



DENTAL Evidence



Review della letteratura internazionale

EVIDENCE BASED MEDICINE

Ancora irrisolto il grande mistero dell'effetto placebo

Sono molti i trattamenti di cui si conosce l'efficacia grazie a solide sperimentazioni cliniche, i trial randomizzati, ma di cui si ignorano i meccanismi precisi alla base degli effetti sull'organismo (desiderati e no). Tra tutti questi, il mistero più affascinante è sicuramente quello del placebo.

Con placebo si indica una sostanza o una procedura, priva di una specifica attività terapeutica verso la condizione per cui viene somministrata. Nonostante ciò, il 30-40% dei soggetti trattati con un placebo per dolore, asma, colon irritabile e molte altre condizioni, tra cui ipertensione e infarto miocardico, migliorano da un punto di vista soggettivo e oggettivo, beneficiando di quello che in gergo medico è detto *effetto placebo*. E benché sia probabile che tra questi soggetti ce ne sia una porzione importante che sarebbe comunque migliorata, vuoi per il normale andamento della malattia o per il principio della regressione verso la media, **molte studi sembrano indicare che un placebo, per quanto inerte, possa determinare modifiche misurabili nell'organismo (e non solo negli esseri umani).**

Un effetto paradossale

Per tentare di risolvere il paradosso dell'effetto placebo (vedi box) sono stati condotti numerosi studi, spesso caratterizzati da disegni particolarmente ingegnosi, che quattro autori, tra cui l'italiano Fabrizio Benedetti, hanno riunito in una bella revisione pubblicata da *Lancet* nel febbraio scorso (Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. *Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. Lancet. 2010 Feb 20;375(9715):686-95*).

Una chiave di lettura suggerita dagli autori è quella che parte dall'analisi dei meccanismi alla base dei trattamenti attivi, i cui

effetti sono il risultato di due componenti, quella strettamente farmacologica (o chirurgica) e quella relativa al contesto psicosociale in cui il trattamento viene somministrato, e che a sua volta si compone delle caratteristiche specifiche di paziente e terapeuta (convinzioni personali, aspettative, esperienze passate), delle interazioni tra i due (alleanza terapeutica, empatia, comunicazione) e dei fattori di tipo ambientale (luogo, tempi, modalità e caratteristiche del trattamento). Nel caso del placebo, la componente specifica è assente, ma la somministrazione del trattamento inattivo (una pillola di zucchero) permette l'attivazione della componente psicosociale.

La variabile psicosociale

Si ritiene che i meccanismi principali responsabili della componente psicosociale siano quelli dell'aspettativa e del condizionamento.

Nel primo caso è stato dimostrato come le aspettative suscitate dalla presentazione del trattamento possano essere determinanti nel suscitare un effetto clinico e oggi sappiamo che se un medico somministra a un paziente un trattamento (attivo o placebo), esaltandone l'efficacia e la potenza, i risultati saranno significativamente migliori che se lo stesso trattamento venga somministrato senza una particolare presentazione.

Le aspettative però possono nascere anche da fattori meno evidenti delle parole del medico. Studi ben costruiti hanno provato che se si richiede un effetto stimolante, questo sarà maggiore con una pillola di zucchero rosa piuttosto che con la stessa pillola, ma di colore blu, o che una cefalea risponde meglio a un placebo confezionato come un famoso antidolorifico piuttosto che dato in una confezione

anonima o ancora che una stessa cura ha un effetto migliore se costa di più.

Il secondo meccanismo ben studiato nell'uomo e nell'animale, è quello del condizionamento. Un po' come per i cani di Pavlov, se l'organismo viene ripetutamente stimolato da un principio attivo, quando a questo si sostituisce un placebo, l'organismo continua a rispondere allo stesso modo. Il condizionamento può essere molto specifico: l'effetto placebo determina

esperienze passate: tanto queste sono state migliori, tanto più grandi le aspettative, tanto più grande l'effetto legato al condizionamento.

La ricerca sul placebo

La maggior parte delle ricerche che hanno investigato i meccanismi alla base dell'effetto placebo si basano su volontari, spesso sani, e si svolgono in situazioni controllate, piuttosto lontane da un vero setting clinico. Non mancano però esempi di studi disegnati in maniera molto ingegnosa con lo scopo di valutare l'efficacia clinica del placebo.

Tra questi una ricerca condotta su pazienti affet-

tando suggerendo l'esistenza di componenti diverse dell'effetto complessivo, che nel loro insieme ottennero un'efficacia simile a quella di un farmaco specifico quando testato in trial randomizzati.

Un altro tipo di studio clinico particolarmente ingegnoso e mirato alla quantificazione dell'effetto placebo nella pratica clinica è quello dal cosiddetto disegno aperto-nascosto (*open-hidden*). La cosa interessante è che in questo caso, per studiare l'effetto placebo, si utilizza solo un farmaco attivo, ma con un'accortezza, ovvero che in metà dei pazienti viene somministrato in maniera palese, mentre l'altra metà non sa di ricevere la cura, in questo gruppo cioè si rimuovono i meccanismi alla base del placebo (aspettativa e condizionamento). Come a questo punto è facile prevedere, l'efficacia del trattamento si è dimostrata invariabilmente superiore nel gruppo in cui all'attività del farmaco si è aggiunta la ritualità della somministrazione e la differenza tra i risultati dei due gruppi fornisce la misura dell'effetto placebo.

Questo effetto placebo senza placebo conferma l'interpretazione offerta da Moerman nel 2002, il quale partendo dal presupposto che il placebo è per definizione privo di effetti, conclude che gli effetti che si verificano sull'organismo del paziente non sono affatto dovuti al placebo, ma al significato che il paziente e/o il suo organismo assegnano ad esso.

E forse non solo il paziente, se anche le aspettative del clinico possono modificare l'effetto del trattamento, come indicherebbe uno studio condotto su dentisti e pazienti, in cui oggetto della manipolazione erano i clinici, a metà dei quali era stato detto che per l'estrazione dei denti del giudizio avrebbero somministrato in cieco un placebo inattivo o un farmaco capace di peggiorare la sintomatologia dolorosa, mentre l'altra metà pensavano che tra i trattamenti possibili ci fosse anche un vero anestetico (in realtà tutti i pazienti potevano ricevere una delle tre

alternative). Il controllo del dolore si rivelò migliore se il dentista non poteva escludere di iniettare un vero anestetico.

Nonostante questi e molti altri risultati di ricerche che indagano gli effetti del placebo, siamo molto lontani dal comprenderne definitivamente il mistero. Adirittura una revisione sistematica di qualche anno fa, pubblicata sull'autorevole *New England Journal of Medicine*, negò sostanzialmente l'esistenza dell'effetto placebo. I due autori danesi selezionarono un gruppo di studi clinici in cui oltre al braccio del trattamento attivo e di quello del placebo, ci fosse anche un braccio in cui i pazienti non erano stati sottoposti ad alcun trattamento.

La metanalisi dei risultati ottenuti nei due bracci di controllo (placebo vs nessun trattamento) fece concludere che esistevano poche prove a favore di un effetto clinicamente rilevante del placebo e che quindi l'uso al di fuori dei trial clinici era da prescrivere.

Dubbi irrisolti

E in effetti l'uso clinico del placebo presenta almeno due problemi dalla non semplice soluzione.

Il primo riguarda la valutazione della reale efficacia, che come abbiamo visto può essere seriamente messa in dubbio o essere limitata a un numero piuttosto ristretto di condizioni. Il secondo coinvolge considerazioni di tipo etico: è possibile ottenere gli effetti benefici di un placebo, senza mentire al paziente sulla sua natura? Se infatti, in un contesto diverso da quello di un trial clinico, non è da considerare un'alternativa quella di nascondere al paziente l'inattività del placebo, non abbiamo ancora dati che ci confermino la sua efficacia nel momento in cui il paziente è consapevole di ricevere un trattamento inattivo.

Il mistero del placebo è lungi dall'essere risolto.

Giovanni Lodi
Università
degli Studi di Milano

Il paradosso dell'effetto placebo
Se mettiamo insieme la definizione di placebo e di effetto placebo otteniamo un nonsense che suona più o meno così: l'effetto placebo è l'attività terapeutica prodotta da un intervento che è privo di attività terapeutica verso la condizione per cui viene somministrato



to da un condizionamento a base di oppioidi può essere soppresso da un antagonista specifico degli oppioidi (naxolone), come non succede se il condizionamento è avvenuto con un antidolorifico non oppioide. Aspettativa e condizionamento sono ovviamente strettamente correlati e spesso difficili da separare in maniera chiara e un modello che è stato proposto prevede che il condizionamento segua le aspettative e che queste dipendano molto dalle

ti da colon irritabile in cui sono stati messi a confronto tre gruppi di pazienti, uno trattato con una agopuntura inattiva (il placebo) accompagnata da una particolare attenzione al rapporto medico-paziente, uno con la sola agopuntura placebo e un gruppo senza alcun trattamento. Ebbene le differenze tra i tre gruppi si rivelarono significative (un miglioramento clinicamente rilevante nel 62%, 44% e 28% rispettivamente)