waren het laagst in de dosisreductiegroep met open-label placebomedicatie, doordat 50% van de medicatie vervangen kon worden door open-label placebopillen (Sandler et al., 2010).

Er zijn zelfs aanwijzingen voor een hogere effectiviteit van open-label placebobehandelingen ten opzichte van closed-label placebobehandelingen, waarbij de gegeven transparantie vermoedelijk bijdraagt aan hogere verwachtingen van de (placebo)medicatie (Colloca et al., 2004) en het placebo-effect (Kaptchuk et al., 2010; Sandler et al., 2010). Dit wordt ondersteund door de bevinding dat er voor open-label placebobehandelingen minder medicatie nodig is voor een verbeterd behandelresultaat ten opzichte van de closed-label toediening (Colloca et al., 2004). Om daadwerkelijk te kunnen profiteren van de positieve effecten van open-label placebobehandeling is onderzoek naar hoe dit op een acceptabele manier ingezet kan worden noodzakelijk.

Implementatie van placebobehandelingen bij kinderen: de acceptabiliteit bij ouders

Aangezien ouders beslissingen maken voor hun kinderen, is inzicht in de afwegingen die ouders maken voor toepassing van placebobehandelingen vereist (Faria et al., 2017). De acceptabiliteit van placebobehandelingen hangt bij ouders af van de aandoening, de behandeling, de overtuiging van de zorgverlener over de voordelen, transparantie, veiligheid en het gebruik van pure vs. niet-pure placebobehandelingen (Faria et al., 2017). Pure placebobehandelingen bevatten geen farmacologisch werkzame bestanddelen, terwijl niet-pure placebobehandelingen dit wel bevatten, maar niet voor de specifieke symptomen die behandeld worden (Smits et al., 2021a). Een voorbeeld hiervan is vitamines voor patiënten die geen vitaminetekorten hebben.

Onderzoek toont aan dat veel ouders placebobehandelingen gelijk stellen aan de afwezigheid van een behandeling of het krijgen van een ‘nepbehandeling’, waardoor toepassing van placebo gezien kan worden als een onacceptabel risico (Bishop et al., 2014; Caldwell et al., 2003; Tait et al., 2004). Deze bevindingen worden enigszins tegengesproken door een recenter Amerikaans onderzoek ($N=1000$), waarin 81.6% van de ouders het gebruik van placebobehandelingen in de pediatrische zorg acceptabel vindt als de zorgverlener hier open over is (Faria et al., 2017). Opmerkelijk in dit onderzoek is dat maar 5.6% van de ouders onbekend bleek met de

term placebo. Mogelijk speelt kennis over placebo-effecten een rol, waarbij iemand met weinig kennis een placebobehandeling wellicht gelijk stelt aan geen behandeling (Faria et al., 2017). Dit vermoeden is ondersteund door onderzoek waarin respondenten met meer kennis over placebo de effecten van placebo gemiddeld hoger inschatten dan respondenten met minder kennis (Smits et al., 2021a). Dit is een belangrijke bevinding en tevens een risico, aangezien uit ditzelfde onderzoek bleek dat maar ca. 20% van de respondenten dacht dat placebo-effecten op konden treden zonder misleiding, zoals bij open-label placebobehandelingen (Smits et al., 2021a). Naast kennis spelen ook persoonlijkheidstrekken mogelijk een belangrijke rol in hoe acceptabel ouders open-label placebobehandelingen vinden.

Implementatie van open-label placebobehandelingen bij kinderen: de acceptabiliteit bij zorgverleners

Naast ouders zijn ook zorgverleners essentieel voor de toepassing van open-label placebobehandelingen in de pediatrische zorg. Zorgverleners zijn over het algemeen positief over de toepassing van placebobehandelingen (Smits et al., 2021b). Vooral bij psychologische klachten of milde symptomen wordt het gezien als acceptabel, terwijl de acceptabiliteit van de toepassing bij een terminale ziekte beduidend lager lag (Smits et al., 2021b). Net als bij ouders, blijkt ook voor zorgverleners transparantie een belangrijke factor, waarbij misleiding als onacceptabel wordt gezien. Dit komt overeen met onderzoek bij psychiaters (Raz et al., 2011) en huisartsen (Fent et al., 2011; Fässler et al., 2011).

Ook onder zorgverleners blijkt het misverstand te bestaan dat voor placebo-effecten misleiding vereist is (Chen & Johnson, 2009; Colloca & Howick, 2018; Hull et al., 2013; Smits et al., 2021b). Dit is een belangrijke bevinding gezien de (ethische) mogelijkheden voor toepassing van open-label placebobehandelingen in de praktijk.

Individuele verschillen in effectiviteit van (open-label) placebobehandelingen

Een verscheidenheid aan factoren beïnvloeden de acceptabiliteit. Gezien de relatieve onbekendheid van de effectiviteit van open-label placebobehandelingen, hangt de acceptabiliteit van placebobehandelingen mogelijk deels af van de ideeën die ouders en zorgverleners hebben over de effectiviteit van de behandeling.

Uit onderzoek onder de algemene Nederlandse bevolking is gebleken dat respondenten met hogere scores op dispositionele angst - de relatief stabiele

individuele verschillen in ervaren angst - placebobehandelingen effectiever inschatten dan respondenten met een lagere angstscore (Smits et al., 2021a). Daarnaast schatten respondenten met een hogere score op dispositioneel optimisme - de algemene verwachting dat de toekomst meer goede dan slechte dingen zal brengen - de effectiviteit van placebobehandelingen hoger in dan respondenten met een lagere score (Smits et al., 2021a).

De effectiviteit van (open-label) placebobehandelingen hangt in sterke mate af van verwachtingen. Bij kinderen spelen naast hun eigen verwachtingen, ook de verwachtingen van ouders en zorgverleners een belangrijke rol (Gniß et al., 2020; Weimer et al., 2013). Het *placebo-by-proxy*-effect beschrijft de invloed van verwachtingen van de sociale omgeving (o.a. ouders, zorgverleners, vrienden en media) op het behandelresultaat, bijwerkingen en pijn van het kind (Czerniak et al., 2020; Weimer et al., 2013). Zo kan de sociale omgeving zich al beter voelen bij de gedachte dat het kind een behandeling krijgt, zonder dat de behandeling op zich werkzaam is geweest. Dit kan weer bijdragen aan een positiever behandelresultaat bij het kind (Czerniak et al., 2020; Whalley & Hyland, 2013).

Daarnaast kan het placebo-effect bij het kind beïnvloed worden door de uitstraling, communicatie, overtuigingen, humeur, stress en gedrag van mensen in de sociale omgeving van het kind (Gniß et al., 2020; Guite et al., 2009; Tates & Meeuwesen, 2001; Whalley & Hyland, 2013). Wanneer ouders en hun kind vertrouwen hebben in de effectiviteit van een behandeling leidt dit bij het kind tot stressverlaging en toepassing van actieve(re) coping-strategieën, waarmee de placebo-effecten verhoogd worden (Wager, 2005). Negatievere verwachtingen leiden daarentegen tot angst en inhibitie (Price et al., 2008).

Een belangrijke schakel die een bijdrage levert aan stress- en angstverlaging enerzijds, en anderzijds de verwachtingen stimuleert, is een positieve behandelrelatie tussen zorgverlener en ouder (en kind) (Faria et al., 2014). Zo lijken vertrouwen in de zorgverlener, een positieve behandelrelatie en open communicatie bij te dragen aan een hogere verwachte effectiviteit, wat bijdraagt aan verminderde symptomen en een verbeterd behandelresultaat (Bensing & Verheul, 2010; Colloca & Barsky, 2020).

Hoewel het effect van (open-label) placebobehandelingen vooral bij volwassenen veelvuldig is onderzocht is nog weinig bekend over de acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen bij kinderen en de mogelijke rol van factoren als kennis, persoonlijkheid en relatie met de zorgverlener.

Huidige onderzoek

Gezien de centrale rol die ouders en zorgverleners innemen in de verwachtingen van kinderen, en daarmee het placebo-effect, is de toepassing en de effectiviteit van open-label placebobehandelingen bij kinderen voor een groot deel afhankelijk van ouders en zorgverleners. Om open-label placebobehandelingen te kunnen implementeren in de pediatrische zorg en het placebo-effect te maximaliseren dient onderzoek gedaan te worden.

In dit onderzoek wordt beoogd om inzicht te krijgen in hoe acceptabel ouders en zorgverleners open-label placebobehandelingen vinden in de pediatrische zorg en wat het verwachte effect is op het behandelresultaat van kinderen. Bovendien wordt de acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen bij ouders en zorgverleners vergeleken met het gebruik van placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling. Aangezien de acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van placebobehandelingen deels afhangt van individuele kenmerken wordt ook de rol van ouder en zorgverlener kenmerken onderzocht. In de literatuur bestaan inconsistenties waardoor tevens exploratief wordt onderzocht welke kind- en behandelkenmerken mogelijk een rol spelen bij de gerapporteerde acceptabiliteit en verwachte effectiviteit door ouders en zorgverleners. De onderzoeksvraag luidt: hoe acceptabel en effectief vinden ouders en zorgverleners open-label placebobehandelingen in de pediatrische zorg, in hoeverre verschillen zij hierin en verschilt dit ten opzichte van placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling en wat is de mogelijke rol van ouder/zorgverlener, kind- en behandelkenmerken?

