# Il potente placebo

Henry K. Beecher

*J.A.M.A.*, (24 dicembre 1955),
vol. 159, n. 17, pp. 1602–1606

Introduzione e traduzione di Romolo Giovanni Capuano©.
(Ottobre–Novembre 2017)

# Introduzione

L'articolo di Henry Knowles Beecher (1904–1976) medico, anestesista e filosofo della medicina americano, *The Powerful Placebo* (1955), qui di seguito tradotto per la prima volta in italiano, occupa un ruolo di rilievo nella storia della medicina e dell'idea di placebo in particolare. Pur non essendo il primo testo a parlare di placebo o a rilevarne gli effetti, fu sicuramente uno dei primi a tematizzare l'argomento in maniera forte, a far emergere l'importanza della sua trattazione ai fini della ricerca scientifica e a raccomandarne l'impiego in una ampia serie di contesti di indagine, oggi per lo più dati per scontati. Non a caso qualsiasi saggio, articolo o monografia sul placebo offre, ancora oggi, un doveroso quanto rispettoso riconoscimento all'opera di Beecher in bibliografia. Sembra che *The Powerful Placebo* sia stato citato quasi mille volte nelle riviste scientifiche (Barrowman, 2016). Lalli, Lalli e Padrevecchi (2002) non esitano ad assegnare all'articolo del medico americano il merito di aver introdotto, per primo, il placebo come fatto scientifico, a quantificarne gli effetti in varie patologie e a rilevarne l'importanza come trattamento medico. Al tempo stesso, *The Powerful Placebo* è stato sottoposto a critiche laceranti che ne hanno messo in discussione l'intero impianto, nonché minato le fondamenta in maniera quasi pantoclastica. È, dunque, il caso di soffermarci sul contenuto dell'articolo di Beecher e sulle critiche a esso rivolte, non senza prima aver brevemente abbozzato una storia dell'idea di placebo dalle origini fino allo stesso Beecher.

*Preistoria e protostoria del placebo*

Il termine "placebo", come è noto, è l'indicativo futuro del verbo latino "placere" ("io piacerò"). Ciò che è meno noto è che esso ha origine da un passo della Bibbia latina (*Salmi* 114,9. Nelle versioni moderne *Salmi* 116,9), probabilmente mal tradotto da San Girolamo, autore della cosiddetta *Vulgata*, la traduzione della antica Bibbia greca ed ebraica in latino. Il versetto ha oggi questa forma: «Io camminerò alla presenza del Signore sulla terra dei viventi», ma Girolamo tradusse in latino: «Placebo Domino in regione vivorum», ossia «Piacerò a Dio nella regione dei viventi», fraintendendo il termine ebraico *ethalekh* ("Camminerò davanti a/alla presenza di"). Il termine "placebo", dunque, è nato molto probabilmente da un grossolano errore di traduzione.

Nel Medioevo, in Inghilterra, si diffuse l'abitudine di cantare la nona riga del *Salmo* 116 in occasione di eventi funebri da parte di persone, riunite in coro, che millantavano una parentela o una qualche relazione di parentela e/o amicizia con il defunto (o defunta), per scroccare un pranzo nel corso della cerimonia ("Placebo in history", *Wikipedia)*. Secondo altre versioni, si trattava di "professionisti" del pianto – una sorta di claque mortuaria che ricorda le celebri prefiche esistite in Italia fino a pochi decenni fa – pagati dai parenti del defunto (o defunta) per "cantare placebo" (Shapiro, Shapiro, 1997). Questa "professione" fu ritenuta appannaggio di persone ipocrite e adulatrici. Il termine "placebo" venne quindi associato a comportamenti insinceri e interessati. Una testimonianza di tale associazione si riscontra in un racconto dei celeberrimi *Canterbury Tales* (1386–1400) di Geoffrey Chaucer, "Il racconto del mercante", in cui lo scrittore inglese dà il nome di Placebo a un personaggio adulatore e ipocrita, fratello del protagonista January (Gennaro o Gennaio, secondo le traduzioni). La storia ci tramanda, quindi, una indubbia associazione tra il termine "placebo" e condotte ingannevoli e opportunistiche ("Placebo in history", *Wikipedia*).

L'idea che un inganno psicologico possa servire a "curare" afflizioni immaginarie è presente da tempo nella cultura occidentale. Un esempio fra tanti è rappresentato dallo scritto di Michel de Montaigne (1533–1592) "Della forza dell'immaginazione", apparso tra i suoi *Saggi* (1580–1588). Nel testo, il filosofo francese narra un episodio che avrebbe sicuramente affascinato Beecher e che può essere considerato una riflessione precoce sulla forza del placebo, anche se Michel de Montaigne non usò mai questa parola:

> Una donna, pensando di avere ingoiato col pane una spilla, gridava e si agitava come se avesse un dolore insopportabile alla gola, dove essa pensava di sentirsela incastrata; ma, dato che non c'era né gonfiore né alterazione al di fuori, un uomo esperto, che aveva capito che non si trattava che di fantasia e di immaginazione, causata da qualche pezzo di pane che l'aveva punta mentre passava, la fece vomitare e gettò di nascosto in quello che essa rimise, una spilla contorta. Quella donna, figurandosi di averla rigettata, si sentì immediatamente liberata del dolore (de Montaigne, 1580–1588, pp. 122–123).

Venendo a tempi più recenti, secondo lo psichiatra statunitense Arthur Shapiro (1968), il termine "placebo" appare per la prima volta nella sua accezione contemporanea nella seconda edizione del *New Medical Dictionary* di Motherby del 1785 dove viene definito: "a common place method or medicine" ("un metodo o una medicina comune", ma *common* va inteso nel senso di "dozzinale, grossolano, banale ecc."). Secondo altre fonti, invece, la prima attestazione medica del termine risale al 1772 e si deve al britannico William Cullen, che scrisse di una cura particolare, ammettendo di non avere avuto particolare fiducia in essa, ma di averla data come, appunto, un placebo (Barrowman, 2016 ). Verso la fine dell'Ottocento, nel *Dictionary* di Foster del 1894, il termine "placebo" viene ad acquisire l'ulteriore significato di "sostanza inattiva, inerte", che oggi appare centrale nella definizione che viene ordinariamente data della parola. In queste prime definizioni, l'etichetta "placebo" viene applicata a metodi, sostanze o procedure ritenute inadeguate, non scientifiche: placebo è quello che fanno i ciarlatani in contrapposizione a ciò che fanno i veri medici. Proseguendo, il primo a definire e discutere di "effetto placebo" sembra essere stato il medico T. C. Graves, in un articolo pubblicato sul *Lancet* nel 1920, dal titolo "Commentary on a Case of Hystero–Epilepsy with Delayed Puberty". Qui Graves parla di "effetto placebo dei farmaci" che si manifesta nei casi in cui «sembra prodursi un vero effetto psicoterapeutico» (Graves, 1920).

Prima di Beecher, William Evans e Clifford Hoyle (1933) condussero un esperimento su 90 soggetti al Royal London Hospital, nel corso del quale rilevarono che gli effetti di un farmaco non erano dissimili da quelli di un placebo. Risultati simili furono ottenuti da Harry Gold, Nathaniel Kwit e Harold Otto (1937) in seguito a un esperimento condotto su 700 soggetti. Nel 1946, il fisiologo E. Morton Jellinek descrisse la cosiddetta "reazione placebo", definendola anche "risposta".

Oggi, sono disponibili un numero incalcolabile di definizioni di "placebo" e di "effetto placebo". Una delle più note e citate è quella fornita da Shapiro e Morris (1978), che possiamo qui riprodurre come sineddoche:

> qualsiasi terapia o componente terapeutica che è deliberatamente adoperata per il suo effetto non specifico, psicologico o psicofisiologico, o che è adoperata per il suo presunto effetto specifico, pur essendo priva di specifiche sostanze attive per la patologia in cura. Quando viene adoperato come mezzo di controllo negli studi sperimentali, il placebo viene definito come sostanza o procedura priva di specifiche sostanze attive per la patologia in valutazione. L'effetto placebo è definito come l'effetto psicologico o psicofisiologico prodotto dai placebo.

In conclusione, prima di Beecher, di placebo si parlava e discuteva già, ma non in maniera sistematica e metodica. Fu Beecher a introdurre il termine in ambito

scientifico e a segnalarne la proficuità dell'impiego a un mondo che ne sapeva sostanzialmente poco.

*Il "potente placebo"*

Il titolo dell'articolo di Beecher non lascia dubbi sull'interpretazione che il medico statunitense fornisce del placebo. Il placebo non è un fatto trascurabile da relegare tra le curiosità marginali della medicina, ma un fenomeno "potente" e gravido di conseguenze importanti che ogni buon medico e psicoterapeuta dovrebbe tenere in considerazione. Il ruolo terapeutico del placebo emerge da oltre 15 studi, alcuni dei quali condotti dallo stesso Beecher, compiuti su oltre 1.000 pazienti, «relativi a un insieme eterogeneo di disturbi come dolore conseguente a una ferita, dolore causato da angina pectoris, emicrania, nausea, tosse, sbalzi di umore causati dall'uso di droghe, ansia, tensione e, infine, comune raffreddore». Questi 15 studi costituiscono la base empirica che sostiene la convinzione del medico americano relativa all'efficacia della sostanza. Mai prima di Beecher, si erano esaminati tanti studi per valutare l'efficacia del placebo in medicina. Da tutti questi studi emerge «la costanza relativa dell'effetto placebo in un'ampia varietà di risposte soggettive», secondo un meccanismo fondamentale di azione che merita di essere oggetto di ulteriori indagini. Secondo i dati di Beecher, un numero pari al 35,2 ± 2,2% dei soggetti esaminati manifesta un miglioramento reale delle proprie condizioni dopo l'assunzione, in condizione controllate, di un placebo. Un risultato notevolissimo che, come vedremo, sarà contestato da alcuni.

Secondo Beecher, varie ragioni raccomandano l'impiego del placebo:

il placebo può essere uno strumento psicologico nella terapia di certe malattie causate da disturbi mentali; una risorsa per il medico alle prese con un paziente nevrotico; un mezzo per stabilire sperimentalmente l'effetto reale del farmaco non imputabile alla suggestione; un metodo per rendere nulle le aspettative non solo del paziente, ma anche dell'osservatore, quando quest'ultimo non è consapevole della composizione della sostanza; infine, un mezzo importante per studiare i meccanismi di azione del farmaco. Inoltre, una volta somministrato il placebo, coloro che reagiscono a esso in maniera positiva possono essere utilmente esclusi in alcune circostanze in modo da favorire lo studio degli effetti del farmaco.

Queste raccomandazioni costituiscono una pietra miliare nello studio della medicina: per la prima volta il placebo è considerato non un fatto effimero con cui, malgrado tutto, fare i conti, ma un fenomeno sistematico e strutturale che interviene in momenti diversi sia della ricerca, sia della pratica e della clinica medica e psicoterapeutica. La sua importanza, dunque, risiede non solo nel contributo terapeutico che esso può recare alla pratica medica, ma anche nella definizione della metodologia più idonea a comprendere l'efficacia eventuale di un farmaco e a discriminare tra effetti dovuti al farmaco ed effetti dovuto ad altri fattori. In particolare, per Beecher, i placebo offrono l'opportunità di analizzare e risolvere problemi che non è possibile studiare ricorrendo esclusivamente a farmaci attivi «giacché, usando questi farmaci, non si può mai escludere che la sensazione originaria sia alterata dall'azione del farmaco. L'effetto placebo dei farmaci attivi è mascherato dai loro effetti attivi». L'efficacia attribuita a una sostanza narcotica, ad esempio, non è riducibile al solo effetto chimico ed è «una somma di effetto placebo ed effetto del farmaco. L'effetto complessivo del "farmaco" equivale al suo effetto "attivo" sommato all'effetto placebo».

Al riguardo, Beecher destituisce di ogni valore il "genio intuitivo" del medico, affermando recisamente che una semplice "impressione clinica" non può essere considerata una fonte affidabile di conoscenze scientifiche. A tal fine, sono indispensabili una serie di "tutele", così riassunte dal medico statunitense:

Affinché, in laboratorio e in clinica, si pervenga a una valutazione adeguata, è indispensabile ricorrere alla tecnica del "doppio cieco" in base alla quale né il soggetto né l'osservatore sono a conoscenza di quale sostanza venga adoperata né quando. Questo requisito è soddisfatto tramite l'impiego, sempre in cieco, di un placebo nel programma sperimentale. Dovrebbe poi essere adottato un criterio di riferimento nel caso di sostanze e tecniche nuove. È importante che la somministrazione delle sostanze sottoposte a test avvenga in maniera randomizzata. Se i numeri a disposizione sono modesti, è essenziale impiegare dati correlati, ossia sperimentare sugli stessi pazienti le sostanze poste a confronto. È spesso necessario convalidare matematicamente le differenze osservate. Ogniqualvolta la valutazione di un farmaco o di una tecnica, come spesso accade, dipende da una componente soggettiva, deve essere eliminato dalle procedure menzionate ogni preconcetto conscio o inconscio.

Come ricorda lo stesso Beecher, «distinguere gli effetti, anche notevoli, del placebo da quelli di altre sostanze è manifestamente difficile, se non impossibile, sulla base di una semplice impressione clinica. Molti farmaci sono stati celebrati sulla base dell'impressione clinica quando la loro efficacia dipendeva solo dall'effetto placebo». In questo senso, Beecher fa notare la necessità di operazionalizzare in maniera metodologicamente proficua i concetti di cui si fa uso nel contesto della ricerca e di renderli comprensibili ai soggetti coinvolti nell'esperimento. Ad esempio, quando si dice che un placebo è in grado di attenuare in maniera soddisfacente i sintomi del dolore, è indispensabile intendersi sul significato operativo dell'espressione "attenuazione soddisfacente", di per sé notevolmente vaga. Ecco perché Beecher prosegue: «In ogni studio a cui abbiamo fatto riferimento, questa locuzione è stata accuratamente definita. Per esempio, nel nostro studio sul dolore, con "attenuazione soddisfacente" intendiamo una "attenuazione del dolore del 50% o più, verificata in due intervalli di tempo, 45 e 90 minuti dopo la somministrazione della sostanza" (questa è una formulazione riproponibile che il paziente trova comprensibile)».

Beecher era convinto che più grave fosse il disturbo, maggiore sarebbe stato l'effetto del placebo e che l'efficacia di questo dovesse essere valutata non nel contesto di situazioni artificiosamente sperimentali, ma confrontandosi con patologie reali. Fu anche tra i primi a osservare che alcune persone reagiscono al placebo e altre no e che questo fatto dovesse essere approfondito, essendo un elemento cruciale ai fini della terapia e della ricerca.

Beecher, infine, contrasta l'ipotesi, all'epoca molto diffusa, secondo cui il placebo avrebbe una efficacia puramente psicologica. I suoi dati rendono chiaro, a suo avviso, che un placebo può agire perfino sulla corteccia surrenale a imitazione di una qualsiasi sostanza attiva. Esso, cioè, è in grado di produrre considerevoli alterazioni fisiche nei soggetti. Inoltre, «i placebo non producono esclusivamente effetti benefici, ma, come altre sostanze attive usate in ambito terapeutico, producono concomitanti effetti tossici». Questa osservazione sarà assimilata successivamente dalla letteratura scientifica che conierà con Walter Kennedy (1961) il neologismo "effetto nocebo" per descrivere una sostanza farmacologicamente inerte che, somministrata a un soggetto, produce su questi effetti negativi in virtù delle aspettative del soggetto relative alla sostanza[1].

[1] Oltre all'effetto nocebo, è utile menzionare anche il cosiddetto "effetto pomodoro" (*Tomato Effect*), che consiste nel rifiuto di efficaci cure mediche in quanto il meccanismo sottostante la loro azione non è comprensibile alla luce delle conoscenze di senso comune sulla diffusione delle malattie e l'effetto dei farmaci. Il nome trae origine dalla credenza, diffusa negli Stati Uniti fino al 1820, secondo cui i pomodori erano velenosi e non aveva senso mangiarli. In termini scientifici, questo atteggiamento è responsabile, secondo alcuni studiosi, di profonde incomprensioni nei confronti di terapie che non concordano con i paradigmi scientifici comunemente accettati o che implicano meccanismi di funzionamento non immediatamente intuibili (Goodwin, Goodwin, 1984)

Come è evidente ponendosi soprattutto in una ottica storica, il breve articolo di Beecher è denso di contenuti rilevanti, oggetto, negli anni a venire, di elaborazioni, tematizzazioni e approfondimenti estremamente importanti. Ma anche di critiche distruttive che faranno parlare addirittura di caduta del mito del placebo. Queste critiche sono condensate, in particolare, nell'articolo dei due autori tedeschi Gunver S. Kienle e Helmut Kiene "The Powerful Placebo Effect: Fact or Fiction?" (1997) su cui è ora il caso di soffermarci brevemente. L'importanza di questo articolo sta nel fatto che esso ha influenzato gran parte della letteratura scientifica successiva, spingendola, talvolta, a facili dichiarazioni di "morte del placebo".

*L'effetto placebo: fatto o mito?*

Dopo aver scritto il suo articolo, Beecher è stato accusato di essere un "abile polemista" o, al più, uno "statistico estremamente ingenuo" (Sanghavi, 2007). Il medico americano avrebbe fatto affidamento su studi non impeccabili da un punto di vista metodologico, molti dei quali condotti da lui stesso, e avrebbe tratto conclusioni illegittime dagli esiti degli stessi. Soprattutto, però, Beecher sarebbe stato vittima di una serie imperdonabile di fallacie che gli studiosi Gunver S. Kienle e Helmut Kiene descrivono meticolosamente nell'articolo citato "The Powerful Placebo Effect: Fact or Fiction?". Vediamo quali sono queste fallacie.

*Miglioramento spontaneo*. Secondo Kienle e Kiene, Beecher commetterebbe l'errore di scambiare il miglioramento spontaneo di alcuni disturbi con un effetto placebo. In altre parole, Beecher non considererebbe come fattore di disturbo e come fonte di possibile errore la possibilità che una malattia possa regredire spontaneamente. Ponendo la questione in forma interrogativa: se a un soggetto colpito da un comune raffreddore viene somministrato un placebo e il soggetto guarisce dopo sei giorni, come posso essere sicuro che la sua guarigione non sia imputabile al fatto che i raffreddori comuni tendono a guarire, comunque, entro sei giorni?

*Fluttuazione dei sintomi*. Alcune malattie croniche sono caratterizzate dall'alternanza di fasi di miglioramento e fasi di peggioramento. «A causa di questa fluttuazione sintomatica, è un errore considerare solo il tasso di miglioramento e, senza fare attenzione a quello di peggioramento, interpretarlo come effetto placebo» (Lalli, 2002, p. 292). Anche in questo caso, Beecher avrebbe preso un abbaglio scambiando un fenomeno noto con un effetto placebo: un errore che, secondo Kienle e Kiene, ridurrebbe considerevolmente le pretese statistiche di Beecher di un numero pari al 35,2 ± 2,2% di soggetti migliorati in seguito all'assunzione di un placebo.

*Trattamenti aggiuntivi*. Secondo Kienle e Kiene, Beecher non avrebbe tenuto nel giusto conto la possibilità che determinati effetti siano dovuti non all'azione del placebo somministrato, ma all'assunzione di altre sostanze, forse sconosciute al ricercatore. Un errore piuttosto grossolano, ma non da escludere, che finirebbe col sollevare forti dubbi sui controlli metodologici eseguiti nel corso degli esperimenti citati dal medico americano.

*Slittamento condizionato del trattamento*. Si tratta di un errore di campionamento. «Secondo Kienle e Kiene, in alcuni casi Beecher avrebbe selezionato i pazienti in un modo piuttosto discutibile: quando i pazienti si sentivano meglio, veniva loro somministrato il placebo; quando si sentivano peggio, il placebo veniva sostituito con un trattamento attivo. In uno studio sull'angina pectoris, ad esempio, i pazienti che avevano pochi episodi di angina ricevevano il placebo, quelli i cui attacchi aumentavano ricevevano il farmaco» (Lalli, 2002, p. 294).

*Variabili di risposta irrilevanti o discutibili*. