

Implicazioni dell'effetto placebo nella pratica clinica

Le recenti acquisizioni della letteratura sull'effetto placebo gettano le basi scientifiche per spiegare i fattori psicologici che influenzano l'efficacia dei trattamenti medici. Queste nuove conoscenze ci possono guidare, agendo sul contesto psico-sociale del trattamento e quindi soprattutto sul rapporto medico-paziente, a massimizzare l'efficacia e minimizzare gli effetti collaterali

Andrea Posocco

Medico tirocinante
Vittorio Veneto (TV)

Rosario Falanga

Medico di Medicina Generale
Polcenigo (PN)

L'effetto placebo è un argomento che viene appena sfiorato o totalmente ignorato nel corso di studi di Medicina e Chirurgia. Forse perché, citando il libro "Follie ed inganni della medicina" di SkrabanekeMcCormick: "Uno dei motivi per cui i medici sono portati a sminuirne gli effetti può essere il timore che la loro immagine e il potere che detengono vengono minacciati".

In realtà l'effetto placebo rilancia due temi che dovrebbero essere centrali nella formazione di un medico: lo spirito critico e il rapporto medico-paziente.

Lo spirito critico, inteso come atteggiamento riflessivo di chi non accetta nessuna affermazione senza interrogarsi sulla sua validità, è una delle forze che ha spinto maggiormente al progresso la medicina, conducendo al superamento di erronee e radicate convinzioni presenti per secoli nella comunità scientifica. Tutt'ora l'effetto placebo ci insegna che il cambiamento dei sintomi dopo una certa cura non è necessariamente dovuto alla cura stessa, e quindi non si può definire efficace una cura solo perché i pazienti sono guariti. Inoltre, le recenti acquisizioni su questo fenomeno ci portano a rivalutare uno dei pilastri attuali della ricerca medica: gli studi a doppio cieco controllati dal gruppo placebo. Secondo l'approccio attuale della medicina *evidence-based*, affinché un nuovo trattamento possa

essere utilizzato con criteri scientifici deve essersi dimostrato superiore rispetto a un placebo. Tuttavia, sapendo che l'effetto placebo agisce anche come componente legata al contesto psico-sociale del trattamento "reale" e che esso risente di un numero enorme di variabili, appare importante capire meglio come possano modificarsi l'efficacia del trattamento e l'effetto placebo in una condizione in cieco.

Il rapporto medico-paziente è alla base della professione medica, fin dai tempi di Ippocrate, ma è sotto gli occhi di tutti che, nonostante gli enormi progressi dal punto di vista tecnico, la medicina attuale trascura spesso questo aspetto. Uno studio attento dell'effetto placebo ci fa capire come la figura del medico in sé possa essere un vero e proprio strumento terapeutico che agisce tramite la fiducia e le aspettative acquisite dal paziente. Tutti i medici infatti si confrontano quotidianamente con l'effetto placebo nella pratica clinica e la recente letteratura scientifica conferma la sua enorme rilevanza. È uno strumento terapeutico di grande efficacia, a volte responsabile dei benefici prodotti dall'intervento medico in misura maggiore di farmaci o interventi chirurgici, alla portata di tutti gli operatori sanitari e a "costo zero", con uno spettro d'azione molto ampio, che va dall'analgesia alla malattia di Parkinson. Da un punto di vista più teoretico, niente

come l'effetto placebo appare così legato al rapporto mente-cervello-corpo, a come i processi psicologici possano modificare la neurochimica del sistema nervoso centrale e queste alterazioni susseguenti agire sulla fisiologia di tutto l'organismo.

Il placebo in medicina furono usati consapevolmente a partire dal diciottesimo secolo, e la pratica rimase molto diffusa fino al ventesimo secolo. In realtà, verosimilmente, la gran parte dei successi della medicina antica sono attribuibili all'effetto placebo o alla guarigione spontanea.

A tal proposito Voltaire diceva: "L'arte della medicina consiste nel distrarre il malato mentre la natura lo guarisce".

► Definizione

La parola placebo deriva dal latino "mi piacerà". Classicamente per "placebo" si intende una sostanza o un trattamento inerte. Il termine "effetto placebo" indica il cambiamento che avviene nell'individuo alla somministrazione del placebo, la risposta benefica del soggetto a una sostanza o ad una procedura ritenuta senza alcun effetto terapeutico per la condizione specifica per cui è stata somministrata.