Om antwoord te kunnen geven op de onderzoeksvraag zijn zeven deelvragen met bijbehorende hypotheses opgesteld. Er wordt onderzocht: (1) hoe acceptabel ouders en zorgverleners het gebruik van placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling vinden en of dit verschilt ten opzichte van open-label placebobehandelingen; (2) hoe effectief ouders en zorgverleners verwachten dat placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling zijn en of dit verschilt ten opzichte van het verwachte effect van open-label placebobehandelingen op het behandelresultaat van het kind; (3) hoe acceptabel ouders en zorgverleners open-label placebobehandelingen vinden in de pediatrische zorg en of ze daarin verschillen; (4) hoe effectief ouders en zorgverleners verwachten dat open-label placebobehandelingen zijn op het behandelresultaat van kinderen en of ze daarin

verschillen; (5) wat de mogelijke rol van ouderkenmerken (placebo-kennis, dispositionele angst, dispositioneel optimisme en vertrouwen in de zorgverlener) is op de acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen; (6) wat de mogelijke rol van zorgverlener-kenmerken (placebo-kennis, dispositionele angst en dispositioneel optimisme) is op de acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen; en tot slot (7) welke kind- en behandelkenmerken samenhangen met de acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen bij ouders.

Verwacht wordt dat zowel de acceptabiliteit als de verwachte effectiviteit hoger is voor placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling ten opzichte van open-label placebobehandelingen, waarbij een behandeling zonder werkzame componenten als primaire behandeling geldt. Dit wordt verwacht door de relatieve onbekendheid van open-label placebobehandelingen. Bovendien wordt verwacht dat zowel de acceptabiliteit als de verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen bij zorgverleners hoger is dan bij ouders, doordat zij naar verwachting meer kennis hebben over placebo-effecten. Tevens wordt verwacht dat een hogere mate van placebo-kennis, dispositionele angst en dispositioneel optimisme gepaard gaan met meer acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen bij zowel ouders als zorgverleners, en dat bij ouders meer vertrouwen in de zorgverlener hier ook mee samenhangt. De laatste onderzoeksvraag is exploratief en hypothese-genererend in plaats van -toetsend.

Methode

Design

In dit (online) vragenlijstonderzoek is gebruik gemaakt van een cross-sectioneel onderzoeksdesign. Voor de start van het onderzoek is een niet-WMO verklaring verkregen bij de Commissie Mensgebonden Onderzoek (CMO) Arnhem Nijmegen. Na de verkregen niet-WMO verklaring is het onderzoek goedgekeurd binnen het instituut Psychologie van de Universiteit Leiden door de Commissie Ethiek Psychologie (CEP).

Respondenten

Voorafgaand aan dit onderzoek werd beoogd om 150 tot 250 ouders van een kind tussen de 0 en 18 jaar dat in het afgelopen jaar een ziekenhuisbehandeling heeft ondergaan en 100 tot 200 zorgverleners werkzaam op een pediatrie afdeling van een ziekenhuis te includeren. Er zijn geen formele power-analyses uitgevoerd, echter geeft de hoeveelheid deelnemers voldoende mogelijkheid voor subgroep-analyses.

Om deel te mogen nemen aan het onderzoek moest worden voldaan aan de inclusiecriteria. Voor zowel ouders als zorgverleners gold een minimum leeftijd van 18 jaar. Daarnaast was voldoende kennis en begrip van de Nederlandse taal en toegang tot een computer/tablet met stabiele internetverbinding vereist om de vragenlijsten in te kunnen vullen.

Procedure

Ouders en zorgverleners verbonden aan het Radboudumc Amalia kinderziekenhuis hebben via de mail een uitnodiging tot deelname aan het onderzoek ontvangen. Door het geringe aantal respondenten bij het Radboudumc zijn tevens respondenten geworven via sociale media (LinkedIn, Facebook) en gerichte uitnodigingen aan pediatrie zorgverleners van andere ziekenhuizen. De uitnodiging bevatte een korte toelichting op het onderzoek en een link naar de online beveiligde survey-omgeving Qualtrics. Allereerst verscheen een scherm met informatie over het onderzoek en de toestemmingsverklaring waarin de vrijwilligheid van deelname, de mogelijkheid om op ieder moment te kunnen stoppen en de vertrouwelijkheid van de gegevens beschreven werden. Na instemming met deelname aan het onderzoek startte de vragenlijst.

De vragenlijst bestond voor zowel ouders als zorgverleners uit vier delen. Het eerste deel ging over de demografische en klinische kenmerken en omvatte items over leeftijd, geslacht, opleidingsniveau, afdeling waarop het kind is behandeld/de zorgverlener werkzaam is en de reden en duur van de ziekenhuisbehandeling (ouders). Ten tweede werd de algemene kennis over placebo-effecten van de respondent getoetst. Dit deel startte met een zelfrapportage item over de mate van kennis over placebo-effecten, waarna een placebo kennisquiz bestaande uit zeven items (waar/niet waar) startte. Hierna werden drie vragen gesteld over de algemene acceptabiliteit en de verwachte effectiviteit van placebo-behandelingen bij kinderen.

Het derde deel bestond uit specifiekere vragen over de acceptabiliteit en het verwachte effect van acht verschillende placebo-toepassingen, variërend van Virtual Reality tot open-label placebobehandeling. Voor iedere toepassing volgde een korte inleiding over de toepassing, gevolgd door vragen over: (1) acceptabiliteit, (2) het verwachte effect op (a) angst, (b) pijn of andere symptomen, (c) de ziekenhuiservaring, en (d) positievere behandeluitkomsten van het kind. Bovendien is bij iedere toepassing gevraagd of de respondent denkt dat placebo-effecten een rol spelen bij deze toepassing. Aanvullend zijn bij ouders vragen gesteld over transparantie. Bij zorgverleners is tevens het gebruik van de toepassingen in de dagelijkse praktijk, en het verschil in acceptabiliteit voor diverse kind- en ziektekenmerken uitgevraagd.

Het vierde deel omvatte twee vragenlijsten voor beide groepen: de Generalized Anxiety Disorder-7 (Kroenke et al., 2010) voor de mate van dispositionele angst en de Life Orientation Test-Revised (Scheier et al., 1994) waarmee dispositioneel optimisme werd gemeten. Daarnaast zijn bij ouders nog twee extra vragenlijsten afgenomen: de Wake-Forest Trust in Physician Scale (Bachinger et al., 2009) over het vertrouwen van ouders in de primaire behandelaar van het kind en de Post Hospitalization Behavior Questionnaire (Karling et al., 2006) over gedragsveranderingen van het kind na de ziekenhuisbehandeling. Tot slot volgde een korte debriefing waarin de respondent bedankt werd voor zijn/haar deelname en aanvullende informatie werd gegeven over het doel van het onderzoek. De tijdsduur voor het invullen van de vragenlijsten was ca. 30 minuten. Respondenten konden op ieder gewenst moment de vragenlijst invullen, en konden vroegtijdig stoppen zonder consequenties. Respondenten ontvingen geen beloning voor deelname aan de studie.

Materiaal en meetinstrumenten

Aangezien dit onderzoek onderdeel is van een grotere studie, werd maar een deel van de items uit de vragenlijst gebruikt ter beantwoording van de onderzoeksvraag.

Acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van (open-label) placebo

De acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling werd uitgevraagd met de voor dit onderzoek ontwikkelde items: ‘Hoe acceptabel vindt u behandelingen bij kinderen waarbij gebruik gemaakt wordt van placebo-effecten?’ en ‘Hoe effectief denkt u dat behandelingen bij kinderen zijn waarbij gebruik gemaakt wordt van placebo-effecten?’

De acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen, waarbij een behandeling zonder specifieke werkzame stoffen geldt als primaire behandeling werd uitgevraagd met de vragen: ‘Hoe acceptabel zou u het vinden om een open behandeling zonder actieve elementen in te zetten bij uw kind (ouders)/kinderen (zorgverleners)?’ en ‘Hoe effectief denkt u dat een open behandeling zonder actieve elementen is voor een positiever behandelresultaat van uw kind (ouders)/kinderen (zorgverleners)?’ De vragen werden beantwoord op een 11-punts numerieke beoordelingsschaal (0 = ‘totaal niet’ tot 10 = ‘volledig’).

Placebo-kennis

Kennis over placebo-effecten is getoetst met de verkorte placeboquiz en is gebaseerd op de eerder ontwikkelde 14-item placeboquiz (Smits et al., 2021a). De verkorte quiz bestond uit zeven stellingen over placebo en placebo-effecten op een dichotome schaal (waar/niet waar). Een voorbeeldstelling is: ‘Placebo-effecten komen alleen voor in wetenschappelijk onderzoek’.

Dispositioneel optimisme

De mate van dispositioneel optimisme bij ouders en zorgverleners werd onderzocht met de Life Orientation Test-Revised (LOT-R) (Scheier et al., 1994). Deze vragenlijst bestaat uit tien items op een 5-punts Likert schaal (1 = ‘helemaal niet akkoord’ naar 5 = ‘helemaal akkoord’) en heeft voldoende predictieve en discriminante validiteit (Scheier et al., 1994). Om een totaalscore voor optimisme te berekenen is gebruik gemaakt van de drie specifieke optimisme-items, waarbij een

hogere score stond voor een hogere mate van dispositioneel optimisme. Een voorbeeldstelling is: 'In het algemeen verwacht ik dat mij meer goede dan slechte dingen zullen overkomen'. De interne consistentie was laag voor zowel ouders ($\alpha = 0.58$) als zorgverleners ($\alpha = 0.57$).

Dispositionele angst

Om de dispositionele angst te meten bij ouders en zorgverleners werd gebruik gemaakt van de Nederlands vertaalde Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) (Kroenke et al., 2010; Spitzer et al., 2006). Deze vragenlijst heeft een goede convergente validiteit (Kroenke et al., 2010). De vragenlijst bestaat uit zeven stellingen op een 5-punts Likert schaal (1 = 'helemaal niet' naar 5 = 'bijna elke dag') en richt zich op de tijdsperiode van de afgelopen twee weken. Een voorbeeldstelling is: 'Moeite hebben zich te ontspannen'. De interne consistentie van de vragenlijst was goed voor zowel ouders ($\alpha = 0.85$) als zorgverleners ($\alpha = 0.87$).

Vertrouwen in de zorgverlener

Om het vertrouwen van ouders in de primaire behandelaar van hun kind te meten werd de Nederlands vertaalde Wake Forest Trust in Physician Scale afgenomen (Bachinger et al., 2009). De vragenlijst bestaat uit tien items op een 5-punts Likert schaal (1 = 'helemaal mee oneens' tot 5 = 'helemaal eens') en is specifiek gericht op de behandeling in het ziekenhuis. Een hogere score betekent meer vertrouwen in de zorgverlener. Aangezien deze studie zich specifiek richtte op ouders van kinderen, werden alle items gespecificeerd van 'u' naar 'uw kind'. Een voorbeeldstelling van de vragenlijst is: 'De zorgverlener denkt alleen aan wat het beste is voor uw kind'. De interne consistentie van de vragenlijst was twijfelachtig ($\alpha = 0.63$).

Kind- en behandelkenmerken

Om inzicht te krijgen in een mogelijke samenhang tussen de acceptabiliteit/verwachte effectiviteit en kind- en behandelkenmerken zijn er vragen gesteld aan de ouders over: (1) geslacht van het kind, (2) de leeftijd van het kind tijdens de ziekenhuisbehandeling, (3) hoe lang geleden de behandeling is geweest, (4) of het kind behandeld is voor een chronische aandoening, (5) of het kind eerder een ziekenhuisbehandeling heeft ondergaan, (6) of het kind in het ziekenhuis is opgenomen tijdens de behandeling, en (7) de duur van de ziekenhuisopname.

Statistische analyses

De analyses zijn uitgevoerd met IBM SPSS Statistics (versie 26). Het significantieniveau is voor alle analyses vastgesteld op $\alpha = .05$. Voorafgaand aan de hypothesetoetsing is beschrijvende statistiek gebruikt om inzicht te krijgen in de steekproef. Voor zowel ouders en hun kind als voor zorgverleners zijn beschrijvende statistieken (gemiddelde, standaarddeviatie en range voor continue variabelen; aantal en percentage voor categorische variabelen) opgevraagd voor de in dit onderzoek gemeten concepten. Naast de beschrijvende statistiek werden de groepen ouders en zorgverleners vergeleken op leeftijd, sekse, placebo-kennis, dispositionele angst en dispositioneel optimisme om mogelijke verschillen tussen de groepen te achterhalen. Voor leeftijd (ratio meetniveau), placebo-kennis, dispositionele angst en dispositioneel optimisme (allen interval meetniveau) werd gebruik gemaakt van t-toetsen voor onafhankelijke steekproeven, met als groepsvariabele ouder/zorgverlener (nominaal meetniveau). Om deze toets uit te mogen voeren diende te zijn voldaan aan vier assumpties. De scores moesten onafhankelijk zijn en de afhankelijke variabele op interval of ratio meetniveau, beide zijn vastgelegd in het onderzoeksdesign. Bovendien moest zijn voldaan aan de eis van normaliteit; dit is gecontroleerd met een histogram en de vuistregel dat de waardes van scheefheid en gepiektheid tussen de -1.5 en de 1.5 moesten liggen. Tot slot moest worden voldaan aan de aanname van homogeniteit van de groepsvarianties, wat werd getoetst middels de Levene's toets. Om mogelijke verschillen tussen groepen in sekse te achterhalen is gebruik gemaakt van een Chi-kwadraat toets. Hiervoor golden twee aannames: de steekproef moest random zijn en onafhankelijke waarnemingen bevatten, dit is vastgelegd in het onderzoeksdesign. De tweede aanname was dat 80% van de verwachte frequenties groter moesten zijn dan vijf en geen enkele verwachte frequentie kleiner mocht zijn dan één.

Om te onderzoeken hoe acceptabel ouders en zorgverleners het gebruik van placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling vinden en om te toetsen of ze dit acceptabeler vinden dan open-label placebobehandelingen (hypothese één) werd gebruik gemaakt van een gepaarde t-toets met de acceptabiliteitsscore voor placebobehandelingen (interval meetniveau) en acceptabiliteitsscore voor open-label placebobehandelingen (interval meetniveau). Om de gepaarde t-toets uit te mogen voeren moest voldaan zijn aan drie aannames: de groepen moesten afhankelijk zijn/gepaarde metingen zijn, de variabelen moesten interval/ratio meetniveau hebben,

wat werd vastgelegd in het onderzoeksdesign. Om de aanname van normaliteit te controleren is allereerst de verschillscore berekend, waarna de aanname is gecontroleerd met een histogram en de vuistregel dat de waardes van scheefheid en gepiekttheid binnen de normwaardes van -1.5 en 1.5 diende te liggen.

Om te toetsen hoe effectief ouders en zorgverleners het gebruik van placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling vinden en om te toetsen of de verwachte effectiviteit hoger is dan bij open-label placebobehandelingen (hypothese twee) zijn dezelfde stappen gevolgd als bij hypothese één. In de gepaarde t-toets is de acceptabiliteitscore vervangen voor de verwachte effectiviteitscore van placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling (interval meetniveau) en de verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen (interval meetniveau).

Om te onderzoeken hoe acceptabel ouders en zorgverleners open-label placebobehandelingen in de pediatrie vinden en de verwachting te toetsen dat zorgverleners het gebruik acceptabeler vinden dan ouders (hypothese drie) werd een t-toets voor onafhankelijke steekproeven uitgevoerd. De acceptabiliteitscore voor open-label placebobehandelingen is gebruikt als afhankelijke variabele (interval meetniveau), en ouder/zorgverlener als groepsvariabele (nominaal meetniveau). Om deze toets uit te mogen voeren diende te zijn voldaan aan vier assumpties, welke op dezelfde manier werden gecontroleerd als beschreven bij het toetsen van groepsverschillen.

Om te onderzoeken hoe effectief ouders en zorgverleners het gebruik van open-label placebobehandelingen inschatten op het behandelresultaat van het kind en om de verwachting te toetsen dat de effectiviteit van open-label placebobehandelingen hoger wordt ingeschat door zorgverleners dan door ouders (hypothese vier) werden dezelfde stappen gevolgd als voor hypothese drie. De afhankelijke variabele werd hierbij vervangen door de score op de verwachte effectiviteit van een positiever behandelresultaat van open-label placebobehandelingen (interval meetniveau).

