

Il placebo nella pratica clinica

Psicologia, neurobiologia ed etica

Mery Paroli

Psicologa, psicoterapeuta, Anestesia e terapia del dolore AOUP, Pisa

Abstract

Il termine placebo è comunemente usato per indicare una sostanza o trattamento inerte somministrata per la necessità psicologica del paziente di ricevere una terapia, ma senza alcun potere terapeutico intrinseco. Nonostante il placebo non contenga di per sé un principio attivo è possibile che il paziente percepisca un reale miglioramento della sintomatologia. Questo è "l'effetto placebo".

L'effetto placebo, come modello di ricerca, è spesso utilizzato nei gruppi di controllo dei trial clinici finalizzati a testare la superiorità di un principio attivo rispetto al trattamento placebo. L'obiettivo dei trial clinici con gruppo di controllo, è rispondere alla domanda "Il farmaco attivo ha un'efficacia maggiore del placebo"? ma trascurano di spiegare come una sostanza senza proprietà attive può produrre un effetto positivo. Il fattore cruciale dell'effetto placebo, infatti, non è il trattamento inerte di per sé, ma il contesto terapeutico in cui avviene. Le caratteristiche e il significato che l'individuo dà al contesto inducono delle aspettative che a loro volta ne influenzano l'esperienza e il comportamento. Non dobbiamo dimenticare che durante un trattamento medico, il paziente riceve anche una serie di stimoli che rappresentano il contesto psicosociale della terapia: l'aspetto del farmaco, la modalità di somministrazione, l'informazione verbale fornita dal medico, le aspettative del paziente riguardo all'esito della terapia. Quando il farmaco è sostituito da una sostanza inerte quello che viene a mancare è solo il principio attivo, perché il contesto rimane invariato. L'effetto placebo rappresenta quindi l'effetto del contesto psicosociale che accompagna una terapia. Un contesto positivo produce effetti positivi, al contrario un contesto negativo può avere effetti negativi. Nel secondo caso si parla di effetto nocebo. L'effetto nocebo nasce dall'aspettativa che una situazione condurrà a effetti negativi. Gli effetti collaterali dei foglietti illustrativi dei farmaci sono l'esempio più comune di effetto nocebo.

I meccanismi dell'analgesia da placebo

L'approccio psicologico

Da un punto di vista psicologico la teoria del condizionamento classico pavloviano spiega l'effetto placebo. Secondo questo modello il placebo è un processo di apprendimento inconscio. La ripetuta associazione tra uno stimolo neutro (es. il colore della pillola dell'aspirina) e uno stimolo incondizionato (il principio attivo) generano una risposta condizionata, per cui il solo stimolo neutro condurrà alla risposta caratteristica dello stimolo incondizionato. Soggetti che soffrono di mal di testa e che regolarmente assumono aspirina assoceranno la forma, il colore, il gusto della pillola alla diminuzione del dolore. Dopo ripetute associazioni, l'assunzione di una pillola di zucchero che somigli all'aspirina provocherà una diminuzione del dolore. In un contesto clinico l'ambiente stesso rappresenta lo stimolo condizio-

nato (la forma, il colore della pillola, la siringa, l'ambiente ospedaliero) e può indurre delle risposte placebo da condizionamento, se precedentemente associati a trattamenti efficaci. Tuttavia le nostre capacità cognitive e razionali ci permettono di dare un significato alle situazioni ambientali e tali personali interpretazioni sono alla base dell'effetto placebo. L'aspettativa individuale di un beneficio derivante dalla terapia gioca un ruolo chiave nel meccanismo dell'effetto placebo. Le parole del medico, la fiducia riposta in lui, il rapporto medico-paziente, l'ambiente ospedaliero, l'odore di una medicina, la vista di complesse macchine diagnostiche, la testimonianza favorevole di altri pazienti nella sala d'attesa sono tutti aspetti che possono influenzare l'esito della terapia.

Entrambi i modelli teorici, condizionamento classico e modello dell'aspettativa, considerano il placebo come

effetto del contesto. Il contesto può influenzare i risultati terapeutici attraverso aspettative e processi anticipatori consci, oppure il contesto stesso può rappresentare uno stimolo condizionato che dopo ripetute associazioni con uno stimolo incondizionato è in grado di suscitare risposte placebo. Quindi il placebo non è propriamente una sostanza inerte, ma rappresenta l'insieme di parole, rituali, simboli e significati che sono attivi nel modellare il cervello del paziente in risposta agli stimoli esterni.

L'approccio neurobiologico

Negli ultimi anni la ricerca sugli effetti placebo si è focalizzata sullo studio dei meccanismi biologici e fisiologici alla base del placebo. Tali studi hanno fatto luce sugli aspetti positivi del fenomeno e dimostrano che l'effetto placebo non è una semplice suggestione psichica, ma al contrario ha una solida base neurobiologica.

