IL PLACEBO, questo sconosciuto

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Luigi Cervo
Psicofarmacologia Sperimentale

3 Marzo 2015 - Uni-A.T.E.Ne.O. “Ivana Torretta”

Il placebo

Il desiderio di usare sostanze curative è uno degli aspetti che distingue l'uomo dagli altri animali

Sir William Osler

medico canadese, uno dei padri della medicina moderna

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Il placebo

Definire che cosa è il *placebo* potrebbe sembrare molto semplice

Prima persona singolare del tempo futuro del verbo latino *placere*
che letteralmente significa *piacerò*

Nella medicina moderna, la "*MEDICINA BASATA SULLE PROVE DI EVIDENZA*",
con il termine *placebo* si identifica:

una qualsiasi sostanza innocua, o un qualsiasi intervento medico non farmacologico, privi di efficacia terapeutica intrinseca

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Placebo - Effetto Placebo - Risposta Placebo

Si può affermare che la storia del *placebo* corrisponde, fino a tempi molto recenti, alla storia della medicina stessa

Infatti, prima di questo secolo, le sostanze utilizzate nella pratica clinica agivano in gran parte grazie al loro effetto suggestivo:
il medico somministrava trattamenti la cui efficacia terapeutica non era scientificamente dimostrata

- ***Placebo puro*, sostanza o forma di trattamento priva di effetto terapeutico intrinseco**

- ***Placebo impuro*, sostanza o forma di trattamento che possiede un effetto terapeutico intrinseco, ma non sulla patologia specifica per la quale è prescritto**

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Il placebo

Il "vero" placebo (puro) è una sostanza inefficace prescritta deliberatamente ad un paziente con l'intento genuino di farlo stare meglio

- **Fenomeno non proprio raro**
- **Eticamente discutibile ma deontologicamente corretto**

Il "falso"placebo (impuro) è una sostanza efficace per alcune malattie ma non per quella per la quale è prescritto (pensiamo agli antibiotici per il raffreddore comune)

Viene prescritto con altri intenti:

- **confusa ignoranza**
- **inconsapevole collusione**
- **"pietosa" bugia di fronte ad impotenza terapeutica**
- **frode per interesse**

Fenomeno frequente ma deontologicamente ed eticamente scorretto

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Il placebo nella Storia

Una antica tavoletta assira (2100 a.C.) elenca 15 rimedi che erano, come tutti i farmaci dell'antichità, sostanze placebo, di origine animale, vegetale, minerale, da ingerire, applicare sulla cute o inalare

Antico Egitto

Il papiro Ebers, che risale al 1500 a.C., comprende 842 rimedi ed elenca 700 sostanze medicamentose

- Sangue di animali (rettili,tartarughe, buoi)
- Ossa umane triturate
- Sterco umano e di animale

Assunte in vario modo, specie negli orifizi del corpo
(Divino Clistere: pratica diffusa da fare tutti i mesi per 3 gg. consecutivi)

Il placebo nella Storia

Antica Grecia

Il centauro Chirone insegnò l'arte del medicare ad Apollo, che trasmise questo sapere al figlio Asclepio

I santuari nei quali si "curavano" i pazienti riportavano sulle colonne d'ingresso la scritta
"*QUI LA MORTE NON PUO' ENTRARE*"

Le "cure" erano soprattutto cure igieniche (bagni, purificazioni) e sonno terapeutico nel tempio su pelli d'animale

Il placebo nella Storia

Ippocrate 460 a.C. circa - 377 a.C.
Nascita della Medicina

- La teoria di Ippocrate sostituì le credenze magiche e religiose della fase precedente

- La natura, senza sapere e conoscenze,
- fa ciò che è necessario per la guarigione

- Le sostanze naturali curano le malattie

Rimedi: Aria fresca, dieta, idromele (acqua e miele), ossimiele (aceto e miele), estratti vegetali, massaggi, idroterapia, purghe e salassi

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Il placebo nella Storia

Galeno (129 - 199 d.C.)
Potere curativo dell'effetto placebo

Il medico guarisce meglio i pazienti quando questi hanno più fiducia nelle sue cure

Comprendere i problemi causati dalla malattia, parlando a lungo con il paziente

Desiderava capire i riferimenti culturali della persona che si era rivolta a lui

GALENO
DELLA NATVRA ET
VERTV DI CIBI
in Italiano.
TRADOTTO DAL GRECO
per Hieronimo Sachetto Medico Bresciano.
Opera ad ogn'uno per conservarsi in sanità vtilissima e necessaria.
Con gratia & priuilegio.

Basi dell'effetto placebo (non specifici)

- **Interazione medico - paziente**
- **Rituale terapeutico**
- **Contesto che circonda il paziente**

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Il placebo nella Storia

Digitalis purpurea

Glicosidi cardioattivi

Salix alba

Acido acetilsalicilico
Aspirina

Papaverum somniferum

Oppio
Morfina

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Il placebo nella Storia

Digitalis purpurea

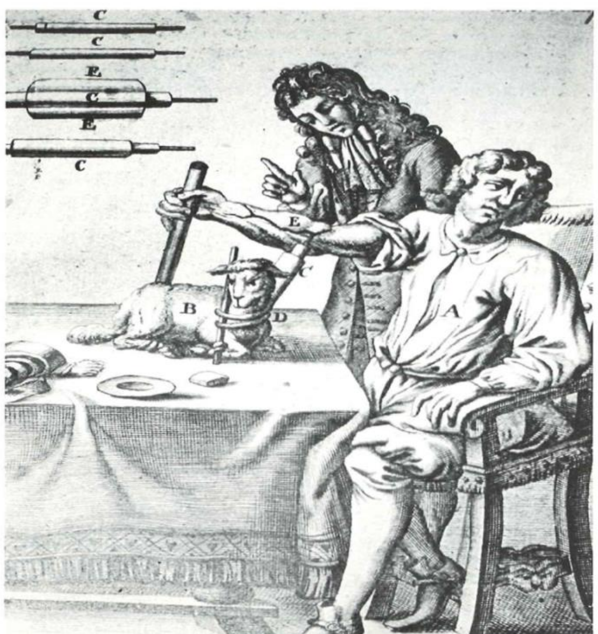
Glicosidi cardioattivi

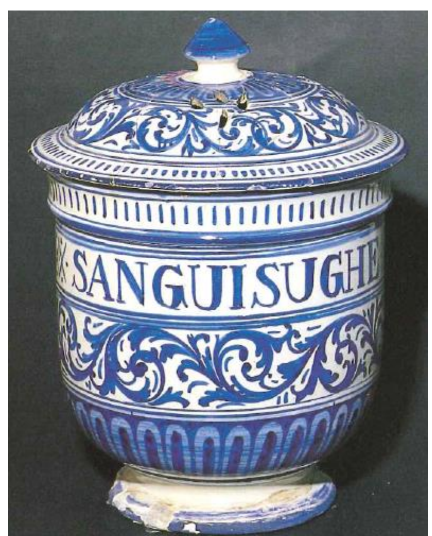
Salix alba

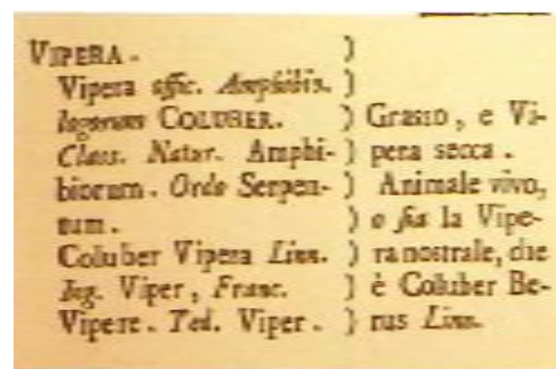
Acido acetilsalicilico
Aspirina

Papaverum somniferum

Oppio
Morfina







VIPERA.)
Vipera offic. Amphibia.)
Iugerum COLUBER.) Grasso, e Vi-
Class. Natur. Amphi-) pera secca.
biorum. Ordo Serpen-) Animale vivo,
tum.) o sia la Vipe-
Coluber Vipera Linn.) ra nostrale, che
Ing. Viper, Franc.) è Coluber Be-
Vipere. Ted. Viper.) rus Linn.

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Evoluzione della Farmacologia: la verifica dell'efficacia dei farmaci

I primi Studi Clinici Controllati

Nel 1545 Ambroise Parè, chirurgo francese, valuta la capacità delle cipolle di guarire le ferite e le scottature avvolgendo con esse alcune ferite, lasciandone scoperte altre e altre ancora trattandole con rimedi più tradizionali

Nel 1753 James Lind, un chirurgo navale scozzese, sceglie 12 marinai con lo scorbuto, il più simili possibile fra di loro, e confronta 6 trattamenti diversi per la malattia

I due marinai che ricevettero aranci e limoni guarirono più velocemente degli altri

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Medicina Basata sulle Evidenze: LA STORIA

Pierre-Charles-Alexandre Louis (1787–1872).