Om te toetsen of meer placebo-kennis, meer dispositionele angst, meer dispositioneel optimisme en meer vertrouwen in de zorgverlener bij ouders samen gaan met een hogere acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen (hypothese vijf) werd twee keer dezelfde stappen doorlopen. Eenmaal voor de acceptabiliteitscore van open-label placebo behandelingen, daarna voor de verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen. Allereerst werd univariaat voor alle vier de schalen (interval meetniveau) de samenhang getoetst met

de afhankelijke variabele (acceptabiliteitsscore/verwachte effectiviteitscore van open-label placebobehandelingen) (interval meetniveau) met behulp van Pearson correlaties. Om Pearson correlaties te mogen berekenen diende te zijn voldaan aan vier assumpties: de variabelen moesten interval of ratio meetniveau zijn, wat is vastgelegd in het onderzoeksdesign. Tevens moest zijn voldaan aan de aanname van normaliteit, wat werd gecontroleerd met een histogram en de vuistregel dat de waardes van scheefheid en gepiekttheid tussen de -1.5 en 1.5 moesten liggen. Bovendien moest worden voldaan aan de aanname van lineariteit, die werd gecontroleerd met een scatterplot. Na het uitvoeren van de Pearson correlaties, werd een multiële regressieanalyse uitgevoerd, waarin de predictoren die univariaat een significante samenhang lieten zien met acceptabiliteitsscore/verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen zijn meegenomen. Hiervoor moest voldaan zijn aan twee aanvullende assumpties; de assumptie van multicollineariteit en homoscedasticiteit. De assumptie van multicollineariteit is gecontroleerd met behulp van de VIF en de Tolerance waardes, waarbij een maximale waarde van 4 gold voor de VIF, en de Tolerance hoger moest zijn dan 0.1. De homoscedasticiteit werd gecontroleerd met behulp van scatterplots.

Om de verwachting te toetsen dat meer placebo-kennis, meer dispositionele angst en meer dispositioneel optimisme samen gaan met een hogere score op de acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen bij zorgverleners (hypothese zes) werden dezelfde stappen doorlopen als voor hypothese vijf. Ook hier is de analyse twee keer uitgevoerd; één keer met de acceptabiliteitsscore (interval meetniveau) als afhankelijke variabele, daarna voor de verwachte effectiviteitscore van open-label placebobehandelingen (interval meetniveau).

Tot slot werd exploratief onderzocht of kind- en behandelkenmerken samenhangen met de acceptabiliteitsscore en verwachte effectiviteitscore van open-label placebobehandelingen volgens ouders (onderzoeksvraag zeven). Ook hier is de analyse tweemaal uitgevoerd, één keer met de acceptabiliteitsscore en één keer met de verwachte effectiviteit. Er werden zeven onafhankelijke variabelen meegenomen in de analyse: geslacht van het kind (nominaal meetniveau), leeftijd van het kind (ratio meetniveau), hoe lang geleden de ziekenhuisbehandeling plaatsgevonden heeft (interval meetniveau), of het kind is behandeld voor een chronische of een acute aandoening (nominaal meetniveau), of het kind een eerdere ziekenhuisbehandeling heeft ondergaan (nominaal meetniveau), of het kind in het ziekenhuis is opgenomen

tijdens de behandeling (nominaal meetniveau) en de duur van de meest recente ziekenhuisbehandeling (ratio meetniveau).

Om dit te onderzoeken werden allereerst univariate analyses uitgevoerd. Om de samenhang te toetsen tussen de acceptabiliteit/verwachte effectiviteit en de vier nominale variabelen werd gebruik gemaakt van t-toetsen voor onafhankelijke steekproeven. De assumpties werden gecontroleerd zoals beschreven bij het toetsen van groepsverschillen. Voor de andere drie variabelen (interval/ratio meetniveau) werd de samenhang met de acceptabiliteitsscore/verwachte effectiviteitscore van open-label placebobehandelingen getoetst middels Pearson correlaties. Vervolgens werden er twee multiële regressieanalyses uitgevoerd met de variabelen die univariaat een significante samenhang lieten zien met acceptabiliteit/verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen als afhankelijke variabele.

Resultaten

De beschreven resultaten zijn onderdeel van een lopend onderzoek op basis van de data van 27-05-2021. Aan dit onderzoek zijn 35 ouders en 98 zorgverleners gestart. Na controle bleek dat 22 ouders en 35 zorgverleners de meerderheid van de vragen niet hadden ingevuld. Bij verdere datacontrole zijn tevens twee ouders en acht zorgverleners verwijderd. Hoewel zij de meerderheid van de vragen hadden ingevuld, ontbraken hun antwoorden op het grootste deel van de relevante vragen voor dit onderzoek. Dit leidde tot een totaal van elf ouders van een kind tussen de 0 en 18 jaar dat in het afgelopen jaar een ziekenhuisbehandeling heeft ondergaan en 55 zorgverleners werkzaam op een pediatrie afdeling van een ziekenhuis.

Door de zeer kleine steekproef ouders ($N = 11$) is er bij ouders naast de significantie ($p \leq .05$) ook gekeken naar de steekproef onafhankelijke effectgrootte, waarbij medium en grote effecten met voorzichtigheid zijn geïnterpreteerd. Cohen's d is gebruikt als effectmaat voor de groepsverschillen (.20 = klein effect, .50 = medium effect, .80 = groot effect) en correlatiecoëfficiënten voor samenhang (.10 = klein effect, .30 = medium effect, .50 = groot effect). In de dataset zijn meerdere uitbijters gevonden (interkwartielafstand > 1.50). Er waren geen concrete aanwijzingen voor fouten of respondenten die niet passend waren bij de steekproef. Na controle bleken de resultaten zonder de uitbijters niet te verschillen, waardoor de uitbijters zijn meegenomen in de resultaten.

Demografische en klinische kenmerken

De groep ouders bestond uit tien moeders en één vader, met een gemiddelde leeftijd van 38 jaar ($SD = 6.93$). De ouders waren voornamelijk hoog opgeleid. Bij zes kinderen was er sprake van een chronische aandoening (55%). Negen kinderen hebben een ziekenhuisopname ondergaan (82%), waarvan de duur varieerde van twee tot dertig dagen ($M = 7.89$, $SD = 9.37$). De demografische en klinische kenmerken van ouders en kind zijn weergegeven in Tabel 1.

De ruime meerderheid van de zorgverleners was vrouw (91%), met een gemiddelde leeftijd van 44 jaar ($SD = 12.52$). De meeste zorgverleners waren artsen ($N = 22$), psychologen ($N = 9$) en verpleegkundigen ($N = 7$). Zesendertig zorgverleners (66%) waren al meer dan acht jaar werkzaam binnen hun huidige functie. Een overzicht van de demografische kenmerken van zorgverleners is

weergegeven in Tabel 2. Ouders en zorgverleners verschilden niet significant van elkaar in leeftijd, geslacht, placebo-kennis, dispositionele angst en dispositioneel optimisme ($p \geq .16$).

Tabel 1. *Demografische- en klinische kenmerken ouders en kind*

	Ouders ($N = 11$)
Geslacht ouder, N (%)	
Man	1 (9%)
Vrouw	10 (91%)
Leeftijd ouder, mean (SD)	
Range	27 – 49
Opleidingsniveau (%)	
Middelbaar beroepsonderwijs	1 (9%)
Hoger beroepsonderwijs	5 (46%)
Universiteit	4 (36%)
PhD	1 (9%)
Geslacht kind, N (%)	
Jongen	6 (55%)
Meisje	5 (46%)
Leeftijd kind, mean (SD)	
Range	0 – 13
Hoelang geleden behandeld, N (%)	
0-4 weken	2 (18%)
1-3 maanden	4 (36%)
4-8 maanden	2 (18%)
8-12 maanden	2 (27%)
Type aandoening, N (%)	
Chronisch	5 (46%)
Acuut	6 (55%)
Ziekenhuisopname, N (%)	
	9 (82%)

Tabel 2. *Demografische kenmerken zorgverleners*

	Zorgverleners ($N = 55$)
Geslacht, N (%)	
Man	5 (9%)
Vrouw	50 (91%)
Leeftijd, mean (SD)	43.53 (12.52)
Range	21 – 65
Functie, N (%)	
Arts	22 (40%)
Psycholoog	9 (16%)
Verpleegkundige	7 (13%)
Fysiotherapeut	4 (7%)
Pedagogisch medewerker	3 (5%)
Doktersassistent	2 (4%)
Arts in opleiding	2 (4%)
Verpleegkundig specialist	1 (2%)
Maatschappelijk werker	1 (2%)
Pijnconsulent	1 (2%)
Paramedicus	1 (2%)
Psycholoog in opleiding	1 (2%)
Pedagogisch medewerker in opleiding	1 (2%)

Acceptabiliteit van placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling

Er werd voldaan aan de aannames voor acceptabiliteit, er zijn bij zorgverleners vier uitbijters gevonden. Bij ouders ($N = 11$) was er geen significant verschil in de acceptabiliteit van placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling van het kind ($M = 6.32$, $SD = 3.03$), ten opzichte van het gebruik van open-label placebobehandelingen, waarbij een behandeling zonder werkzame componenten wordt ingezet als primaire behandeling ($M = 5.67$, $SD = 3.11$), $t(10) = 0.84$, $p = .42$, $d = .25$. Zorgverleners ($N = 55$) vonden het gebruik van placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling significant, in kleine mate acceptabeler ($M = 8.04$, $SD = 1.43$) dan het gebruik van open-label placebobehandelingen ($M = 7.28$, $SD = 2.15$), $t(54) = 2.44$, $p = .02$, $d = .33$, waarmee hypothese één werd verworpen voor ouders en werd aangenomen voor zorgverleners.