In realtà in queste definizioni c'è un paradosso. Se i placebo sono sostanze o procedure inerti, non possono causare un effetto e, viceversa, se l'effetto è presente, i placebo non sono inerti. Più corretto, allora, è affermare che l'effetto placebo è il cambiamento nelle condizioni del paziente che risulta in seguito al contatto con un determinato contesto psico-sociale, a prescindere dalle proprietà intrinseche del trattamento.

Placebo comunemente utilizzati nella ricerca medica comprendono sostanze farmacologicamente inerti somministrate attraverso qualsiasi mezzo, come pillole, pomate, inalazioni, iniezioni. Alcuni trattamenti fisioterapici privi di evidenza terapeutica, finta agopuntura, finti interventi chirurgici (in cui il paziente viene solo anestetizzato, inciso e poi suturato) possono agire come placebo.

Negli studi clinici a doppio cieco randomizzati e controllati dal braccio placebo, considerati l'attuale gold standard per l'approvazione di nuovi farmaci, l'effetto terapeutico intrinseco (dato ad esempio dalla proprietà chimico-fisiche del farmaco) è calcolato come differenza fra l'effetto nel gruppo dei trattati e quello nel gruppo placebo. La risposta benefica nel gruppo placebo può essere data dal decorso naturale verso la guarigione, da effetti statistici e *bias* metodologici e dall'effetto placebo vero e proprio, dato esclusivamente dal contesto psico-sociale.

In generale, alla risposta benefica che consegue ad un trattamento medico (chiamato "effetto *verum*") concorrono almeno tre differenti forze: l'effetto terapeutico intrinseco (o effetto fisiologico), l'effetto placebo e il decorso naturale della condizione patologica verso la guarigione.

► Elementi del contesto psicosociale

Numerosi studi hanno dimostrato che le caratteristiche del farmaco, la via di somministrazione, i test di laboratorio, la diagnosi e in ultima analisi, il rapporto medico-paziente sono tutti elementi del contesto psicosociale che è alla base dell'ef-

fetto placebo. Quest'ultimo può essere indotto con un'istruzione verbale, ma anche con stimoli visivi, uditivi, olfattivi. Qualsiasi elemento ambientale, dall'ospedale, alle siringhe, al sorriso del medico, sembra poter influenzare l'*outcome*. È importante sottolineare però che l'effetto è bidirezionale e legato al significato del messaggio (volontario o involontario): basta invertire due parole nel corso di un'istruzione verbale per ottenere la risposta opposta.

► L'uso di placebo nella pratica clinica

I due meccanismi biologici attraverso cui si espleta l'effetto placebo sono il condizionamento classico pavloviano, basato sull'apprendimento inconscio attraverso associazione, e le aspettative consapevoli di beneficio del paziente. Oltre a questi due sono stati chiamati in causa le emozioni, il desiderio e la motivazione.

In letteratura sono stati descritti numerosi ambiti clinici in cui l'effetto placebo è attivo. Il più conosciuto è l'analgesia, in cui i responsabili sono i sistemi degli oppioidi e dei cannabinoidi endogeni; è stata stimata un'efficacia pari a circa la metà di quella della morfina e di due punti nella scala visuale analogica. L'effetto placebo è molto rilevante in disturbi psichiatrici come l'ansia e la depressione, in cui può raggiungere quasi l'effetto dei farmaci, tramite l'attivazione delle stesse aree cerebrali che rispondono alla somministrazione degli inibitori del *reuptake* della serotonina e delle benzodiazepine. Un altro campo molto studiato è quello della malattia di Parkinson, in cui il miglioramento dei sintomi dopo

terapie "placebo" avverrebbe grazie all'aumentato rilascio di dopamina, a seguito delle aspettative di beneficio clinico. L'effetto placebo è stato riscontrato essere significativo anche in molti disturbi collegati al sistema immunitario ed endocrino, in cui attraverso il condizionamento inconscio produrrebbe il rilascio di citochine e ormoni (come glucocorticoidi e ormoni della crescita). Infine gli "interventi placebo" posso interagire con il sistema nervoso autonomo, andando ad influenzare il sistema cardiovascolare, respiratorio e gastrointestinale.

