

L'ineffabile, irriducibile complessità  
delle relazioni tra paziente e suo ambiente  
nei processi di malattia e di guarigione

Mario Eandi, Carlo Della Pepa

Cattedra di Farmacologia Clinica  
Università degli Studi di Torino

# Interpretazione dei processi di malattia e di guarigione

- Approccio scientifico sperimentale
  - Tendenzialmente riduzionistico (ma la realtà è complessa)
  - Deterministico monocausale (ma la dinamica è sempre multifattoriale con azioni ed interazioni multiple variamente combinate nel tempo)
- Visione dicotomica corpo-psiche
- Incapacità a percepire e gestire la complessità
- Difficoltà a mantenere la centralità della persona e dei suoi valori come riferimento dell'agire medico

# Interpretazione dei processi di malattia e di guarigione

- E' scientificamente corretto rappresentare l'uomo (sano o malato) soltanto come un sistema fisico-chimico totalmente determinato (ossia eterodiretto) nelle sue azioni/manifestazioni biologiche?
- Oppure sarebbe scientificamente più corretto ed adeguato rappresentare l'uomo come entità capace di reale autonomia e di autodirezione (anche nelle sue manifestazioni biologiche) e quindi come persona, titolare e portatrice di valori, capace di perseguire un progetto significativo?
- Infine, quale ruolo siamo disposti a riconoscere ai fattori storico-culturali e sociali-relazionali nel condizionare non solo la qualità e quantità di fruizione e accesso ai beni e servizi della moderna medicina, ma anche lo stesso livello quali-quantitativo del risultato sanitario?

# Il Placebo e la Ricerca Clinica Controllata

- Dopo la 2<sup>a</sup> Guerra Mondiale la ricerca medica va incontro ad una straordinaria espansione.
- Nasce il Trial Clinico Randomizzato (RCT), nel tentativo di imprimere alla ricerca medica una disciplina oggettiva e scientifica;
- Il placebo diventa parte integrante di questo modello: lo strumento per differenziare l'effetto causale specifico di una cura dai fattori aspecifici
- più potente è l'effetto del placebo (insieme di fattori aspecifici), maggiore è la necessità di ricorrere al RCT per smascherarlo.
- *In questo contesto comprendere il significato reale del placebo ed i meccanismi che sottendono l'effetto placebo diventa secondario.*

# THE POWERFUL PLACEBO

[H. Beecher. JAMA. 1955]

- Il placebo, da umile e benevolo inganno, diventa un potente agente in grado di:
  - Manifestarsi ed agire in modo non trascurabile;
  - Confondere anche un osservatore esperto circa l'efficacia di un agente attivo

# Il Controllo con Placebo

- Strumento per differenziare gli effetti specifici del farmaco dagli effetti aspecifici e dagli eventi concomitanti del trattamento.
- Applicazioni:
  - Discriminare l'efficacia terapeutica del farmaco
  - Discriminare le reazioni avverse specifiche
  - Valutare il peso complessivo dei fattori non farmacologici sugli outcomes

# Il Controllo con Placebo: Problemi Bioetici

## ASPETTI PROBLEMATICI

- Riduzione, di entità ignota e variabile, dell'opportunità di ricevere una terapia efficace:
  - Essenziale per la guarigione, prevenzione
  - Accessoria per la guarigione, la prevenzione
- Effetti collaterali del placebo (nocebo)
- Acquisizione di informazioni solo indirettamente utili anche per il paziente
- Informazione e consenso

# Il Controllo con Placebo: Problemi Bioetici

## ASPETTI FAVOREVOLI

- Riduzione, di entità ignota e variabile, del rischio di effetti collaterali da farmaco attivo:
  - Molto tossico e poco tollerato
  - Poco tossico e ben tollerato
- Acquisizione di informazioni indispensabili per giudicare il valore terapeutico di un nuovo farmaco a vantaggio degli altri pazienti e della società

# Il Controllo con Placebo: Problemi Bioetici

- L'uso del placebo crea un'inevitabile condizione di disparità di:
  - accesso alle cure
  - rischio/beneficio,strettamente dipendente dal disegno sperimentale.
- Randomizzazione non bilanciata  
Test:Placebo (2:1 o 3:1)

# Condizioni per Ammettere il Placebo come Controllo

- Non esista una terapia adeguata per la malattia
- La terapia (presunta) attiva possa avere gravi effetti collaterali
- La durata del trattamento con placebo non sia troppo lunga
- Il trattamento con placebo non comporti rischi inaccettabili per il paziente
- I soggetti vengano adeguatamente informati e diano un valido consenso

*(De Deyn & D'Hooge, J Med Ethics, 1996)*

# Il Placebo nella Terapia

- "Dall'antichità a questa era di progresso medico, il placebo è stato l'unico, più potente e versatile strumento per alleviare le sofferenze, che l'uomo abbia ereditato."  
(Moertel)

# The Powerful Placebo

(AK Shapiro & E Shapiro, 1997)

- Cos'è dunque un placebo?
- In breve, un placebo è ogni trattamento (inclusi farmaci, interventi chirurgici, psicoterapia e ciarlatanerie)
- usato per la sua capacità di migliorare un sintomo o una malattia ma in realtà inefficace o meglio privo di efficacia specifica per la condizione da curare.
- L'effetto placebo, quindi, è essenzialmente l'effetto terapeutico aspecifico, psicologico o psicofisiologico, prodotto da un placebo, ma può anche essere l'effetto di un miglioramento spontaneo attribuito al placebo.

# Definizione di Effetto Placebo

- "Un effetto terapeutico identificato come tale dal malato,
- riconosciuto utile ed efficace dal medico,
- ottenuto con l'aiuto di una sostanza che non possiede le proprietà farmacologiche corrispondenti alla sua attività clinica". (Lecomte).

# The Powerful Placebo

(AK Shapiro & E Shapiro, 1997)

- Una terapia placebo può essere usata sapendo o non sapendo che è un placebo.
- Tra i placebo vi sono trattamenti somministrati con la convinzione che siano efficaci, mentre ad una valutazione oggettiva sono placebo.
- Un placebo può essere una sostanza inerte (pillola di zucchero) o una sostanza attiva (come una sostanza inefficace o usata a dosi inefficaci).
- Il placebo può includere ogni trattamento, non importa quanto potenzialmente specifico e chi lo somministra.

# The Powerful Placebo

(AK Shapiro & E Shapiro, 1997)

- Il trattamento placebo non si limita ai farmaci.
- Può assumere non solo la forma di un farmaco orale, parenterale o topico, ma anche la forma:
  - del magico e dell'incantesimo
  - dei rituali religiosi (preghiere ed esorcismi)
  - della meditazione
  - della purgazione (nella forma di clisteri, flebotomie, catarsi, vomito, diaforesi ed altre forme di disidratazione o di purificazione del corpo dalle colpe, dal male o dal demonio)
  - della catarsi mentale (come nella psicanalisi e psicoterapia).
- Il medium di tutti questi trattamenti è il **placebo** e la sua matrice d'efficacia è il **potente effetto placebo**.

# Aspetti semantici del termine Placebo

- Nel XIV° secolo, il "cantar placebo" significava "cantare per i morti"
- Nel XVI° secolo prende il significato di "intrigante" ed anche di "cortigiano".
- In Francia, il termine acquista il significato di "flatterie" (adulazione, lusinga)
- In Gran Bretagna, il termine significava "adulatore".

# Aspetti semantici del termine Placebo

- In ambito medico acquista il significato di:
- "farmaco destinato a distrarre" (Motherby's New Medical Dictionary, Oxford, 1775)
- "epiteto donato a tutte le medicazioni somministrate più per soddisfare che per beneficiare il paziente" con la connotazione, peraltro usuale, di sostanza neutra, priva di attività terapeutica. (Hooper, 1811)
- "un metodo comune in medicina" (Quincy's Lexicon, 1787).

# The Powerful Placebo

(AK Shapiro & E Shapiro, 1997)

- E' un mistero come un trattamento usato fin dall'antichità in tutte le parti del mondo sia rimasto sconosciuto, innominato e non identificato fino ad epoche recenti.
- Ciò è ancora più stupefacente perché questo è il solo trattamento comune a tutte le società ed a tutte le culture.
- Quando esaminiamo la lunga storia della medicina, è il solo denominatore comune tra i medici egiziani che prescrivevano concime di coccodrillo ed i moderni medici che prescrivono la penicillina.
- Inoltre, la sua efficacia è stata documentata, senza eccezioni, per oltre due millenni.

# Il Placebo nella Terapia

- **Forme morbose acute:**
  - Crisi di dispnea asmatica,
  - episodi di angina pectoris
  - episodi acuti di gastralgie.
- **L'effetto placebo è stato assai poco sfruttato, anche perché, solitamente, nei confronti di queste patologie sono disponibili specifici trattamenti.**

# Il Placebo nella Terapia

- **Patologie croniche:**
  - Il dolore cronico (dolore da metastasi ossee),
  - la maggior parte delle malattie psichiatriche, dalle psiconevrosi alle depressioni fino alla schizofrenia.
- L'effetto placebo è stato maggiormente studiato nelle malattie croniche , e questo fatto ha contribuito a far nascere l'ipotesi, mai confermata empiricamente, che il placebo sia più efficace nei trattamenti cronici.

# Il Placebo nella Terapia

- Uso del placebo, somministrato per via intramuscolare, nel controllo del dolore da metastasi ossee (2 volte/die per 7 giorni).
- E' risultato efficace:
  - nel 57% dei soggetti secondo il giudizio del medico,
  - nel 51% secondo l'autovalutazione del paziente.
- Il miglioramento medio è stato del 30-40% secondo le scale di autovalutazione
- e persistente per altri 7 giorni dopo l'interruzione del trattamento. (Boureau)

# L'EFFETTO PLACEBO IN ONCOLOGIA

- In ambito oncologico, diversi studi hanno evidenziato alcune risposte dei pazienti al placebo.
- Nel 2003 Chvetzoff e Tannock hanno pubblicato la review “Placebo Effects in Oncology”, basata su 37 RCT pubblicati tra il 1966 ed il 2000
- La somministrazione del placebo:
  - può migliorare il controllo di alcuni sintomi legati alla malattia neoplastica,
  - ma non la risposta del tumore.

# Rassegna delle RCTs in Oncologia 2000-2004

- 86 RCT inclusi nella review.
- Contesti in cui non è possibile ipotizzare un effetto del placebo: risposta del tumore e fenomeni biologici ad esso correlati, come la diffusione metastatica, l'anemia, la mielosoppressione.

	Anno di pubblicazione				
	2000	2001	2002	2003	2004
Terapia eziologica					
Terapia adiuvante e linee avanzate		1	5	4	
Prevenzione		1	1	4	
Terapia sintomatica					
Dolore	2	1	5	2	5
Crasi ematica		2	3		1
Sintomi gastrointestinali	4	1	2	1	
Mucosite		3	1	2	3
Cachessia	1		1	1	
Depressione e fatigue			1	2	
M.T.S. ossee	1		1	6	2
Hot flashes	2	1	3	1	
A.E. da radioterapia		2	3	2	1
Qualità di vita	1	2	6	4	1

# RISULTATI

*DOLORE: 15 RCT.*

- Complessità della condizione clinica del paziente oncologico:
  - regimi polifarmacologici;
  - sindrome dolorosa refrattaria alla terapia standard;
  - corollario di sintomi esacerbanti ed esacerbati dal dolore.

*Spesso la stessa risposta al farmaco attivo è aleatoria e parziale.*

- Trasmuth T. et al. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. Eur J Pain 2002.

*L'assenza di differenze statisticamente significative tra i due gruppi è dovuta non all'assenza di risposta al farmaco attivo, ma ad una riduzione del dolore, rispetto all'inizio del trattamento, sia nel gruppo della venlafaxina sia in quello del placebo.*

# RISULTATI

## SINTOMI GASTROINTESTINALI: 8 RCT.

- Hardy J. et al. Confronto tra l'efficacia antiemetica di ondansetron, metoclopramide e placebo nei pazienti in terapia con oppioidi. Support Care in Cancer 2002.
  - Controllo completo dell'emesi: 33% placebo, 48% ondansetron, 52% metoclopramide. *Differenze tra i gruppi non statisticamente significative.*
  - Controllo completo della nausea: 23% placebo, 17% ondansetron, 36% metoclopramide. *Differenze tra i gruppi non statisticamente significative.*

*Prima dell'inizio dello studio il 91% dei pazienti aveva la nausea. Né l'ondansetron né la metoclopramide risultarono più efficaci del placebo nel controllo della nausea e del vomito indotti dagli oppioidi.*

# RISULTATI

## MUCOSITE.

9 RCT controllati con un placebo si sono occupati della prevenzione e del trattamento della mucosite.

- Studio sull'efficacia dell'iseganan HCl nella riduzione della severità della mucosite del cavo orale nei pazienti sottoposti a radioterapia della regione del capo-collo (Trotti A. et al. Int J Radiat Biol Phys 2004;58:674-681)

-511 pz assegnati ad uno di 3 gruppi: agente attivo, placebo, nessun trattamento.

- 9% pz dei gruppi iseganan e placebo non sviluppò mucosite: l'iseganan non è più efficace del placebo nella prevenzione della mucosite orale.

-2% pz del gruppo senza trattamento non sviluppò mucosite.

-I sintomi legati alla mucosite furono *significativamente inferiori* nei gruppi iseganan e placebo.

*Cosa ha determinato questi risultati?*

# RISULTATI

## HOT FLASHES.

7 RCT controllati con un placebo hanno valutato efficacia, tollerabilità e sicurezza di trattamenti non ormonali per il controllo dei sintomi climaterici in donne con una storia di carcinoma mammario.

- 6 gruppi di donne assegnate ad un placebo produssero dei risultati ampiamente sovrapponibili: un numero consistente, sebbene non statisticamente significativo, migliorò la propria condizione clinica assumendo un placebo.
- Un RCT evidenziò un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi sia nel gruppo in studio (fitoestrogeni) sia nel gruppo del placebo [Van Pattern CL et al. J Clin Oncol, 2002].

# CONCLUSIONI

- In oncologia l'effetto placebo non si manifesta in ugual maniera per ogni sintomo o contesto terapeutico
- Il decorso naturale della malattia non sembra essere suscettibile all'effetto placebo, mentre esso condiziona molti sintomi comunemente vissuti dal paziente.
- Questo è vero particolarmente per il dolore, la nausea ed il vomito, l'appetito, la depressione, gli effetti collaterali dell'ormonoterapia, in generale per i sintomi in cui è presente una forte componente cognitiva ed emotiva.

# CONCLUSIONI

- Non è stato possibile isolare l'effetto del placebo di per sé dall'effetto dell'atto di somministrare una terapia e dall'effetto della relazione tra il curante ed il paziente, nonché dei modi e delle procedure degli interventi: si ritiene anzi che talvolta questi elementi abbiano un ruolo nell'evocare la risposta al placebo.
- Le risposte osservate nei gruppi sottoposti al placebo sono in parte legate al decorso della malattia e dei sintomi ed in parte legate ad una reazione dell'individuo tale da produrre un genuino miglioramento del sintomo.
- La tendenza a rivolgersi alla medicina complementare ed alternativa può essere in parte compresa se si considera il giovamento talvolta associato ad un trattamento giudicato inerte dalla medicina tradizionale, ma scelto e voluto da un paziente con una motivazione ed un'adesione forti, non gravato dagli effetti collaterali di un farmaco attivo.

# Il Placebo nella Terapia

L'analisi del placebo e dell'effetto placebo conduce al cuore del problema del rapporto psiche-soma.

# Il Placebo nella Terapia

- Terapia delle malattie con componente psicosomatica
- Effetto placebo nel trattamento dell'ulcera peptica:
  - La cicatrizzazione dell'ulcera peptica indotta dal placebo, usato come controllo nel corso di trial clinici sperimentali attuati per validare i più recenti farmaci antiacidi, si verifica nel 23-58% dei pazienti.

# Il Placebo nella Terapia

- Studio in doppio cieco sull'efficacia degli ultrasuoni come terapia antiflogistica in 150 pazienti sottoposti ad estrazione dentaria del 3° molare inferiore.
- La sola manovra placebo (intensità del campo uguale a zero) riduceva l'edema alla guancia, il trisma, il dolore e la concentrazione della proteina C reattiva. (Hashish)

# Il Placebo nella Terapia

- Medicine alternative
- Agopuntura
- Omeopatia
- Fitoterapia erboristeria
- Aromaterapia
- Pranoterapia

# Omeopatia ed Effetto Placebo

- Efficacia dell'omeopatia superiore al placebo
- Non significa effetto specifico
- Possibili giustificazioni:
  - maggiore contatto con il terapeuta e il farmacista
  - percezione di una minore tossicità dei preparati omeopatici
  - irritazione e critica nei confronti della medicina tradizionale
  - minore burocratizzazione
  - sostegno del gruppo che ricorre agli stessi rimedi

# Omeopatia ed Effetto Placebo

- Il rapido progresso scientifico impedisce al medico allopatico (e al farmacista) di avere una propria esperienza con le nuove molecole, cosa che non succede ai terapeuti delle medicine alternative che utilizzano prodotti già consolidati nella loro esperienza.
- Perdita di una visione olistica del paziente dovuta alla eccessiva specializzazione della medicina moderna.
- Scarsa attenzione, a differenza della medicina omeopatica, alla cura di sintomi considerati secondari dai clinici ma non altrettanto dai pazienti.

# Elementi costitutivi dell'effetto placebo

L'effetto placebo può essere influenzato:

- dalla forma farmaceutica, dalla dimensione, dal colore, dal sapore, dalla via e dal tempo di somministrazione nonché dalla denominazione e dal prezzo del farmaco.
- dall'operatore medico più o meno entusiasta e fiducioso dell'atto terapeutico.
- dal paziente più o meno desideroso di ricevere il beneficio e più o meno contagiato dalla fiducia che il medico ostenta.

# Elementi costitutivi dell'effetto placebo

- Sia il medico che il paziente contribuiscono all'effetto placebo,
- ma probabilmente il fattore più importante risiede nella dinamica di interazione tra i due.
- Gli atteggiamenti del medico e del paziente che creano una valida relazione medico-paziente contribuiscono alla produzione dell'effetto placebo.
- Variabili sociali e psicologiche del soggetto influenzano la comparsa di effetti placebo e la loro connotazione positiva o negativa.

# Responders/Non Responders

- Sesso (maschi > femmine)
- Età (anziani > giovani)
- Cultura (maggiore cultura - scolarizzazione > soggetti con minor grado culturale - scolarizzazione ?)
- Occupazione (attività specializzate e con maggiore responsabilità > occupazioni deresponsabilizzanti)
- Vita affettiva (coloro che hanno subito una traumatica interruzione del matrimonio > vita affettiva stabile)

# I meccanismi d'azione del placebo

La comprensione dei meccanismi d'azione dell'effetto placebo è complicata dal numero di variabili che intervengono nel processo di guarigione.

# I meccanismi d'azione del placebo

- Teoria dello stress (Selye)
- Lo stress è il denominatore comune di tutte le reazioni d'adattamento dell'organismo.
- L'effetto placebo sarebbe un equivalente della risposta di adattamento omeostatico alla suggestione ed al desiderio di compiacere il medico.

# I meccanismi d'azione del placebo

- Teoria endorfinica (Levine, Gordon e Field)
- L'effetto placebo sarebbe mediato dalle endorfine.
- Placebo ed analgesia

# I meccanismi d'azione del placebo

- Teorie behavioristiche
- Sviluppate e consolidate anche nel campo della psicofarmacologia.
- L'effetto placebo può essere interpretato come:
  - riflesso condizionato di tipo pavloviano,
  - condizionamento operativo di tipo skinneriano
  - risposta anticipatoria con il coinvolgimento della sfera cognitiva

# I meccanismi d'azione del placebo

- Teorie psicodinamiche
- Meccanismi di suggestione e autosuggestione.
- Il placebo acquista tutta la propria valenza nella cornice del rapporto medico-malato, nel senso che la potente efficacia simbolica del preparato contenente placebo deriva dal fatto di essere considerato alla stregua di un dono del medico che rappresenta.
- Il placebo simboleggia la guarigione, ma anche il medico, il taumaturgo, il mago apportatore della guarigione.

# I meccanismi d'azione del placebo

- Teoria dei sistemi
- I sistemi viventi alla base dei processi di malattia e di guarigione di un paziente non sono lontanamente confrontabili con i sistemi isolati fisici, chimici od anche biologici, che siamo abituati a studiare in laboratorio.
- Sicuramente non sono sistemi lineari, ne' sistemi semplici.

# I meccanismi d'azione del placebo

- Teoria dei sistemi
- L'effetto placebo costituisce un insieme di cause aspecifiche, extrafarmacologiche, che vengono applicate, da sole o parallelamente, alla causa specifica farmacologica, sul sistema "paziente"
- Tutto l'organismo partecipa alla risposta
- Maggiormente coinvolte quelle strutture e funzioni del sistema neuro-vegetativo e neuroendocrino che, dipendendo più direttamente dal SNC, sono in grado di controllare gli eventi biologici e biochimici, sia in modo autonomo sia in dipendenza dalla sfera psichica.

# I meccanismi d'azione del placebo

- Teoria dei sistemi
- La aspecificità del placebo e dell'effetto placebo porta a concludere che non può esistere un unico meccanismo neurochimico e neurofisiologico alla base di questo polimorfo fenomeno.

# Aspetti etici correlati all'uso terapeutico del placebo

- Deliberato inganno e sfruttamento del paziente
- Compromissione della dignità e dell'autonomia
- Venir meno del rapporto fiduciario
- Diminuzione e sostituzione della comunicazione medico-paziente
- Rinuncia ad una terapia validata e più efficace
- La pratica del consenso informato può produrre a seconda di come è ottenuta un effetto placebo o nocebo.
- Ruolo dell'informazione scientifica nell'enfatizzare il rigorismo scientifico che si può trasformare in vero e proprio misticismo

# Significato e Valore dell'Effetto Placebo: Conclusioni

- Effetto placebo ineliminabile nel rapporto terapeutico medico-paziente
- La ricerca clinica moderna lo considera in negativo e la EBM tende ad eliminarne il valore positivo
- E' una risorsa che deve essere gestita correttamente e coscientemente dal medico
- Non può essere usato in modo subdolo ed ingannevole
- L'uso strumentale del placebo non deve comportare una riduzione delle possibilità terapeutiche né un aumento del rischio per il paziente