Verwachte effectiviteit placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling

Er werd voldaan aan de aannames voor verwachte effectiviteit. Bij zorgverleners is één uitbijter gevonden. Er was bij ouders een middelmatig, maar niet-significant verschil met een hogere verwachte effectiviteit bij het gebruik van placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling ($M = 6.47$, $SD = 2.34$) dan open-label placebobehandelingen ($M = 5.17$, $SD = 2.76$), $p = .12$, $d = .51$. Zorgverleners schatten de effectiviteit van placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling significant hoger in ($M = 7.71$, $SD = 1.23$) dan open-label placebobehandelingen ($M = 6.97$, $SD = 1.97$), $t(54) = 2.84$, $p = .006$, $d = .38$. Op basis van de effectmaat werd hypothese twee met voorzichtigheid aangenomen voor ouders, voor zorgverleners is de hypothese op basis van significantie aangenomen.

Placebo-kennis

Ouders hadden gemiddeld 84% van de items op de placebo quiz correct beantwoord, bij zorgverleners lag dit gemiddelde nog iets hoger (89%). Alle respondenten wisten dat vertrouwen in de arts en behandeling bijdraagt aan placebo-effecten, placebo-effecten niet alleen voorkomen bij alternatieve geneeswijzen en het placebo-effect niet alleen optreedt bij psychische klachten. Op de stelling dat verborgenheid vereist is voor optreden van placebo-effecten werd het slechtst gescoord, 64% van de ouders en 51% van de zorgverleners dachten ten onrechte dat placebo-effecten alleen op kunnen treden als de patiënt niet weet dat hij/zij een placebo pil krijgt.

Acceptabiliteit open-label placebobehandelingen

Respondenten vonden het gebruik van open-label placebobehandelingen gemiddeld gematigd acceptabel ($M = 7.01$, $SD = 2.38$). Bij ouders ($N = 11$) varieerde de acceptabiliteit van open-label placebobehandelingen tussen de 0.10 en 10, waarbij een hogere score stond voor meer acceptatie ($M = 5.67$, $SD = 3.12$). Eén ouder en één zorgverlener vonden het gebruik van open-label placebobehandelingen volledig onacceptabel. Bij zorgverleners ($N = 55$) varieerde de acceptabiliteit van open-label placebobehandelingen tussen 0 en 10 ($M = 7.28$, $SD = 2.15$). Er werd voldaan aan de aannames, er werd één uitbijter gevonden bij zorgverleners. Zorgverleners vonden de toepassing van open-label placebobehandelingen middelmatig sterk en significant

acceptabeler dan ouders, $t(64) = -2.10, p = .04, d = .69$, waarmee hypothese drie werd aangenomen.

Verwachte effectiviteit open-label placebobehandelingen

Respondenten verwachtten een matig positief effect op het behandelresultaat van kinderen ($M = 6.67, SD = 2.20$). Bij ouders ($N = 11$) varieerde de verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen op het behandelresultaat van het kind tussen 0.10 en 9.80, één ouder schatte open-label placebobehandelingen in als totaal niet effectief. Bij zorgverleners ($N = 55$) lag de verwachte effectiviteit tussen 2 en 10. Zes zorgverleners schatten open-label placebobehandelingen in als volledig effectief (11%), terwijl geen van de zorgverleners dit inschatte als totaal niet effectief.

Er werd voldaan aan de aannames, wel zijn twee uitbijters gevonden bij zorgverleners. Zorgverleners schatten het effect van open-label placebobehandelingen op het behandelresultaat van het kind sterk en significant hoger in ($M = 6.97, SD = 1.97$) dan ouders ($M = 5.17, SD = 2.76$), $t(64) = -2.57, p = .01, d = .85$, waarmee hypothese vier werd aangenomen.

Voorspellers acceptabiliteit en verwachte effectiviteit open-label placebobehandelingen bij ouders

Er werd voldaan aan de aannames, behalve aan de aanname van normaliteit bij dispositionele angst (kurtosis = 2.94). Tevens is één uitbijter gevonden op dispositionele angst. Op basis hiervan werd Spearman's rangcorrelatiecoëfficiënt gebruikt is als niet-parametrisch alternatief voor de analyses met dispositionele angst. Bij ouders had een hogere acceptabiliteit van open-label placebobehandelingen een zeer sterke samenhang met een hogere verwachte effectiviteit, $r(10) = .96, p < .001$. Daarnaast hing meer placebo-kennis sterk en significant samen met een hogere acceptabiliteit van open-label placebobehandelingen ($r(10) = .69, p = .02$). Er was een middelmatig, niet-significant verband tussen meer vertrouwen in de zorgverlener en een hogere mate van acceptabiliteit ($r(10) = .34, p = .30$). Bovendien was er een sterke, niet-significante samenhang van meer placebo-kennis ($r(9) = .53, p = .09$) en een hogere mate van dispositioneel optimisme ($r(9) = .37, p = .30$) met een hogere verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen.

Er is geen samenhang gevonden tussen dispositionele angst, dispositioneel optimisme en acceptabiliteit (alle $p \geq .42, r \leq .28$). Tevens is geen samenhang

gevonden tussen dispositionele angst en vertrouwen in de zorgverlener met de verwachte effectiviteit (alle $p \geq .45$, $r \leq .25$). Hiermee werd hypothese 5 gedeeltelijk geaccepteerd.

Voorspellers acceptabiliteit en verwachte effectiviteit open-label placebobehandelingen bij zorgverleners

Er werd voldaan aan de aannames met uitzondering van de aanname van normaliteit voor dispositionele angst (scheefheid = 2.58, gepiektheid = 8.28) en dispositioneel optimisme (gepiektheid = 2.16). Tevens zijn drie uitbijters gevonden bij dispositionele angst en één uitbijter bij dispositioneel optimisme en acceptabiliteit. Hierdoor werd gebruik gemaakt van Spearman's rangcorrelatiecoëfficiënt als niet-parametrisch alternatief voor dispositionele angst en dispositioneel optimisme.

Bij zorgverleners was een sterke correlatie tussen meer acceptabiliteit en een hogere verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen op het behandelresultaat van kinderen ($r(54) = .81$, $p < .001$). Er werden geen significante correlaties gevonden van placebo-kennis, de mate van dispositionele angst en dispositioneel optimisme met de acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen op het behandelresultaat van kinderen (alle p -waarden $\geq .20$). Hypothese zes werd daarmee verworpen.

Kind- en behandelkenmerken als voorspellers van acceptabiliteit en verwachte effectiviteit open-label placebobehandelingen bij ouders

Er werd voldaan aan de aannames, behalve aan de aanname van normaliteit voor de tijdsduur van de behandeling (scheefheid = 2.07, gepiektheid = 4.01). Er waren in totaal vier uitbijters; twee bij de tijdsduur van de behandeling en twee voor leeftijd van het kind. Op basis hiervan werd gebruik gemaakt van Spearman's rangcorrelatiecoëfficiënt als niet-parametrisch alternatief voor de analyses met de tijdsduur van de behandeling.

De acceptabiliteit van ouders voor open-label placebobehandelingen was zeer sterk en significant hoger bij kinderen die voor het eerst een ziekenhuis behandeling ondergingen ($N = 4$, $M = 8.05$, $SD = 1.64$) vergeleken met kinderen die al vaker in het ziekenhuis behandeld zijn ($N = 7$, $M = 4.31$, $SD = 2.99$), $t(9) = -2.28$, $p = .05$, $d = 1.43$. Ouders van kinderen die behandeld zijn voor een acute aandoening ($N = 5$, $M = 6.84$, $SD = 1.88$) rapporteerden een middelmatig, niet-significant hogere

acceptabiliteit voor het gebruik van open-label placebobehandelingen dan ouders van kinderen behandeld voor een chronische aandoening ($N = 6$, $M = 4.70$, $SD = 3.76$), $t(9) = 1.15$, $p = .28$, $d = .70$. Daarnaast was er een niet-significant medium tot groot verband tussen een langere tijd sinds de behandeling heeft plaatsgevonden en meer acceptabiliteit van ouders ($r(10) = .44$, $p = .18$). Een langere tijd sinds de behandeling bleek ook een niet-significante maar sterke samenhang te hebben met de verwachte effectiviteit ($r(10) = .56$, $p = .07$). Bovendien was er een niet-significante middelmatige samenhang tussen een langere tijdsduur van de opname en een hogere verwachte effectiviteit ($r_s(8) = .39$, $p = .30$). De overige analyses waren niet significant (alle $p \geq .07$, $d \leq .46$, $r \leq .18$). Hypothese zeven werd gedeeltelijk aangenomen.