Pierre Charles Alexandre Louis nel 1830

... i medici, piuttosto che affidarsi esclusivamente all'esperienza individuale, dovrebbero operare in base alle ampie serie di evidenze sperimentali che forniscono i reali effetti di un trattamento su di una patologia (effetto qualitativo) anche in termini numerici (effetto quantitativo)

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

1948: spartiacque per gli studi clinici controllati
(da un editoriale del BMJ, 1998)

Costituzione dello "Streptomycin in Tuberculosis Trial Committee" in Inghilterra

Studio della streptomicina sulla tubercolosi polmonare in 107 pazienti
- **55 trattati con streptomicina e riposo a letto (Gruppo S)**
- **52 solo con il riposo a letto (Gruppo C)**

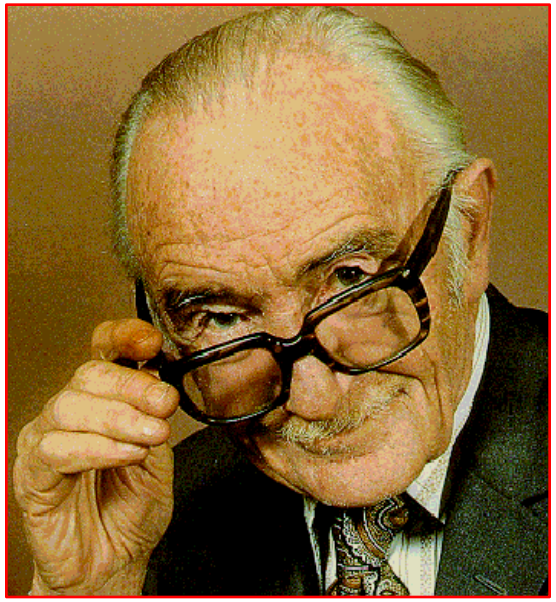
Caratteristiche dello studio:
- **Tubercolosi polmonare acuta progressiva bilaterale**
- **Età compresa fra 15 e 25 anni (in seguito 30)**
- **Randomizzazione nell'assegnazione ai gruppi**
- **Analisi dei risultati dopo 6 mesi**

Risultati: pazienti morti
- **4 pazienti su 55 del gruppo S (7,3%)**
- **14 pazienti su 52 del gruppo C (26,9%)**

Il risultato è statisticamente significativo e la probabilità che sia dovuto al caso è inferiore a 1 su 100

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Medicina Basata sulle Evidenze: LA STORIA



Archibald Cochrane nel 1972 afferma

"E' causa di grande preoccupazione constatare che la professione medica non abbia saputo organizzare un sistema in grado di rendere disponibili e costantemente aggiornate delle revisioni critiche sugli effetti dell'assistenza sanitaria"

Data la limitatezza delle risorse è necessario rendere disponibili a tutti pazienti solo gli interventi sanitari di documentata efficacia

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Medicina Basata sulle Evidenze: LA STORIA

David Sacket, 1996

"Le decisioni del medico risultano dall'integrazione tra la sua esperienza e l'utilizzo coscienzioso, esplicito e giudizioso delle migliori evidenze scientifiche disponibili moderate dalle preferenze del paziente, relativamente all'accuratezza dei test diagnostici, alla potenza dei fattori prognostici, all'efficacia e sicurezza dei trattamenti preventivi, terapeutici e riabilitativi"

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Placebo - Effetto Placebo - Risposta Placebo

L'introduzione degli studi clinici controllati ha quindi reso possibile la scoperta di molecole con profilo farmacologico specifico, dotando i medici di agenti terapeutici efficaci

Se fino all'800 il medico che prescriveva "una pillola di zucchero" non sapeva che cosa stesse facendo, oggi un clinico informato dovrebbe sapere che sta somministrando *una sostanza innocua priva di efficacia terapeutica intrinseca (placebo puro)*

Se fino all'800 il medico che prescriveva "un antibiotico per il raffreddore comune" non sapeva che cosa stesse facendo, oggi un clinico informato dovrebbe sapere che sta somministrando *una sostanza che possiede un effetto terapeutico intrinseco, ma non sulla patologia specifica per la quale lo sta prescrivendo* (placebo impuro)

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Il placebo

Il *placebo* è a tutti gli effetti un'imitazione, una falsa copia di un trattamento farmacologico specifico

FARMACO

Contiene principio attivo

PLACEBO

Non contiene principio attivo

Identico nel suo aspetto esteriore, nella sua formulazione
ma
diverso in quanto senza principio attivo,
quindi diverso nelle sue proprietà intrinseche

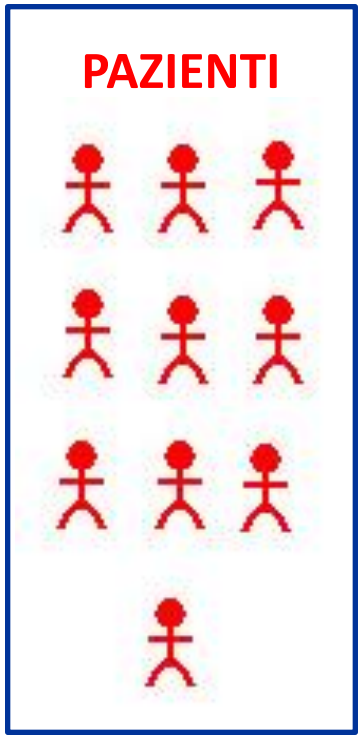
ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Il placebo

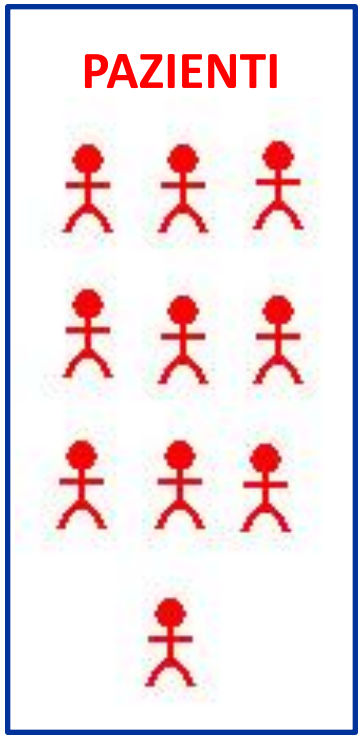
Queste due importanti caratteristiche (identico ma senza principio attivo) rendono il *placebo* un importante strumento metodologico negli studi sperimentali che intendono valutare l'efficacia, e/o la sicurezza, di un nuovo trattamento terapeutico

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

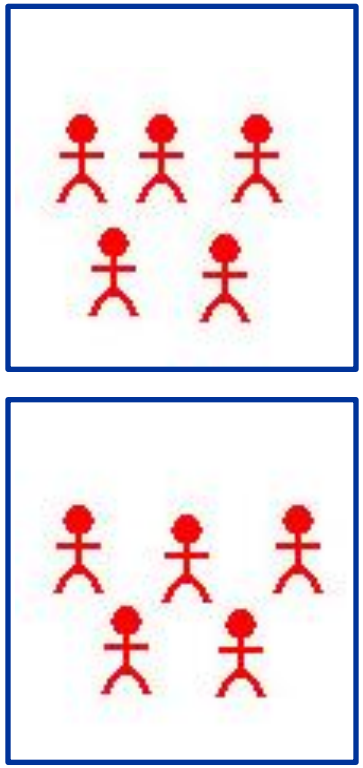
Studi Controllati Randomizzati - Randomised Clinical Trial - RCT)



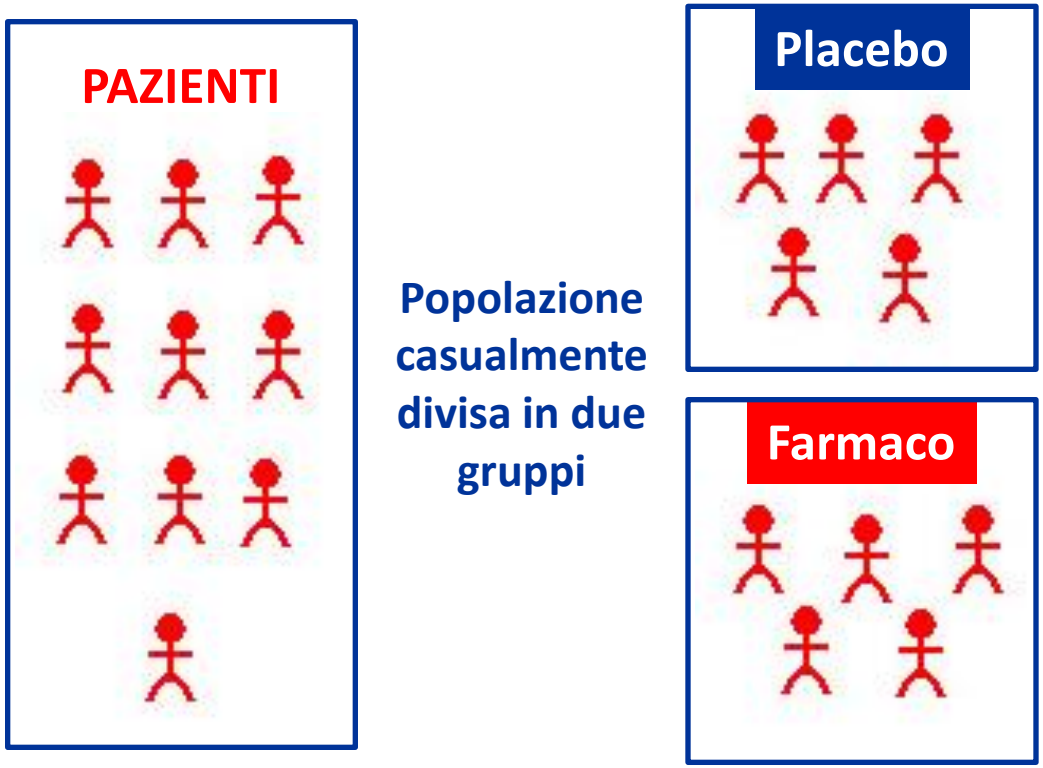
Studi Controllati Randomizzati - Randomised Clinical Trial - RCT)



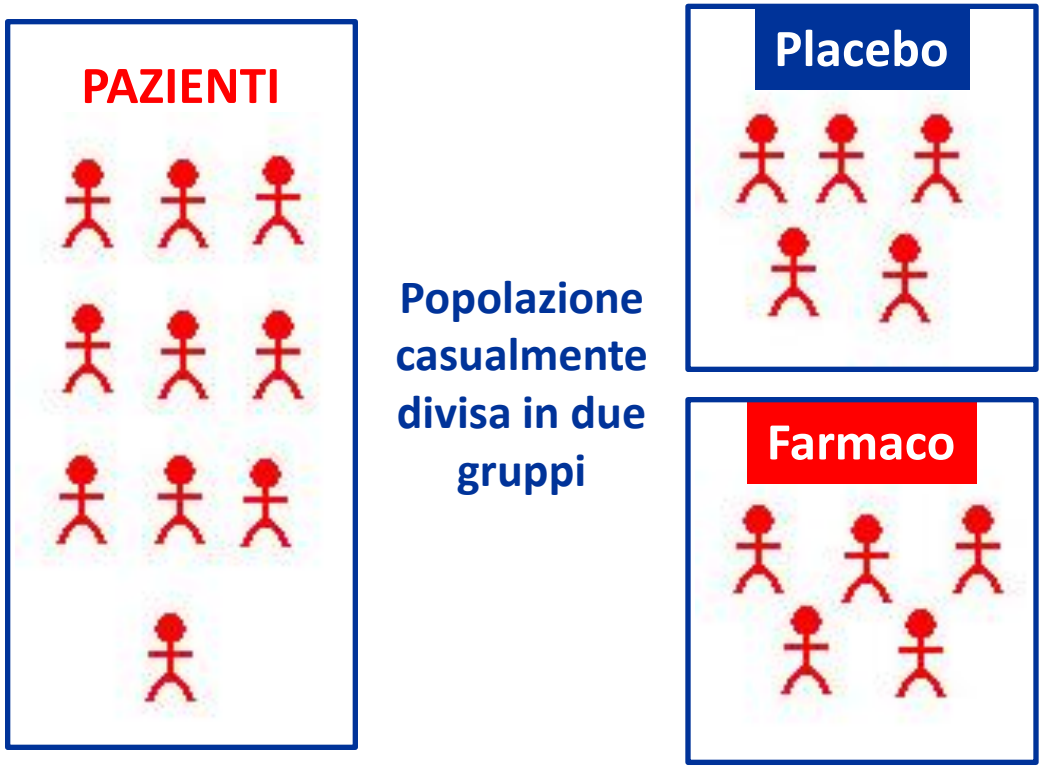
Popolazione casualmente divisa in due gruppi