Diversi sondaggi sui medici di famiglia europei, hanno fatto emergere che la stragrande maggioranza ha usato almeno una volta nella pratica clinica un placebo. L'uso di "placebo impuri", ossia di terapie che sono efficaci, ma non per l'ambito in cui sono stati utilizzati, come gli antibiotici per le infezioni virali e le vitamine per l'affaticamento, è riferito più frequente rispetto ai "placebo puri". La maggioranza dei medici usa placebo sapendo che possono dare effetti psicologici positivi, ma anche, spesso, solo per assecondare le richieste del paziente ed evitare conflitti, in assenza di indicazioni ad intervenire.

Tuttavia, considerando il placebo come una risposta data dal contesto e non un finto farmaco, le conclusioni etiche sono complesse. Si crea una sorta di paradosso, per il quale, se l'utilizzo di un placebo con l'inganno è sicuramente scorretto, non utilizzare l'effetto del contesto psicosociale per massimizzare l'efficacia terapeutica potrebbe essere a sua volta considerato non etico, visto che diminuisce il beneficio del paziente.

► Conclusioni

La rilevanza dell'effetto placebo ci fa capire quanto il modo di relazionarsi del medico possa essere determinante nel potenziare l'effetto di trattamenti efficaci per il bene del paziente e, al tempo stesso, quanto sia facile far credere efficace un trattamento che in realtà non lo è. Appare importante quindi che il medico sia consapevole del peso di ogni sua parola e ogni suo gesto nei confronti dell'*outcome* del paziente e si ponga come garante contro pratiche non scientifiche.

È molto importante invece cercare di potenziare al massimo l'effetto placebo associato a interventi di comprovata efficacia e legato al contesto psico-sociale.

Recentissime *review* suggeriscono, sulla base di precedenti evidenze scientifiche, alcune strategie per potenziare la componente non intrinseca del trattamento:

- curare al massimo l'empatia nel rapporto medico-paziente;
- creare un ambiente di cura caldo, accogliente e rilassante, riducendo l'ansia del paziente;
- credere nel trattamento e cercare di essere credibili;
- selezionare i pazienti con aspettative negative inadeguate e aumentare le loro aspettative;
- spiegare al paziente il meccanismo di funzionamento e cosa si dovrà aspettare, verificando che abbia capito;
- portare ad esempio altri pazienti che hanno ricevuto benefici dalla stessa terapia;
- creare una specie di rituale attorno alla cura e sfruttare degli stimoli di condizionamento (per

esempio gesti, odore e colore dei medicinali, tempi e luoghi fissi dei cura);

- effettuare le terapie in prima persona;
- usare dosaggi più frequenti;
- evitare il processo di estinzione durante i trattamenti cronici motivando ripetutamente il paziente.

Altri autori suggeriscono, infine, di personalizzare il contesto psico-sociale del trattamento in base al paziente che ci si trova di fronte. Si dovrebbe tener conto per esempio della personalità, delle aspettative, della storia clinica, della vulnerabilità agli effetti collaterali e, in futuro, si potrebbe perfino considerare la variabilità genetica.

Pertanto, seguendo dei semplici accorgimenti che sfruttano i fattori psicologici della risposta del paziente alla terapia, si può davvero fare la differenza nell'*outcome*. Le recenti acquisizioni sull'effetto placebo sono una prova ulteriore dell'importanza del rapporto medico-paziente e della pratica di una medicina che al tempo stesso sia *evidence based* (basata sulle evidenze scientifiche) e *patient centred* (orientata attorno ai bisogni del paziente).

Tutto questo per una buona pratica clinica, che migliora il benessere psicofisico del paziente e al tempo stesso riduce la spesa sanitaria sia a carico del Sistema Sanitario Nazionale che del singolo cittadino.

Sviluppare però una comunicazione efficace tra medico e paziente richiede un'abilità e una specifica formazione non sempre sviluppata a pieno nel percorso degli studi universitari e nella formazione continua.