Discussie

Toenemend bewijs wordt geleverd voor de effectiviteit van open-label placebobehandelingen in de pediatrie. Om deze placebo-effecten te kunnen bewerkstelligen in de pediatrie is inzicht in de opinies van ouders en zorgverleners over deze toepassing noodzakelijk. Dit is tot op heden nog onbekend. Het hoofddoel van deze studie was om inzicht te krijgen in (het verschil in) acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van ouders en zorgverleners over de toepassing van open-label placebobehandelingen en placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling in de pediatrie en de mogelijke rol van ouder/zorgverlener, kind- en behandelkenmerken. Allereerst toonde deze studie dat zorgverleners het gebruik van placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling acceptabeler vonden en het effect op het behandelresultaat van het kind hoger inschatten dan bij open-label placebobehandelingen, bij ouders is alleen een indicatie gevonden voor een hogere verwachte effectiviteit. Bovendien vonden zorgverleners het gebruik van open-label placebobehandelingen acceptabeler en schatten zij het effect op het behandelresultaat hoger in dan ouders. Ten derde bleken bij ouders placebo-kennis en de eerste behandeling van het kind gerelateerd aan een hogere acceptabiliteit. Meer vertrouwen in de zorgverlener, een acute aandoening van het kind en een langere tijd sinds de laatste ziekenhuisbehandeling tonen tevens indicaties voor een hogere acceptabiliteit. Aanvullend zijn er indicaties van verbanden tussen meer placebo-kennis, meer dispositioneel optimisme van de ouder, een langere tijd sinds de ziekenhuisbehandeling en een langere duur van de ziekenhuisopname met een hogere verwachte effectiviteit bij ouders. Bij zorgverleners zijn geen significante voorspellers gevonden.

Zorgverleners vonden het gebruik van placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling acceptabeler en schatten het effect hoger in dan voor open-label placebobehandelingen, bij ouders verschilde de acceptabiliteit niet. Mogelijk hebben deze verschillen te maken met een lacune in kennis; hoewel respondenten over het algemeen goed bekend zijn met placebo(-effecten), ziet de meerderheid verborgenheid als een vereiste voor het optreden van deze effecten. Deze bevinding is in overeenstemming met de literatuur (Chen & Johnson, 2009; Colloca & Howick, 2018; Hull et al., 2013; Smits et al., 2021a; Smits et al., 2021b), en leidt er mogelijk toe dat het ontbreken van misleiding gezien het open-label karakter zorgt voor een

lagere verwachte effectiviteit. Mogelijk speelt het gevonden verband tussen acceptabiliteit en de verwachte effectiviteit bij zowel ouders als zorgverleners ook een rol, waarbij respondenten die het verwachte effect lager inschatten ook het gebruik minder acceptabel vinden. Het ontbreken van het effect bij ouders wordt mogelijk veroorzaakt door de zeer kleine steekproef ouders ($N = 11$). Dit vermoeden wordt bekrachtigd op basis van een niet-significante effectmaat bij ouders die een indicatie geeft van een hogere verwachte effectiviteit bij placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling ten opzichte van het gebruik van open-label placebobehandelingen.

Zorgverleners vinden open-label placebobehandelingen in de pediatrische praktijk gemiddeld acceptabeler en schatten het effect op het behandelresultaat van kinderen hoger in dan ouders. Dit verschil heeft er mogelijk mee te maken dat zorgverleners bekender zijn met placebo-effecten. Hoewel zorgverleners in deze studie gemiddeld iets meer placebo-kennis hadden dan ouders, was dit verschil niet significant. Ook had meer dan de helft van de zorgverleners de misvatting dat verborgenheid vereist is voor het optreden van placebo-effecten, waardoor dit de verschillen slechts deels kan verklaren. Mogelijk speelt ook het sterke verband tussen de acceptabiliteit en verwachte effectiviteit bij zowel ouders als zorgverleners een rol. Hoewel dit duidt op een mogelijke onderlinge beïnvloeding, geeft dit onvoldoende inzicht in de verschillen tussen de groepen waarin vermoedelijk verschillende voorspellers een rol spelen.

Bij ouders bleek meer placebo-kennis samen te hangen met een hogere acceptabiliteit en een indicatie voor een hogere verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen. Dit is in overeenstemming met de literatuur, waar respondenten met meer placebo-kennis het gebruik van placebo acceptabeler vinden en het effect gemiddeld hoger inschatten dan respondenten met minder placebo-kennis (Smits et al., 2021a). Hoewel niet-significant werden middelmatig sterke verbanden gevonden tussen meer vertrouwen in de zorgverlener en een hogere acceptabiliteit en tussen meer placebo-kennis, een hogere mate van dispositioneel optimisme en een hogere verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen. De mate van dispositionele angst vertoonde bij ouders geen relevante samenhang met de mate van acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen op het behandelresultaat van het kind. Deze bevindingen zijn deels in overeenstemming met en deels in tegenstelling tot de

literatuur. In een steekproef van de algemene Nederlandse bevolking hingen hogere scores op dispositioneel optimisme en dispositionele angst samen met een hogere verwachte effectiviteit van placebo (Smits et al., 2021a). In het huidige onderzoek lijkt vanuit het gezichtspunt van ouders het dispositioneel optimisme-niveau wel een mogelijke rol te spelen voor open-label placebobehandelingen in de pediatrie, maar er zijn geen aanwijzingen gevonden voor dispositionele angst. Een hogere tevredenheid over de behandelrelatie gaat in de literatuur gepaard met een hogere verwachte effectiviteit van placebo (Bensing & Verheul, 2010; Colloca & Barsky, 2020), wat in dit onderzoek niet voor de verwachte effectiviteit, maar wel voor acceptabiliteit is geïndiceerd. Aanvullend onderzoek met een grotere steekproef is noodzakelijk om te bevestigen dat voor ouders ten aanzien van specifiek open-label placebobehandelingen de behandelrelatie mogelijk vooral een rol speelt in hoe acceptabel ze de behandeling vinden. Als deze verbanden gerepliceerd zouden worden, benadrukken deze bevindingen het belang van het verhogen van placebo-kennis, en in het bijzonder dient voorlichting gericht te worden op open-label placebo door de lacune in kennis hierover. Daarnaast wordt het belang van een goede behandelrelatie tussen zorgverlener en ouder belicht, wat mogelijk meer kansen zou kunnen bieden voor het toepassen van open-label placebobehandelingen in de pediatrische zorg.

Bij zorgverleners zijn geen verbanden gevonden van placebo-kennis, dispositionele angst en dispositioneel optimisme met de acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen. Dit is in tegenstelling tot de literatuur en heeft mogelijk te maken met de relatief kleine steekproef ($N = 55$). Bovendien scoren zorgverleners erg hoog op placebo-kennis, wat mogelijk leidt tot plafondeffecten en ontbrak variantie op bijna de helft van de items van de placeboquiz. Ondanks de hoge scores op placebo-kennis, bleek ook bij zorgverleners een lacune in de kennis wat betreft open-label placebobehandelingen. Dit is in overeenstemming met de literatuur waarin ook bij zorgverleners het misverstand bestaat dat misleiding vereist is voor het optreden van placebo-effecten (Chen & Johnson, 2009; Colloca & Howick, 2018; Hull et al., 2013; Smits et al., 2021b). Dit is een belangrijke bevinding aangezien uit bestaand onderzoek blijkt dat respondenten met meer kennis over placebo-effecten, het effect gemiddeld hoger inschatten dan respondenten met minder kennis (Smits et al., 2021a). Het ontbreken van verbanden in de huidige studie is opvallend aangezien in de studie van Smits et al. (2021a) een

hogere mate van dispositionele angst en meer dispositioneel optimisme gepaard gingen met een hogere verwachte effectiviteit van placebobehandelingen. Deze discrepanties worden mogelijk veroorzaakt door het verschil in de steekproef en de onderzochte concepten; het onderzoek van Smits et al. (2021a) werd uitgevoerd bij de algemene bevolking en ging over placebobehandelingen in algemene zin, terwijl het huidige onderzoek zich specifiek richtte op open-label placebobehandelingen. Dit onderzoek toont geen potentiële voorspellers ten aanzien van open-label placebobehandelingen. De acceptabiliteit en verwachte effectiviteit bij zorgverleners lijken hiermee relatief onafhankelijk van deze individuele zorgverlener-kenmerken en daarmee breder toepasbaar voor zorgverleners.