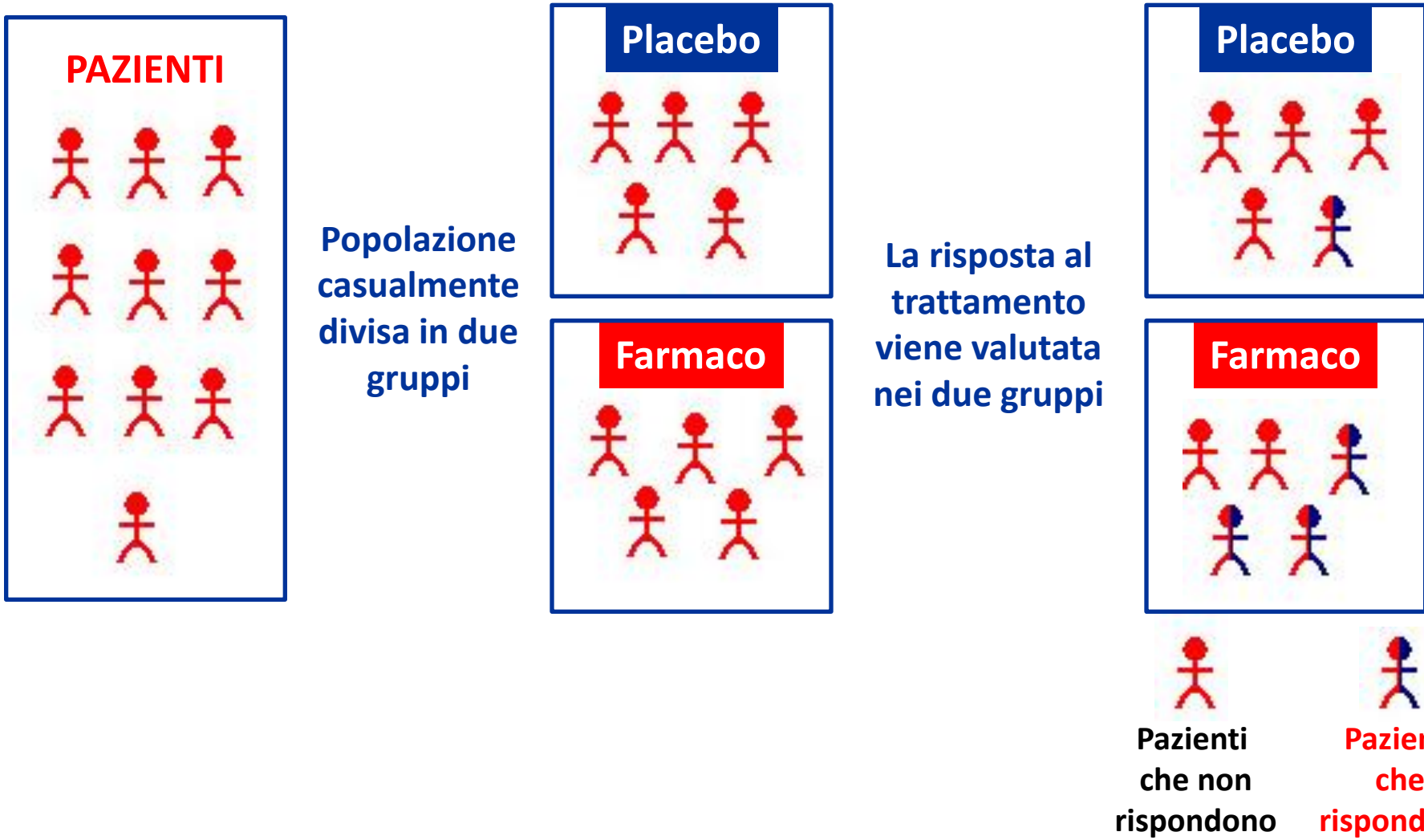
Studi Controllati Randomizzati - Randomised Clinical Trial - RCT)



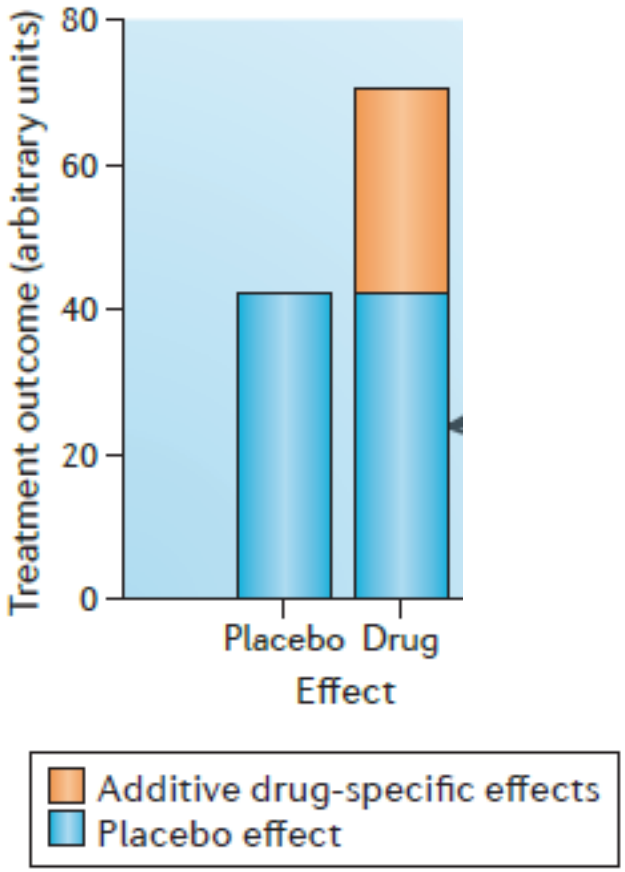
Studi Controllati Randomizzati - Randomised Clinical Trial - RCT)



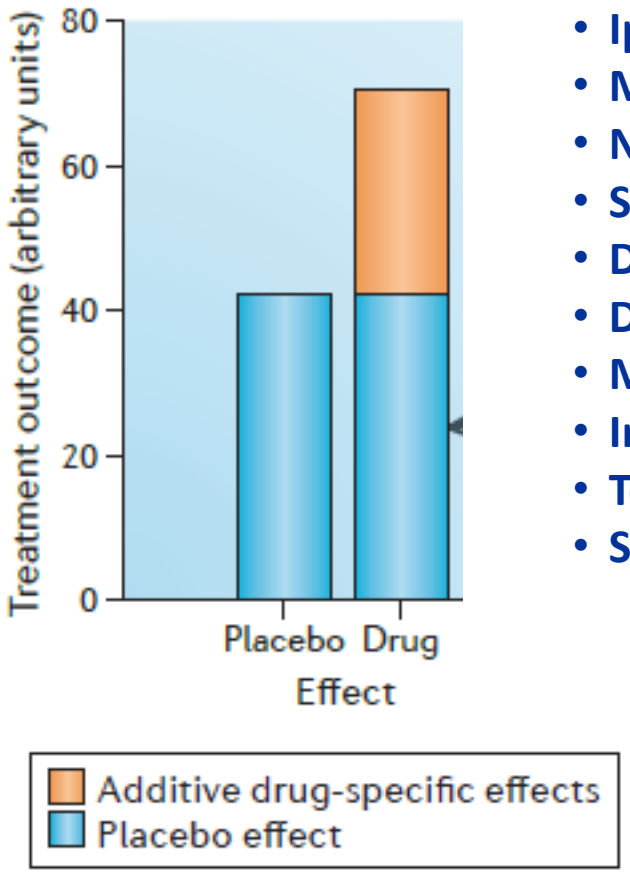
Studi Controllati Randomizzati - Randomised Clinical Trial - RCT)



Effetti Terapeutici del Placebo in Studi Clinici Randomizzati



Effetti Terapeutici del Placebo in Studi Clinici Randomizzati



Sistema Nervoso Autonomo

- Ipertensione
- Mal di Mare
- Nausea
- Stress
- Dolore Cardiaco
- Dolore post-operatorio
- Mal di Testa
- Insonnia
- Tosse
- Stati di Eccitazione

Sistema Nervoso Centrale

- Depressione
- Ansia
- Dolore

Sistema Immunitario

- Raffreddore comune
- Febbre
- Asma
- Artrite Reumatoide
- Verruche
- Eruzioni Cutanee

Sistema Endocrino

- Diabete/Iperglicemia
- Ulcera
- Secrezione Gastrica
- Coliti
- Dolori Mestruali

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Placebo - Effetto Placebo - Risposta Placebo