Gli studi farmacologici sul dolore mostrano il coinvolgimento di sistemi neurotrasmettitoriali diversi. Dopo ripetute esposizioni a farmaci oppioidi è stato osservato come la somministrazione di placebo, attivi il rilascio di oppioidi endogeni che riducono il dolore. Ulteriore prova a sostegno del coinvolgimento del sistema oppioide è che l'analgesia indotta da placebo può essere bloccata dal naloxone. L'utilizzo di altri due farmaci, la proglumide e la pentagastrina confermano il coinvolgimento del sistema oppioide nell'analgesia indotta da placebo. La proglumide, un'antagonista della colecistochinina (CKK) con azione anti-oppioide, potenzia l'effetto analgesico del placebo mediato dagli oppioidi. Al contrario la pentagastrina facilita la trasmissione della CKK e blocca l'analgesia da placebo mediata dagli oppioidi.

Un secondo sistema coinvolto nell'analgesia da placebo è il sistema dei cannabinoidi. È stato osservato che dopo la somministrazione di un farmaco non oppioide come il ketoralac, la somministrazione di placebo attivi i recettori CB1 con conseguente effetto analgesico. Questo effetto non può essere bloccato dal naloxone, ma da un antagonista dei recettori CB1 come il rimonabant. In definitiva, se un paziente ha ricevuto in precedenza un farmaco oppioide, la successiva analgesia placebo, verrà mediata dai recettori oppioidi, mentre una precedente somministrazione di altri farmaci non oppioidi condurrà a un'analgesia da placebo mediata da cannabinoidi.

Studi di neuroimmagine dimostrano che l'analgesia da placebo modifica l'attività delle stesse aree cerebrali coinvolte nella percezione del dolore: la pain matrix. Il talamo, l'insula, la parte rostrale della corteccia cingolata anteriore, la corteccia prefrontale dorso laterale, la corteccia sensoriale

primaria, il giro sopramarginale e il lobulo parietale sinistro riducono la loro attività durante l'analgesia indotta da placebo. La riduzione dell'attività nelle stesse aree cerebrali è stata osservata anche in seguito alla somministrazione di un vero farmaco analgesico.

Il medico come pillola: il placebo nella relazione medico paziente

Il placebo è raramente utilizzato negli ambulatori di medicina generale tuttavia, come detto in precedenza, la relazione medico-paziente è fondamentale per l'effetto placebo generato dal contesto psicosociale del paziente. La fiducia che il medico trasmette al paziente nei confronti del farmaco e la convinzione del paziente che, attraverso la terapia, il medico si stia occupando di lui e della sua salute aggiunge alla sostanza ulteriore potenzialità terapeutica. Da ciò emerge l'importanza, per tutti gli operatori sanitari, di acquisire insieme ad abilità tecniche abilità comunicative in quanto, l'incontro e la presenza rassicurante rappresentano per il malato una parte non trascurabile della terapia. Se da una parte il paziente deve avere fiducia, dall'altra il medico deve essere empatico e umano.

In un'ottica evolucionistica ogni comportamento umano è il prodotto dell'evoluzione emerso per uno scopo preciso. Le recenti acquisizioni delle neuroscienze su come sono emersi i circuiti nervosi coinvolti nelle relazioni sociali hanno permesso di acquisire le informazioni necessarie per comprendere le ragioni evolutive di funzioni complesse quali l'altruismo e la fiducia e mettono in luce come la relazione tra medico e paziente si sia strutturata nel corso dell'evoluzione come un'interazione sociale con caratteristiche uniche e speciali.

Secondo la prospettiva neurobiologica l'interazione medico-paziente è come un sistema omeostatico in cui la variabile da controllare sono i sintomi della malattia. Questa interazione può essere suddivisa in quattro fasi che nella loro globalità rappresentano il contesto nel quale si inserisce l'effetto placebo. La prima fase del "sentirsi male" rappresenta il punto di partenza per l'attivazione di un repertorio comportamentale, che porta alla seconda fase quella del "cercare sollievo", caratterizzata da comportamenti finalizzati a sopprimere il disagio e la sofferenza. In questa fase giocano un ruolo fondamentale i meccanismi di ricompensa. La terza fase è quella di "incontrare il terapeuta". Quest'ultimo rappresenta il mezzo per la guarigione e per tale motivo rappresenta egli stesso una ricompensa. Durante questa fase entrano in gioco molte funzioni complesse come la fiducia e la speranza da una parte e l'empatia

SALUTE e Territorio

e la compassione dall'altra. L'ultima fase corrisponde al momento del "ricevere la terapia", l'atto finale e più importante del rapporto paziente-terapeuta. In questa fase il semplice rituale dell'atto terapeutico genera risposte positive di miglioramento dovute alle aspettative di beneficio da parte del paziente (risposta placebo). In questa cornice teorica è facile comprendere come l'elemento principale del contesto psicosociale del paziente che facilita la risposta placebo sia proprio la figura del medico. L'importanza di tale relazione sta nel fatto che questo sistema sociale neuronale si è sviluppato nel corso dell'evoluzione come meccanismo di difesa. Una persona con un cervello capace di bloccare il dolore ogni volta che rileva la presenza di un medico ha un vantaggio evolutivo rispetto a un altro individuo che non possiede questa capacità. Questo sistema di difesa è sempre presente indipendentemente dall'efficacia delle terapie fornite dalla medicina, anche se una terapia è totalmente inefficace le aspettative di beneficio del paziente (risposta placebo) possono essere sufficienti a sopprimere la sofferenza e a influenzare il corso della terapia. Studi di farmacologia hanno confermato che l'aspettativa gioca un ruolo importante nella risposta alla terapia farmacologica. In assenza di aspettativa, come nel caso della somministrazione di un farmaco all'insaputa del paziente, l'efficacia terapeutica totale è diminuita al punto che, è necessario aumentare la dose per ottenere lo stesso effetto; per cui potenziare la relazione medico-paziente, il ruolo delle aspettative e quindi l'effetto placebo ha implicazioni positive non soltanto da un punto di vista psicologico e relazionale, ma anche farmaco economiche dal momento che aumentare l'interazione medico paziente significa ridurre la dose del farmaco.

Una recente indagine ha identificato i diversi tipi di bisogni relazionali dei pazienti evidenziando quali argomentazioni da parte del medico siano in grado di soddisfare i bisogni specifici dei pazienti. Oltre alla fiducia, la speranza, l'empatia è interessante notare come una priorità del paziente riguardi le informazioni che riceve sul trattamento, l'efficacia l'utilità, i rischi. Per rassicurare il paziente, i comportamenti più efficaci sono quelli improntati alla razionalità capaci di evidenziare i vantaggi e gli svantaggi.

Conclusioni

I risultati emersi dalle ricerche psicologiche, neurobiologiche e farmacologiche evidenziano quanto il modo di relazionarsi del medico possa essere determinante nel potenziare l'effetto di trattamenti efficaci e quanto sia importante che il medico sia consapevole del peso di ogni sua parola e ogni suo gesto nei confronti dell'*outcome* del paziente.

La definizione di risposta placebo implica una complessa interazione di aspettative, di condizionamento, di effetti delle endorfine, di sollievo dall'angoscia, di comunicazione verbale e non verbale tra medico e paziente per cui è auspicabile che il medico, oltre a valutare la situazione clinica del paziente e a fornire una diagnosi migliorasse la risposta al trattamento sfruttando l'effetto placebo.

Una *review* della letteratura suggerisce 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 di cura);
- effettuare le terapie in prima persona;
- evitare i *drop-out* 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 tenendo conto della personalità, delle aspettative, della storia clinica, della vulnerabilità agli effetti collaterali e, in futuro, perfino della variabilità genetica.

Le recenti acquisizioni neurobiologiche sull'effetto placebo sono un'ulteriore prova 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). Prendersi cura della persona porta a effetti positivi considerato l'effetto placebo del contesto clinico. Una buona pratica clinica migliora il benessere psicofisico del paziente, e al tempo stesso riduce la spesa sanitaria sia a carico del SSN che del singolo cittadino.

Bibliografia

Amanzio M, Benedetti F. *Neuropharmacological Dissection of Placebo Analgesia: Expectation-Activated Opioid Systems ver-*

- cus Conditioning-Activated Specific Subsystems*. Journal of Neuroscience 1999;19:484-94.
- Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, et al. *Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors*. Nat Med 2011;17:1228-30.
- Benedetti F, Amanzio M, Thoen W. *Disruption of opioid-induced placebo responses by activation of cholecystokinin type-2 receptors*. Psychopharmacology, Berlino 2011;213:791-7.
- Benedetti F, Carlino E, Pollo A. *Hidden administration of drugs*. Clin Pharmacol Ther 2011;90:651-61.
- Benedetti F. *Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship*. Physiol Rev 2013;93:1207-46.
- Benedetti F. *Placebo Effects. Second Edition*. Oxford University Press, United Kingdom 2014.
- Brown WA. *Understanding and using the placebo effect*. Psychiatric time 2006;23:11.
- Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, et al. *Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease*. Lancet Neurol 2004;3:679-84.
- Enck P, Bingel U, Schedlowski M, et al. *The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize?* Nat Rev Drug Discov 2013;12:191-204.
- Guidetti L, Pamallona A. *Progetto Ippocrates, l'arte di curare con le parole*. Fondazione Quarta, Milano 2014.
- 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.
- 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;61:412-20.
- Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, et al. *Placebo and opioid analgesia-imaging a shared neuronal network*. Science 2002;295:1737-40.