Uit de exploratieve analyses met kind- en behandelkenmerken bleek de acceptabiliteit gemiddeld hoger bij de eerste behandeling van het kind, ten opzichte van meerdere behandelingen. Dit lijkt in overeenstemming met Faria et al. (2017) waar de meeste ouders het gebruik van placebobehandelingen alleen acceptabel vonden voor een psychologische of ‘kleine’ aandoening. Dit houdt mogelijk verband met het idee dat placebo-effecten werken op een psychologische manier, waardoor het effect voornamelijk voor psychologisch kwetsbaardere mensen hoog wordt ingeschat (Berthelot et al., 2001; Tandjung et al., 2014). Daarnaast zijn er op basis van de effectmaat niet-significante indicaties gevonden voor een hogere acceptabiliteit bij kinderen behandeld voor een acute aandoening ten opzichte van een chronische aandoening en een langere tijd sinds de laatste behandeling. Dit is logisch volgend uit de bevinding dat ouders het gebruik acceptabeler vinden voor de eerste behandeling, wat vermoedelijk vaker voorkomt bij acute aandoeningen, ten opzichte van chronische aandoeningen. Ook dit is in overeenstemming met de literatuur, waarin de specifieke onderliggende aandoening belangrijk lijkt in acceptatie (Berthelot et al., 2001). Bovendien zijn er (niet-significante) indicaties gevonden op basis van de effectmaat dat een langere tijd sinds de laatste behandeling en een langere duur van de ziekenhuisopname samen gaan met een hogere verwachte effectiviteit. Dit is opvallend, gezien de eerdere bevinding dat de acceptabiliteit hoger ligt voor kinderen met een acute aandoening en bij de eerste behandeling. Mogelijk duidt dit op een omslagpunt, of een verschil in acceptabiliteit en verwachte effectiviteit. Meer onderzoek is noodzakelijk naar de oorzaken die deze verschillen onderliggen. Gezien de kleine steekproeven in het onderzoek dienen de bevindingen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd; grootschaliger vervolgonderzoek is belangrijk om de

verbanden te repliceren. Indien de gevonden verbanden gerepliceerd zouden worden is het aan te raden om zorgverleners hierover te informeren en afhankelijk van de redenen het gebruik te stimuleren bij de eerste behandeling van het kind, bij acute aandoeningen en een langere tijdsduur van de ziekenhuisopname.

Sterke punten en beperkingen van het onderzoek

Het huidige onderzoek is een belangrijke aanvulling op de bestaande literatuur. Hoewel steeds meer bekend wordt over open-label placebobehandelingen, is onderzoek over dit onderwerp in de pediatrie nog relatief schaars, terwijl het zeer positieve effecten kan bewerkstelligen met geringe ethische dilemma's. Dit onderzoek biedt een stap in de implementatie van open-label placebobehandelingen in de pediatrie door het verkregen inzicht in de mate van acceptabiliteit en de verwachte effectiviteit op het behandelresultaat van het kind voor zowel ouders als zorgverleners en voorzichtige indicaties van mogelijke voorspellers die gebruikt zouden kunnen worden in screening of educatie.

Dit onderzoek heeft ook beperkingen. Door de kleine steekproefgrootte is de power van het onderzoek, en daarmee de betrouwbaarheid van de resultaten laag. Daarnaast is de interne consistentie van de vragenlijst LOT-R onacceptabel laag, en twijfelachtig voor de Wake Forest Trust in Physician Scale. Bovendien is er een grote variatie in de acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van respondenten, wat het belang van een grotere steekproef nogmaals onderstreept. De steekproef is tevens niet geheel representatief voor de populatie; ouders waren hoog opgeleid en er hebben vrijwel alleen moeders deelgenomen. Bij zorgverleners hebben ook veel meer vrouwen dan mannen deelgenomen en was het merendeel van de zorgverleners meer dan acht jaar werkzaam binnen hun huidige functie, wat de generaliseerbaarheid naar zorgverleners in het algemeen mogelijk verlaagd. De huidige studie heeft hierdoor voornamelijk betrekking op vrouwelijke zorgverleners met een geruime ervaring in de pediatrie praktijk. Tot slot heeft de studie een cross-sectioneel design, waardoor geen causale verbanden kunnen worden getrokken.

Suggesties voor vervolgonderzoek

Hoewel dit onderzoek een belangrijke oriëntatie is op de toepassing van open-label placebobehandelingen in de pediatrie zorg, is vervolgonderzoek noodzakelijk. Allereerst wordt geadviseerd om het onderzoek uit te voeren bij een

grotere steekproef, wat mogelijk bereikt kan worden door meerdere ziekenhuizen te benaderen voor deelname en respondenten te stimuleren tot deelname middels een beloning. Uit het huidige onderzoek blijkt de acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen sterk te variëren. Tevens benadrukt dit onderzoek in overeenstemming met de literatuur de relatieve onbekendheid van open-label placebobehandelingen. Hoewel respondenten goed op de hoogte zijn van placebo-effecten is er een lacune in kennis over de effectiviteit van open-label placebobehandelingen. Terwijl bij ouders meer placebo-kennis samen lijkt te gaan met een hogere mate van acceptabiliteit van deze specifieke placebobehandeling. Dit zijn belangrijke aanknopingspunten voor vervolgonderzoek waarin het voornamelijk relevant zou zijn om een prospectief onderzoek uit te voeren om te onderzoeken in hoeverre meer placebo-kennis leidt tot een toename in de verwachte effectiviteit, en mogelijk ook de acceptabiliteit verhoogt.

In vervolgonderzoek is het bovendien relevant om diepgaander inzicht te verkrijgen in de bezwaren die respondenten ervaren tegenover het gebruik van open-label placebobehandelingen. Mogelijk biedt dit een verklaring voor de verschillen tussen ouders en zorgverleners in de mate van acceptabiliteit en verwachte effectiviteit.

Conclusie

Voor zover bekend is dit de eerste studie die de specifieke vergelijking tussen ouders en zorgverleners maakt in de acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen in de pediatrie. Deze studie biedt nieuwe inzichten en ondanks de hoge placebo-kennis in de groep, benadrukt dit onderzoek de relatieve onbekendheid van open-label placebobehandelingen. Zorgverleners vinden het gebruik van placebo-toepassingen als aanvulling op de reguliere behandeling acceptabeler en effectiever dan het gebruik van open-label placebobehandelingen. Vergeleken met ouders vinden zorgverleners de toepassing van open-label placebobehandelingen acceptabeler en schatten het effect op het behandelresultaat van kinderen hoger in, al varieerde deze opinies sterk in beide groepen. Bij ouders zijn meer placebo-kennis en de eerste behandeling van het kind geïdentificeerd als factoren die samenhangen met een hogere acceptabiliteit van open-label placebobehandelingen. Tevens zijn indicaties van meer vertrouwen in de zorgverlener, behandeling voor een acute aandoening van het kind en een langere tijd

sinds de laatste ziekenhuisbehandeling met een hogere acceptabiliteit bij ouders gevonden. Ook zijn er indicaties gevonden dat meer placebo-kennis, meer dispositioneel optimisme van de ouder, een langere tijd sinds de ziekenhuisbehandeling en een langere duur van de opname verband houden met een hogere verwachte effectiviteit bij ouders. Deze invloeden dienen verder te worden onderzocht in vervolgonderzoek. Dit onderzoek geeft belangrijke aanknopingspunten voor vervolgonderzoek waarbij het onderzoek voornamelijk gerepliceerd dient te worden met grotere steekproeven, aanvullend inzicht in de bezwaren tegenover het gebruik van open-label placebobehandelingen vergaard dient te worden en een prospectief onderzoek naar de invloed van placebo-kennis op de acceptabiliteit en verwachte effectiviteit van open-label placebobehandelingen mogelijk bijdraagt aan verhelderende inzichten. De beschreven indicaties van samenhangende factoren bieden waardevolle inzichten voor de ontwikkeling van informatieprogramma's als stap in de implementatie van open-label placebobehandelingen in de pediatrische praktijk.

Referenties

- Bachinger, S. M., Kolk, A. M. & Smets, E. M. A. (2009). Patients' trust in their physician—Psychometric properties of the Dutch version of the “Wake Forest Physician Trust Scale”. *Patient Education and Counseling*, 76(1), 126-131.
<https://doi.org/10.1016/j.pec.2008.11.020>
- Barsky, A. J., Saintfort, R., Rogers, M. P. & Borus, J. F. (2002). Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA*, 287(5), 622-627.
<https://doi.org/10.1001/jama.287.5.622>
- Benedetti, F. (2008). Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 48(1), 33-60.
<https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094711>
- Benedetti, F., Carlino, E. & Pollo, A. (2011). How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 339-354. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.81>
- Bensing, J. M. & Verheul, W. (2010). The silent healer: The role of communication in placebo effects. *Patient Education and Counseling*, 80(3), 293-299.
<https://doi.org/10.1016/j.pec.2010.05.033>
- Berthelot, J.M., Maugars, Y. Abgrall, M. & Prost, A. (2001). Interindividual variations in beliefs about the placebo effect: a study in 300 rheumatology inpatients and 100 nurses. *Joint Bone Spine*, 68(1), 65-70. [https://doi.org/10.1016/S1297-319X\(00\)00225-6](https://doi.org/10.1016/S1297-319X(00)00225-6)
- Bishop, F. L., Aizlewood, L. & Adams, A. E. M. (2014). When and why placebo-prescribing is acceptable and unacceptable: a focus group study of patients' views. *PLoS One*, 9(7), e101822-e101822. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101822>
- Caldwell, P. H. Y., Butow, P. N. & Craig, J. C. (2003). Parents' attitudes to children's participation in randomized controlled trials. *The Journal of Pediatrics*, 142(5), 554-559. <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.192>
- Carlino, E. & Benedetti, F. (2016). Different contexts, different pains, different experiences. *Neuroscience*, 338(1), 19-26. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.01.053>
- Chen, G.-F. & Johnson, M. H. (2009). Patients' attitudes to the use of placebos: results from a New Zealand survey. *The New Zealand Medical Journal*, 122(1296), 35-46.
- Colloca, L. & Barsky, A. J. (2020). Placebo and nocebo effects. *New England Journal of Medicine*, 382(6), 554-561. <https://doi.org/10.1056/nejmra1907805>
- Colloca, L. & Howick, J. (2018). Placebos without deception: outcomes, mechanisms, and ethics. *International Review of Neurobiology*, 138(1), 219-240.
<https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.01.005>