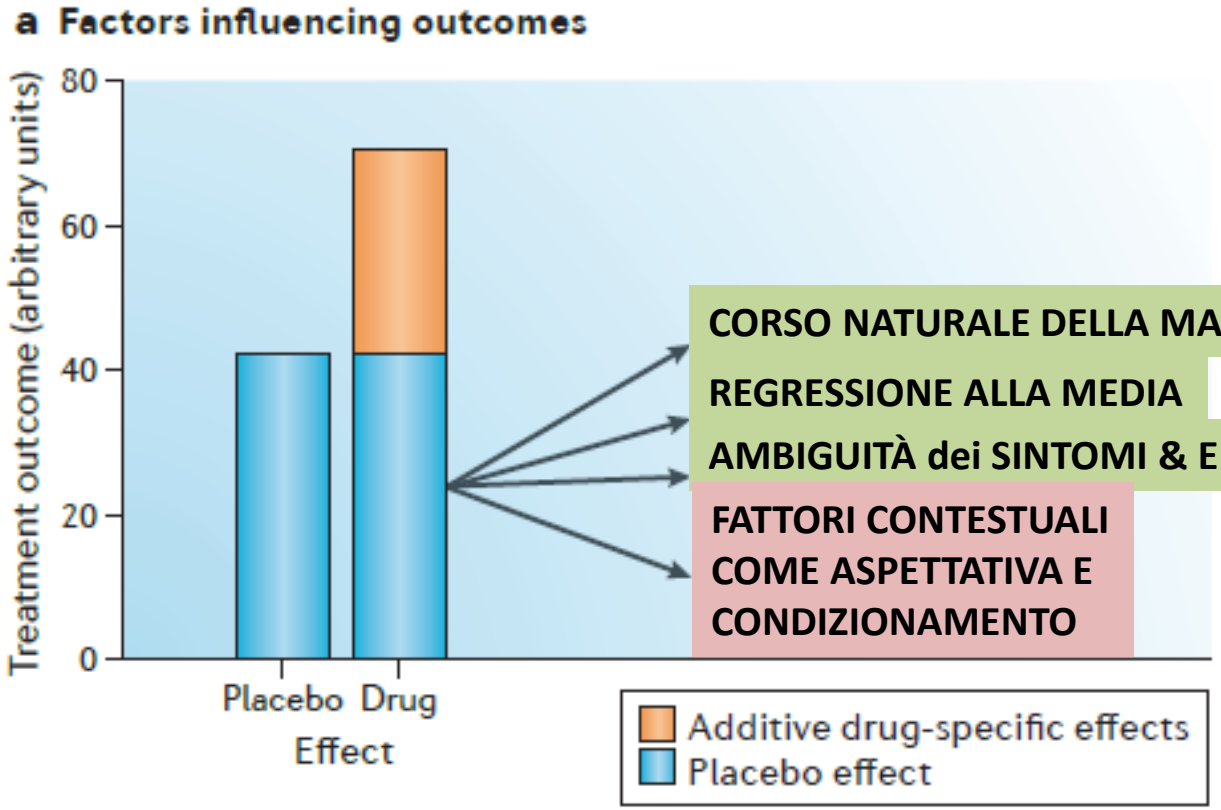
Tuttavia, secondo le ultime revisioni critiche una non corretta interpretazione del rapporto causa-effetto avrebbe indotto molti medici e sperimentatori a interpretare in modo non corretto le conseguenze della somministrazione del *placebo*

Infatti, la maggior parte dei medici e degli sperimentatori considerava come *effetto placebo* qualsiasi miglioramento osservato nei pazienti, senza tenere presente che un complesso insieme di fenomeni, sottostimati o addirittura ignorati, avrebbe potuto facilmente causare i miglioramenti clinici osservati

Se in uno studio clinico controllato il gruppo di pazienti trattato con *placebo* presenta un miglioramento, non necessariamente significa che il beneficio osservato sia dovuto al trattamento loro somministrato

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Fattori che possono contribuire all'effetto placebo



CORSO NATURALE DELLA MALATTIA

REGRESSIONE ALLA MEDIA

AMBIGUITÀ dei SINTOMI & EFFETTO HAWTHORNE

FATTORI CONTESTUALI COME ASPETTATIVA E CONDIZIONAMENTO

Effetto placebo e Remissione Spontanea

Innanzitutto, la causa del miglioramento dopo trattamento con *placebo* potrebbe risiedere in una *spontanea remissione* dei sintomi o della malattia

La maggior parte delle malattie croniche è caratterizzata da una fluttuazione spontanea nell'intensità dei sintomi, conosciuta come storia naturale della malattia

Se la somministrazione del *placebo* avviene nel momento in cui la malattia o la sintomatologia stanno diminuendo, si potrebbe erroneamente ascrivere il miglioramento osservato all'*effetto placebo*

Bisognerebbe prevedere un gruppo di pazienti a cui non viene somministrato alcun trattamento – MA QUESTO NON E' ETICAMENTE ACCETTABILE

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association
Principi etici per la ricerca biomedica che coinvolge gli esseri umani

Uso del placebo

I benefici, i rischi, gli oneri e l'efficacia di un nuovo intervento sanitario devono essere sperimentati rispetto al/ai migliore/i trattamento/i di provata efficacia

L'uso del placebo, o del non intervento, è accettabile quando:

- **Non esistono trattamenti di provata efficacia**
  oppure
- **Per ragioni metodologiche convincenti e scientificamente valide l'uso del placebo, o del non intervento o di un intervento meno efficace del miglior trattamento disponibile, è necessario per valutare l'efficacia o la sicurezza di un trattamento, senza esporre i pazienti a rischi aggiuntivi di danni seri o irreversibili, per non aver ricevuto il miglior trattamento di provata efficacia**

E' indispensabile una estrema cautela per evitare un uso improprio del placebo

WMA

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Effetto placebo e Regressione Verso la Media

Un altro fenomeno che può essere spesso scambiato con un *effetto placebo* è la cosiddetta *regressione verso la media*

Si tratta di un fenomeno statistico complesso, per il quale vi sarebbe una tendenza dei valori osservati come estremi alla prima valutazione di un paziente di rientrare nell'intorno del valore medio determinato nelle successive valutazioni

In pratica, alcuni pazienti inclusi nella sperimentazione potrebbero presentare all'inizio dello studio clinico parametri fisiologici estremi (come ad esempio un alto livello di glucosio nel sangue) che tendono a ridursi ad una seconda misurazione

Questo fenomeno può essere controllato utilizzando appropriati criteri di inclusione dei pazienti nel studio clinico oltre ad utilizzare analisi statistiche appropriate

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Effetto placebo e Ambiguità dei Sintomi

Una terza fonte di confusione è rappresentata dall'ambiguità dei sintomi presi in esame, cosa che talvolta rende difficile stabilire con certezza se il trattamento con *placebo* li abbia effettivamente modificati

Tale ambiguità può generare i cosiddetti *falsi positivi*, ovvero può indurre il paziente a dichiarare che un sintomo è un po' diminuito, anche se in effetti non è cambiato per nulla

Si ritiene che l'ambiguità di molti sintomi presi in esame possa indurre molti pazienti a subire l'influenza di fattori diversi dal reale beneficio avvertito

Per esempio, è esperienza comune fra i medici che valutano l'efficacia di una terapia accorgersi che spesso i pazienti hanno la tendenza a compiacere gli sperimentatori magari esagerando un miglioramento, spesso inesistente

Effetto placebo e Effetto Hawthorne

Studi presso la Western Electric (1924-1933)

Come aumentare la produttività attraverso modifiche dell'ambiente di lavoro (*illuminazione, musica sottofondo, lunghezza tempi di lavoro, etc.*)

A prescindere dalle specifiche modificazioni si osservava sempre un aumento della produttività

La semplice consapevolezza di prendere parte ad uno studio modificava il comportamento dei lavoratori

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Effetto placebo e Studi Clinici Randomizzati in doppio cieco

Tutte queste influenze psicologiche e l'ambiguità nella percezione di particolari sintomi possono essere controllate

Per esempio, le influenze psicologiche possono essere eliminate con uno *studio in doppio cieco*, in cui né i pazienti né gli sperimentatori sanno cosa viene somministrato

L'ambiguità della percezione di un sintomo può essere eliminata mediante la misurazione di parametri poco influenzati da fattori psicologici

In conclusione, l'ambiguità della percezione di un sintomo o il compiacere lo sperimentatore non hanno nulla a che fare con il vero *effetto placebo*

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Studi Controllati Randomizzati - Randomised Clinical Trial - RCT)

Cieco e Doppio Cieco

E' importante nascondere al paziente (cieco) o ad entrambi (doppio cieco) la conoscenza del trattamento allocato

PERCHE'

il paziente potrebbe essere influenzato dal sapere quale trattamento ha ricevuto

… anche i medici potrebbero valutare diversamente la condizione del paziente, sapendo quale trattamento ha ricevuto …

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Il placebo

E' quindi importante, nella descrizione dei risultati registrati in un gruppo di soggetti a cui è stato somministrato *placebo*, parlare di "miglioramento ottenuto a seguito della somministrazione di *placebo*" piuttosto che ascrivere, forse troppo semplicisticamente e frettolosamente, i miglioramenti osservati all'*effetto placebo*

Se ne deduce che con opportuni metodi statistici e un corretto disegno sperimentale, si dovrebbero identificare ed escludere remissioni spontanee, fenomeni statistici, ambiguità dei sintomi, compiacimenti e simpatie del paziente nei confronti dello sperimentatore e così isolare la componente psicologica vera e reale, quella responsabile del vero effetto o *risposta placebo*

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Effetti Terapeutici del Placebo in Studi Clinici Randomizzati

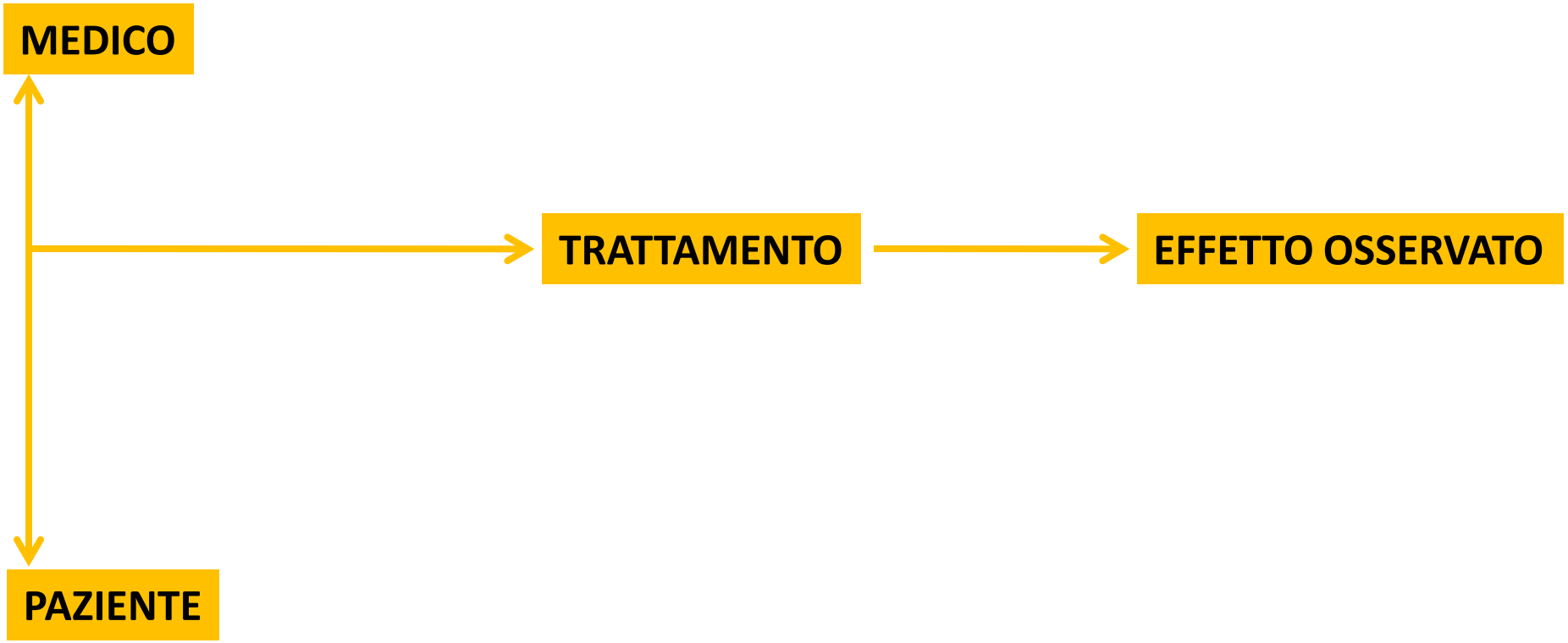
L'*effetto placebo* è modesto e altamente variabile

E' di breve durata e si annullerebbe sia con l'aumentare della numerosità dei pazienti arruolati nello studio clinico sia considerando misure di attività terapeutica il più possibile oggettive, indipendenti cioè dal paziente e dallo sperimentatore

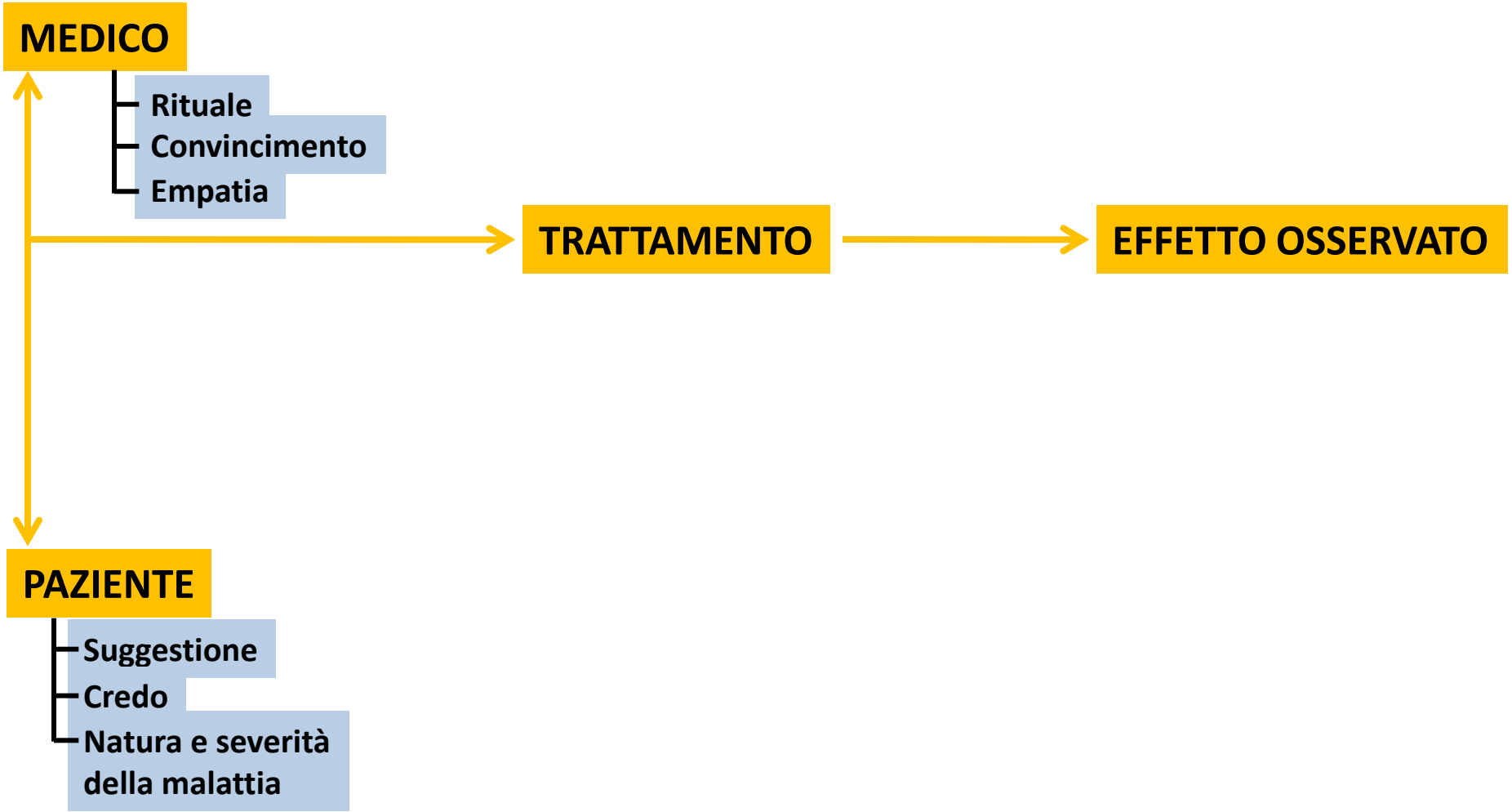
Ma ciò che è più importante e che
mancano ricerche conclusive che stabiliscano un effetto placebo in pazienti consapevoli che il rimedio loro somministrato non contiene alcun principio attivo (*placebo puro*) o sia privo di valore terapeutico per il disturbo da trattare (*placebo impuro*)

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Placebo - Effetto Placebo - Risposta Placebo