Bibliografia

- Benedetti F. Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2008; 48: 33-60.
- Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by cb1 cannabinoid receptors. *Nat Med*, 2011; 17: 1228-1230.
- Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci*, 2006; 26: 12014-12022.
- Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, et al. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci*, 2003; 23: 4315-4323.
- Buckalew LW, Coffield KE. An investigation of drug expectancy as a function of capsule color and size and preparation form. *J Clin Psychopharmacol*, 1982; 2: 245-248.
- De la Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, et al. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in parkinson's disease. *Science*, 2001; 293: 1164-1166.
- Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron*, 2008; 59: 195-206.
- Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov*, 2013; 12: 191-204.
- Evans D. Suppression of the acute-phase response as a biological mechanism for the placebo effect. *Med Hypotheses*, 2005; 64: 1-7.
- Ho KH, Hashish I, Salmon P, et al. Reduction of post-operative swelling by a placebo effect. *J Psychosom Res*, 1988; 32: 197-205.
- Hróbjartsson A, Norup M. The use of placebo interventions in medical practice: A national questionnaire survey of danish clinicians. *Eval Health Prof*, 2003; 2: 153-65.
- Jonas WB. Reframing placebo in research and practice. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2011; 366: 1896-1904.
- Kaptchuk TJ, Chen K, Song J. Recent clinical trials of acupuncture in the west: responses from the practitioners. *Chin J Integr Med*, 2010; 16: 197-203.
- Kirsch I. Antidepressants and the placebo response. *Epidemiol Psychiatr Soc*, 2009; 18: 318-322.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the food and drug administration. *PLoS Med*, 2008; 5: e45.
- Koshi Short CA. Placebo theory and its implications for research and clinical practice: a review of the recent literature. *Pain Pract*, 2007; 7: 4-20.
- Leuchter AF, McCracken JT, Hunter AM, et al. Monoamine oxidase a and catechol-o-methyltransferase functional polymorphisms and the placebo response in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2009; 29: 372-377.
- Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*, 1978; 2: 654-657.
- Lipman JJ, Miller BE, Mays KS, et al. Peak b endorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response. *Psychopharmacology (Berl)*, 1990; 102: 112-116.
- Mayberg H. Depression, ii: localization of pathophysiology. *Am J Psychiatry*, 2002; 159: 197-9.
- McRae C, Cherin E, Yamazaki TG, et al. Effects of perceived treatment on quality of life and medical outcomes in a double-blind placebo surgery trial. *Arch Gen Psychiatry*, 2004; 61: 412-420.
- Meissner K. The placebo effect and the autonomic nervous system: evidence for an intimate relationship. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2011; 366: 1808-1817.
- Meissner K, Höfner L, Fässler M, Linde K. Widespread use of pure and impure placebo interventions by gps in germany. *Fam Pract*, 2012; 29: 79-85.
- Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*, 2002; 347: 81-88.
- Pacheco-López G, Engler H, Niemi MB, Schedlowski M. Expectations and associations that heal: Immunomodulatory placebo effects and its neurobiology. *Brain Behav Immun*, 2006; 20: 430-446.
- Petrovic P, Dietrich T, Fransson P, et al. Placebo in emotional processing-induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron*, 2005; 46: 957-969.
- Skrabanek P, McCormack J. *Follie e inganni della medicina*. Marsilio Editore, 2006.
- Sox H, Margulies I, Sox CH. Psychologically mediated effects of diagnostic tests. *Ann Intern Med*, 1981; 95: 680-685.
- Talbot M. The placebo prescription. *New York Times Magazine*, 2000.
- Thomas KB. General practice consultations: is there any point in being positive? *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1987; 294: 1200-1202.
- Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD. The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. an empirical investigation. *Pain*, 2003; 105: 17-25.
- Verne GN, Robinson ME, Vase L, Price DD. Reversal of visceral and cutaneous hyperalgesia by local rectal anesthesia in irritable bowel syndrome (ibs) patients. *Pain*, 2003; 105: 223-230.
- Wager TD, Rilling JK, Smith EE, et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 2004; 303: 1162-1167.
- Wall PD. Pain and the placebo response. *Ciba Found Symp*, 1993; 174: 187-211; 1993.
- Wolf S. Effects of suggestion and conditioning on the action of chemical agents in human subjects; the pharmacology of placebos. *J Clin Invest* 1950; 29: 100-109.