- Colloca, L., Lopiano, L., Lanotte, M. & Benedetti, F. (2004). Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 3(11), 679-684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00908-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00908-1)
- Colloca, L. & Miller, F. G. (2011). Role of expectations in health. *Current Opinion in Psychiatry*, 24(2), 149-155. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328343803b>
- Czerniak, E., Oberlander, T. F., Weimer, K., Kossowsky, J. & Enck, P. (2020). "Placebo by proxy" and "nocebo by proxy" in children: A review of parents' role in treatment outcomes. *Front Psychiatry*, 11(1), 169-169. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00169>
- Evers, A. W. M., Colloca, L., Blease, C., Annoni, M., Atlas, L. Y., Benedetti, F., Bingel, U., Büchel, C., Carvalho, C., Colagiuri, B., Crum, A. J., Enck, P., Gaab, J., Geers, A.L., Howick, J., Jensen, K. B., Kirsch, I., Meissner, K., ... Kelley, J. M. (2018). Implications of placebo and nocebo effects for clinical practice: Expert consensus. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 87(4), 204-210. <https://doi.org/10.1159/0004903>
- Faria, V. P., Linnman, C. P., Lebel, A. M. D. P. & Borsook, D. M. D. P. (2014). Harnessing the placebo effect in pediatric migraine clinic. *The Journal of Pediatrics*, 165(4), 659-665. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.06.040>
- Faria, V. P., Kossowsky, J. P., Petkov, M. P. B. S., Kaptchuk, T. J. B. S., Kirsch, I. P., Lebel, A. M. D. P. & Borsook, D. M. D. P. (2017). Parental attitudes about placebo use in children. *The Journal of Pediatrics*, 181(210), 272-278. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.018>
- Fent, R., Rosemann, T., Fässler, M., Senn, O. & Huber, C. A. (2011). The use of pure and impure placebo interventions in primary care - a qualitative approach. *BMC Family Practice*, 12(1), 11-11. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-12-11>
- Fässler, M., Gnädinger, M., Rosemann, T. & Biller-Andorno, N. (2011). Placebo interventions in practice: a questionnaire survey on the attitudes of patients and physicians. *British Journal of General Practice*, 61(583), 101-107. <https://doi.org/10.3399/bjgp11X556209>
- Gaab, J., Blease, C., Locher, C. & Gerger, H. (2016). Go open: A plea for transparency in psychotherapy. *Psychology of Consciousness*, 3(2), 175-198. <https://doi.org/10.1037/cns0000063>
- Gniß, S., Kappesser, J. & Hermann, C. (2020). Placebo effect in children: the role of expectation and learning. *Pain*, 161(6), 1191-1201. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001811>
- Guite, J. W., Logan, D. E., McCue, R., Sherry, D. D. & Rose, J. B. (2009). Parental beliefs and worries regarding adolescent chronic pain. *The Clinical Journal of Pain*, 25(3), 223-232. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31818a7467>

- Hull, S. C., Colloca, L., Avins, A., Gordon, N. P., Somkin, C. P., Kaptchuk, T. J. & Miller, F. G. (2013). Patients' attitudes about the use of placebo treatments: telephone survey. *BMJ*, 347(7915), 1-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3757>
- Kaptchuk, T. J., Friedlander, E., Kelley, J. M., Sanchez, M. N., Kokkotou, E., Singer, J. P., Kowalczykowski, M., Miller, F. G., Kirsch, I. & Lembo, A. J. (2010). Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One*, 5(12), e15591-e15591. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015591>
- Karling, M., Stenlund, H. & Hägglöf (2006). Behavioural changes after anaesthesia: Validity and liability of the PostHospitalization Behavior Questionnaire in a Swedish paediatric population. *Acta Paediatrica*, 95,340-346. <https://doi.org/10.1080/08035250500434751>
- Kroenke, K. M. D., Spitzer, R. L. M. D., Williams, J. B. W. D. S. W. & Löwe, B. M. D. P. D. (2010). The patient health questionnaire somatic, anxiety, and depressive Symptom scales: a systematic review. *General Hospital Psychiatry*, 32(4), 345-359. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2010.03.006>
- Meeuwis, S. H. (2020). *Placebo and nocebo effects in itch: from conditioning to psychophysiological effects* [doctoral thesis, Universiteit Leiden]. Leiden Scholarly Publications. <http://hdl.handle.net/1887/92369>
- Price, D. D., Finniss, D. G. & Benedetti, F. (2008). A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annual Review of Psychology*, 59(1), 565-590. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.113006.095941>
- Raz, A., Campbell, N., Guindi, D., Holcroft, C., Dery, C. & Cukier, O. (2011). Placebos in clinical practice: comparing attitudes, beliefs, and patterns of use between academic psychiatrists and nonpsychiatrists. *Canadian Journal of Psychiatry*, 56(4), 198-208.
- Sandler, A. D., Glesne, C. E. & Bodfish, J. W. (2010). Conditioned placebo dose reduction: A new treatment in ADHD? *Journal of developmental and behavioral pediatrics*, 31(5), 369-375. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181e121ed>
- Schaefer, M., Sahin, T. & Berstecher, B. (2018). Why do open-label placebos work? A randomized controlled trial of an open-label placebo induction with and without extended information about the placebo effect in allergic rhinitis. *PLoS One*, 13(3), e0192758-e0192758. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192758>
- Scheier, M. F., Carver, C. S. & Bridges, M. W. (1994). Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): A reevaluation of the Life Orientation Test. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67(6), 1063-1078. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.67.6.1063>
- Smits, R. M., Veldhuijzen, D. S., Olde Hartman, T., Peerdeman, K. J., Van Vliet, L. M., Van Middendorp, H., Rippe, R. C. A., Wulfraat, N. M. & Evers, A. W. M. (2021a).

- Explaining placebo effects in an online survey study: Does 'Pavlov' ring a bell? *PLoS One*, 16(3), e0247103-e0247103 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247103>
- Smits, R., Veldhuijzen, D. S., Van Middendorp, H., Van der Heijden, M. J. E., Van Dijk, M. & Evers, A. W. M (2021b). *Beliefs about placebo use of health care professionals in the Netherlands*. [Manuscript submitted for publication].
- Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W. & Löwe, B. (2006). A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. *JAMA Internal Medicine*, 166(10), 1092-1097. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092>
- Tait, A. R., Voepel-Lewis, T. & Malviya, S. (2004). Factors that influence parents' assessments of the risks and benefits of research involving their children. *Pediatrics*, 113(4), 727-732. <https://doi.org/10.1542/peds.113.4.727>
- Tandjung, R., Tang, H., Fässeler, M., Hubber, C.A., Rosemann, T., Fent, R. & Badertscher, N. (2014). The patient's perspective of placebo use in daily practice: a qualitative study, *Swiss medical Weekly*, 144(129), w13899. <https://doi.org/10.4414/smw.2014.13899>
- Tates, K. & Meeuwesen, L. (2001). Doctor–parent–child communication. A (re)view of the literature. *Social Science & Medicine*, 52(6), 839-851. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(00\)00193-3](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(00)00193-3)
- Vase, L., Amanzio, M. & Price, D. D. (2015a). Nocebo vs. Placebo: The challenges of trial design in analgesia research. *Clinical Pharmacology Therapeutics*, 97(2), 143-150. <https://doi.org/10.1002/cpt.31>
- Vase, L., Vollert, J., Finnerup, N. B., Miao, X., Atkinson, G., Marshall, S., Nemeth, R., Lange, B., Liss, C., Price, D. D., Maier, C., Jensen, T. S. & Segerdahl, M. (2015b). Predictors of the placebo analgesia response in randomized controlled trials of chronic pain: a meta-analysis of the individual data from nine industrially sponsored trials. *Pain*, 156(9), 1795-1802. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000217>
- Wager, T. D. (2005). Expectations and anxiety as mediators of placebo effects in pain. *Pain*, 115(3), 225-226. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2005.03.018>
- Weimer, K., Gulewitsch, M. D., Schlarb, A. A., Schwille-Kiuntke, J., Klosterhalfen, S. & Enck, P. (2013). Placebo effects in children: a review. *Pediatric Research*, 74(1), 96-102. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.66>
- Whalley, B. & Hyland, M. E. (2013). Placebo by proxy: the effect of parents' beliefs on therapy for children's temper tantrums. *Journal of Behavioral Medicine*, 36(4), 341-346. <https://doi.org/10.1007/s10865-012-9429-x>