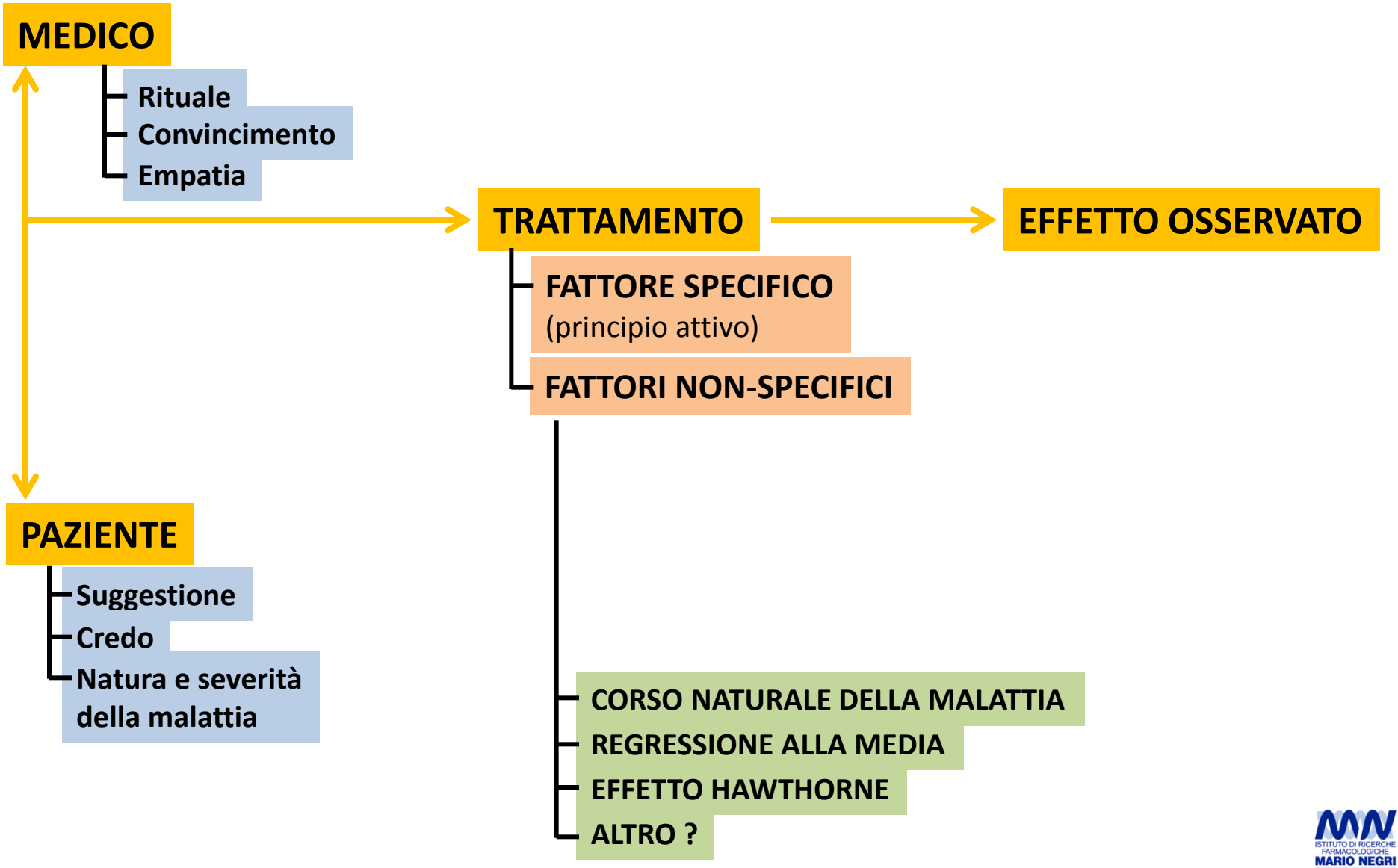


Placebo - Effetto Placebo - Risposta Placebo

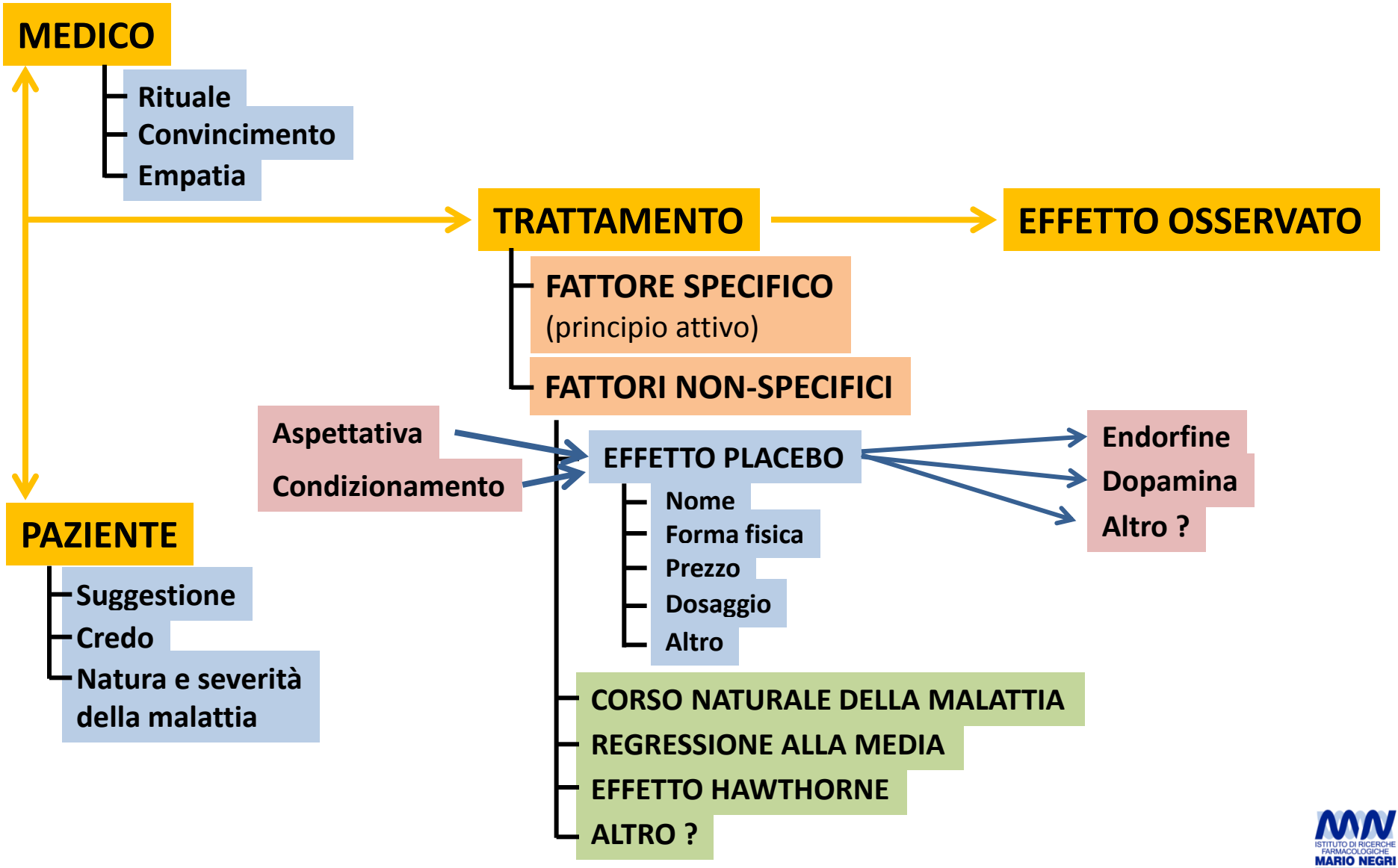


ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Placebo - Effetto Placebo - Risposta Placebo



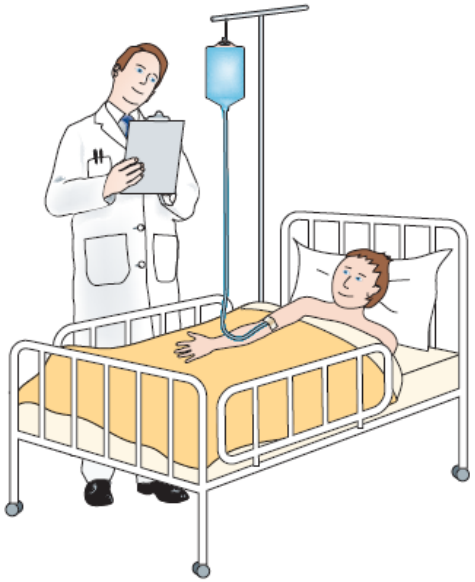
Placebo - Effetto Placebo - Risposta Placebo



Effetto placebo - Ruolo dei fattori cognitivi - Aspettativa

Applicazione visibile

Farmaco somministrato dal medico



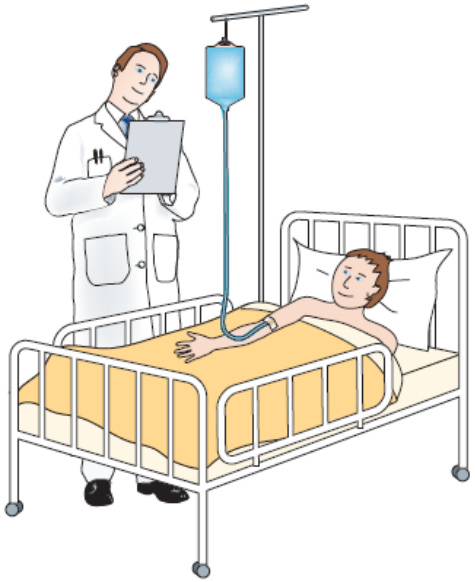
Modificata da *Enck et al:, 2013*

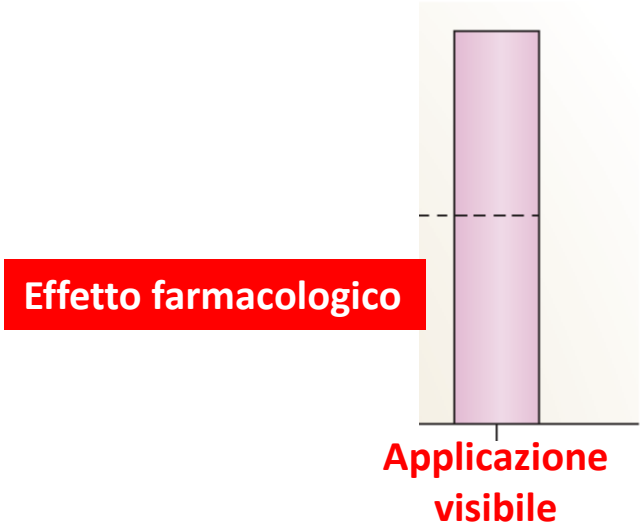
ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Effetto placebo - Ruolo dei fattori cognitivi - Aspettativa

Applicazione visibile

Farmaco somministrato dal medico

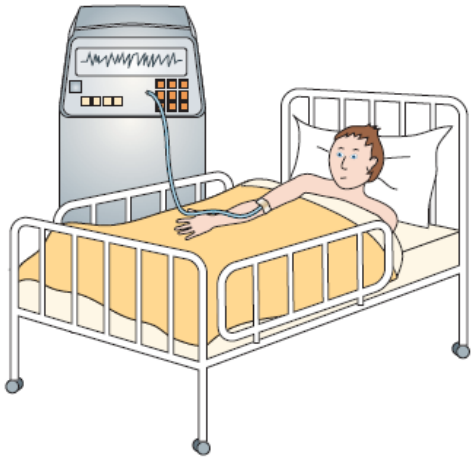




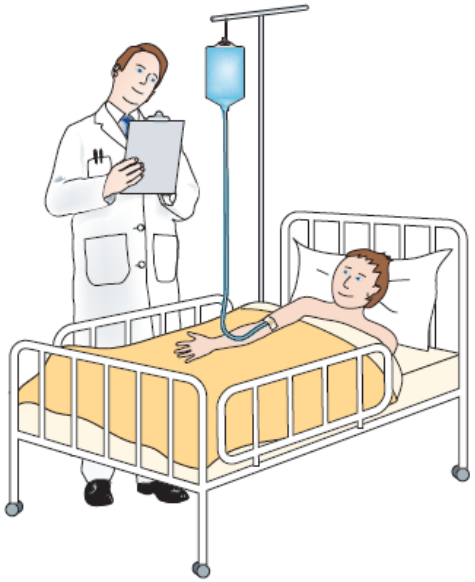
Modificata da *Enck et al:, 2013*

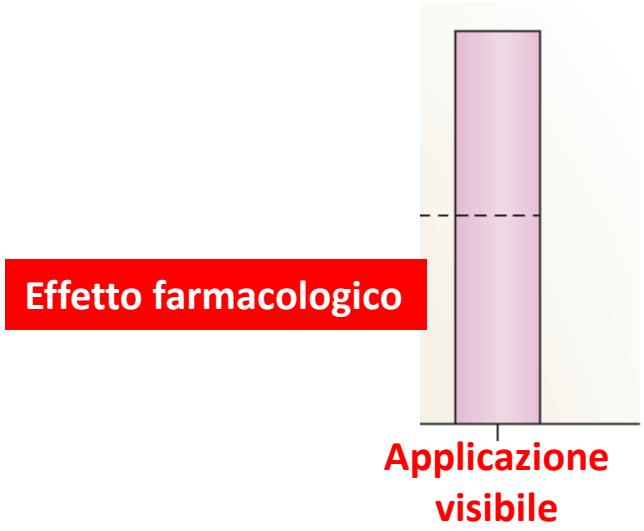
Effetto placebo - Ruolo dei fattori cognitivi - Aspettativa

Applicazione nascosta
Farmaco somministrato all'insaputa del paziente



Applicazione visibile
Farmaco somministrato dal medico



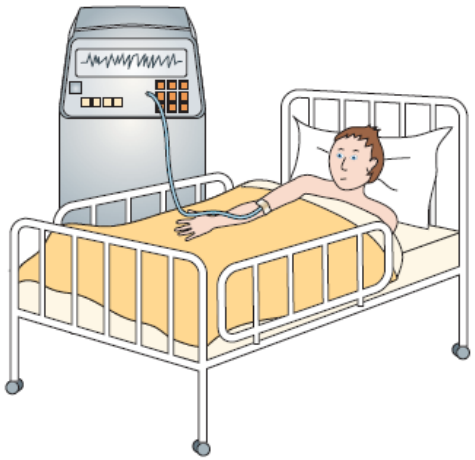


- **Concentrazioni identiche di farmaco attivo vengono somministrate da un medico in modo visibile o in modo nascosto (da un macchinario)**

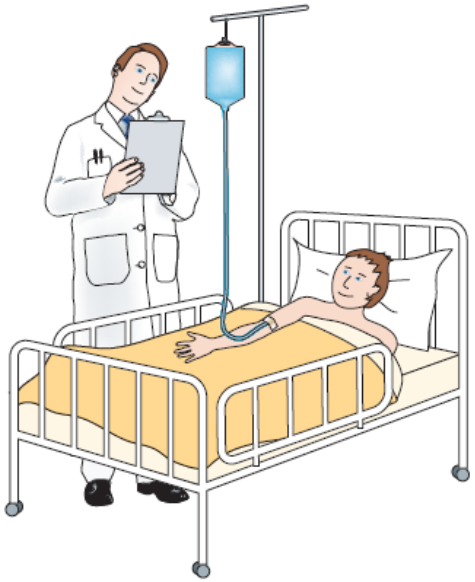
Modificata da *Enck et al:, 2013*

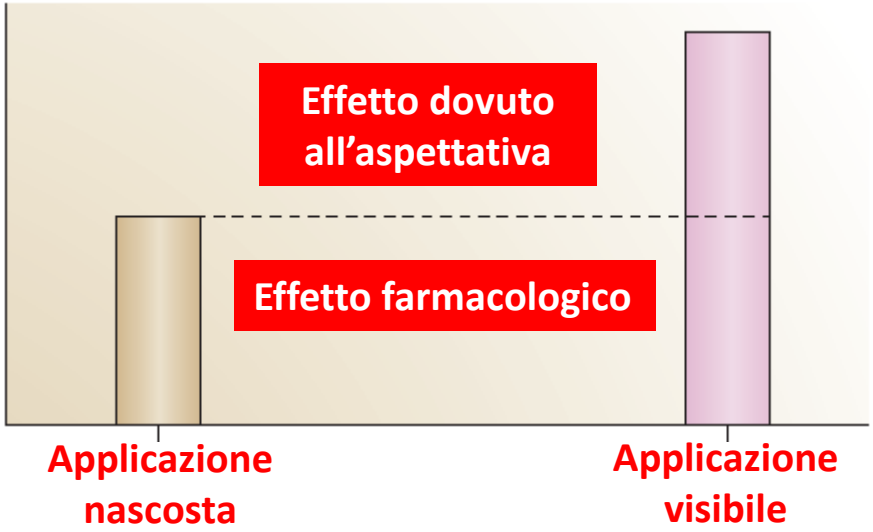
Effetto placebo - Ruolo dei fattori cognitivi - Aspettativa

Applicazione nascosta
Farmaco somministrato all'insaputa del paziente



Applicazione visibile
Farmaco somministrato dal medico





- Concentrazioni identiche di farmaco attivo vengono somministrate da un medico in modo visibile o in modo nascosto (da un macchinario)
- Separazione del puro effetto farmacologico del trattamento nascosto dall'ulteriore vantaggio del contesto psicologico che deriva dal trattamento atteso (trattamento visibile)
- La differenza tra i risultati dimostra la componente psicologica o l'effetto placebo

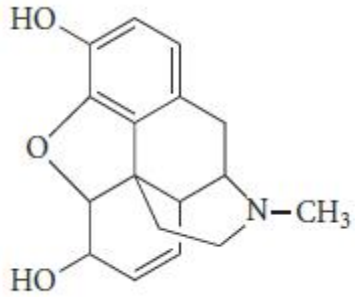
Modificata da *Enck et al:, 2013*

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

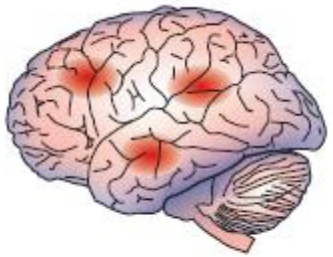
Effetto placebo - Ruolo dei fattori cognitivi - Condizionamento comportamentale

Prima del condizionamento

Stimolo non condizionato



Risposta non condizionata



Nel contesto del condizionamento comportamentale (apprendimento associativo), lo stimolo incondizionato (un agente farmacologico) induce una risposta nel sistema nervoso centrale (chiamata risposta incondizionata)

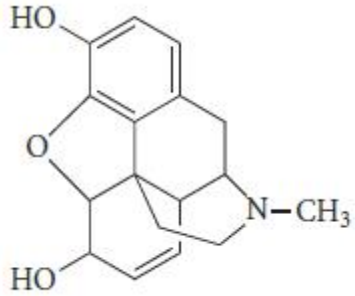
Modificata da *Enck et al:, 2013*

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

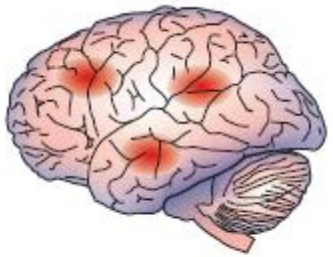
Effetto placebo - Ruolo dei fattori cognitivi - Condizionamento comportamentale

Prima del condizionamento

Stimolo non condizionato

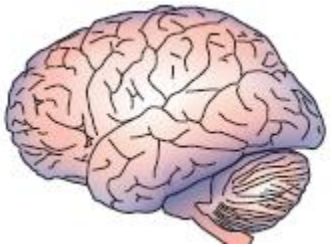


Risposta non condizionata



Stimolo neutro

Nessuna risposta



Nel contesto del condizionamento comportamentale (apprendimento associativo), lo stimolo incondizionato (un agente farmacologico) induce una risposta nel sistema nervoso centrale (chiamata risposta incondizionata); uno stimolo neutro (stimoli ambientali o una sostanza inerte come il placebo) non induce tale risposta

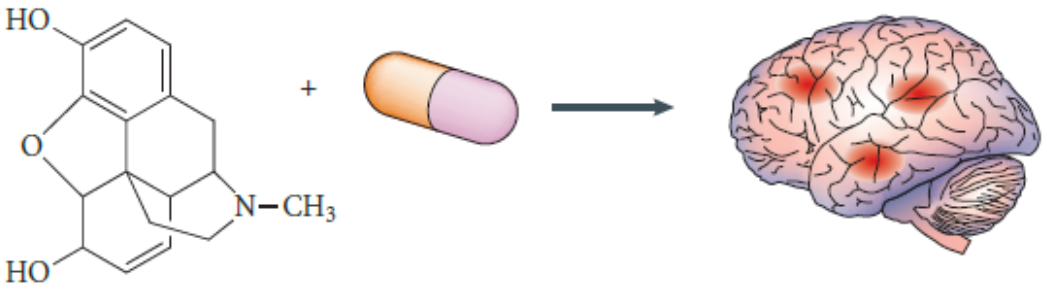
Modificata da *Enck et al:, 2013*

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Effetto placebo - Ruolo dei fattori cognitivi - Condizionamento comportamentale

Durante il condizionamento

Stimolo non condizionato | **Stimolo neutro** | **Risposta non condizionata**



- **Durante la fase di acquisizione, lo stimolo neutro è accoppiato con lo stimolo non-condizionato**
- **Dopo uno o più accoppiamenti di stimolo neutro con lo stimolo incondizionato, lo stimolo neutro diventa stimolo condizionato**

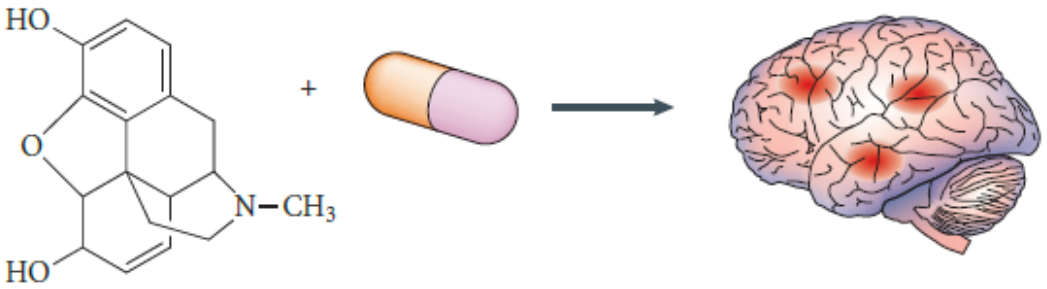
Modificata da *Enck et al:, 2013*

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Effetto placebo - Ruolo dei fattori cognitivi - Condizionamento comportamentale

Durante il condizionamento

Stimolo non condizionato + **Stimolo neutro** → **Risposta non condizionata**



Evocazione

Stimolo neutro ⇢ **Risposta condizionata**

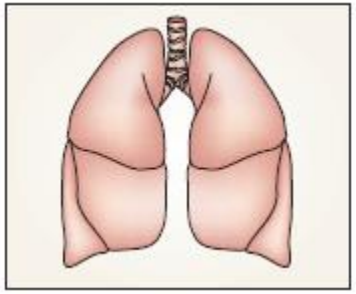
- **Durante la fase di acquisizione, lo stimolo neutro è accoppiato con lo stimolo non-condizionato**
- **Dopo uno o più accoppiamenti di stimolo neutro con lo stimolo incondizionato, lo stimolo neutro diventa stimolo condizionato**
- **Durante il periodo di evocazione, lo stimolo condizionato è in grado di simulare gli effetti precedentemente indotti dallo stimolo incondizionato**

Modificata da *Enck et al:, 2013*

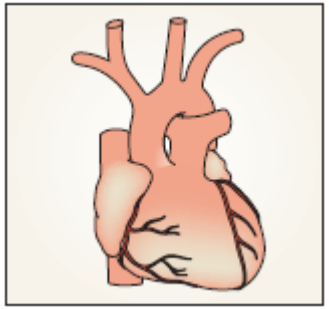
ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Effetto placebo - Ruolo dei fattori cognitivi - Aspettativa & Condizionamento comportamentale

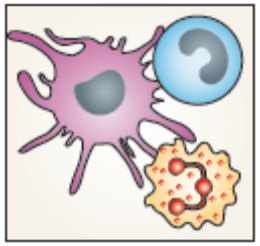
Umore (ansia, depressione)



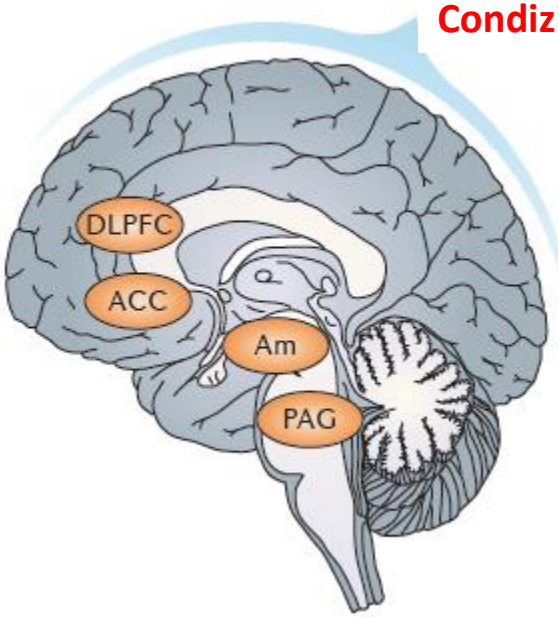
Funzioni respiratorie

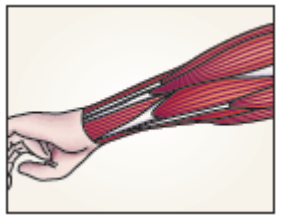


Funzioni cardiache



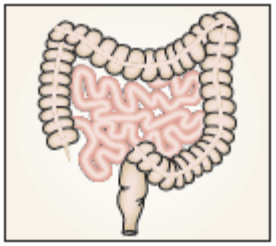
Funzioni immunitarie



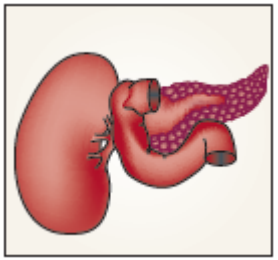


Funzioni motorie

Dolore



Funzioni gastrointestinali



Funzioni endocrine

Modificata da *Enck et al:, 2013*

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Effetti Terapeutici del Placebo in Studi Clinici Randomizzati

L'*effetto placebo* è modesto e altamente variabile

E' di breve durata e si annullerebbe sia con l'aumentare della numerosità dei pazienti arruolati nello studio clinico sia considerando misure di attività terapeutica il più possibile oggettive, indipendenti cioè dal paziente e dallo sperimentatore

Ma ciò che è più importante e che
mancano ricerche conclusive che stabiliscano un effetto placebo in pazienti consapevoli che il rimedio loro somministrato non contiene alcun principio attivo (*placebo puro*) o sia privo di valore terapeutico per il disturbo da trattare (*placebo impuro*)

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Il placebo oggi

Descrivere oggi il *placebo* è più difficile

Il termine *placebo* è diventato una sorta di parola magica, tra le più abusate nel mondo accademico, medico e anche dai mass-media e dall'opinione pubblica

Il termine *placebo* assume connotazioni qualitativamente diverse a seconda del contesto nel quale viene utilizzato:

- ***negative*, quando utilizzato per riferirsi a sostanze che vengono vendute come farmaci senza che le loro attività terapeutiche specifiche siano dimostrate su basi scientifiche rigorose (in Studi Clinici Randomizzati)**

- ***positive*, quando si vuol sostenere che un determinato trattamento, seppure privo di attività terapeutica specifica, produrrà in ogni caso effetti benefici**

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Il placebo oggi

Addirittura …
il termine *placebo* viene utilizzato nel maldestro tentativo di accomunare gli esiti della terapia convenzionale, spesso scientificamente documentati, con gli ipotetici benefici indotti da terapie alternative, quali i rimedi omeopatici, per lo più riportati in studi clinici non rigorosi, sostenendo che, in fondo, tutto si spiegherebbe attraverso l'*effetto placebo*

Ammettendo che l'ipotesi prodotto omeopatico = *placebo* fosse vera
l'uso del *placebo*-omeopatico a scopo terapeutico non sarebbe giustificato

- **Clinicamente inaccettabile: efficacia inferiore e transitoria rispetto alle terapie tradizionali**

- **Eticamente inaccettabile: la sua somministrazione comporta la non completa informazione circa la sus scarsa e non-specifica attività terapeutica che il medico è tenuto a trasmettere al paziente al fine di ottenerne il consenso alla terapia**

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Il placebo oggi

Se mai si avvalorasse l'ipotesi:
prodotto omeopatico = placebo

quale sarebbe il vantaggio di utilizzare
costosi prodotti omeopatici
se
nell'appropriato contesto terapeutico,
attraverso la parola, il carisma e l'empatia,
il terapeuta può trasmettere le stesse proprietà
ad una più economica "pillola di zucchero" (il placebo)

???

… a voi la risposta.
Grazie per l'attenzione

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Placebo - Effetto Placebo - Risposta Placebo

Uno studio inglese recente dimostrerebbe che:

- **12%** **dei medici usa deliberatamente *placebo puro*, sostanza o forma di trattamento priva di effetto terapeutico intrinseco**

- **97%** **userebbe *placebo impuro*, sostanza o forma di trattamento che possiede un effetto terapeutico intrinseco, ma non sulla patologia specifica per la quale è prescritto**

I risvolti etici di questa prassi sono ancora oggetto di discussione:

ci si chiede se sia etico nascondere al paziente il fatto che il medico abbia scelto di somministrare un *placebo*, consapevole che la sua eventuale efficacia è legata a fenomeni suggestivi, ma non ad una azione terapeutica specifica

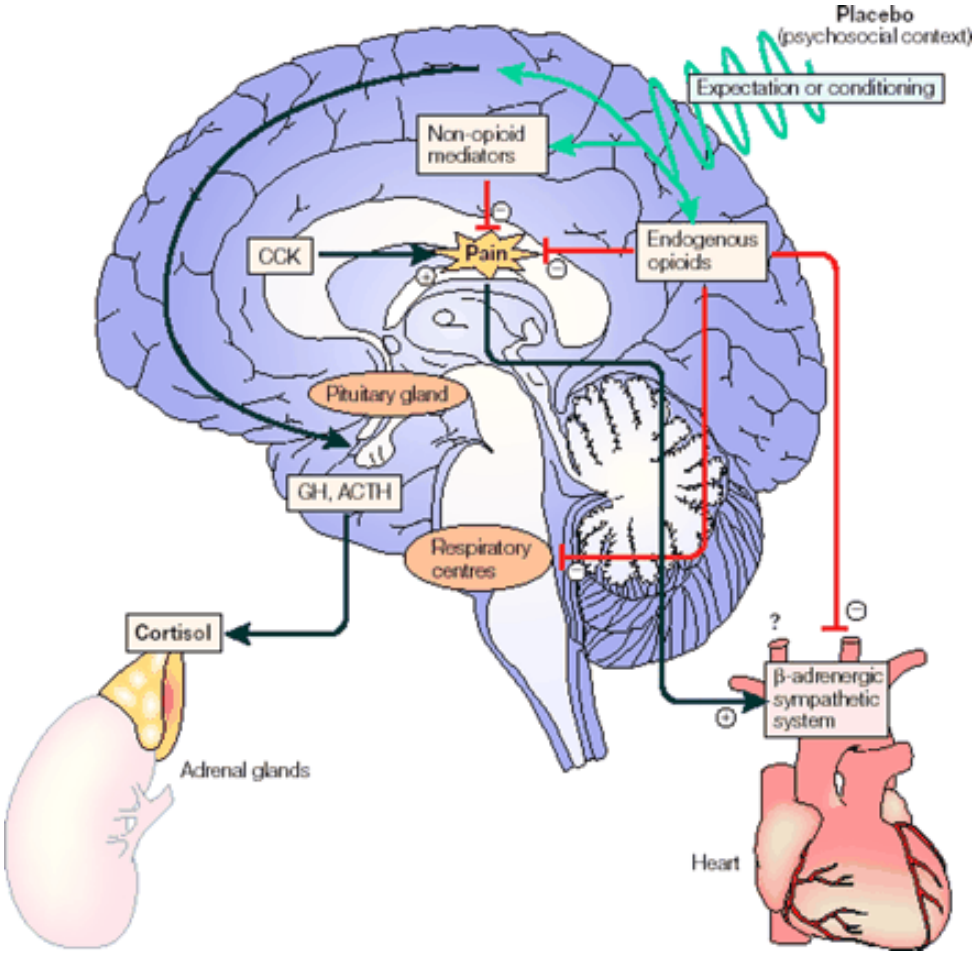
ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Effetto Placebo: Principali meccanismi responsabili

- Differenze Individuali: la “personalità placebo”
- Stimoli Ambientali: oggetti di scena, i simboli, l'interazione rituale
- Dinamiche Interpersonali: relazione tra dottore e paziente
- Filtraggio percettivo dell'esperienza somatica: "teoria di attribuzione“
- Speranza e disperazione
- Biochimica cerebrale: le endorfine
- Condizionamento Classico
- Credenze culturali collettive e rappresentazione scenica: aspettativa

ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI IRCCS

Il placebo


Placebo
(psychosocial context)
Expectation or conditioning
Non-opioid mediators
CCK
Pain
Endogenous opioids
Pituitary gland
GH, ACTH
Respiratory centres
Cortisol
Adrenal glands
?
β-adrenergic sympathetic system
Heart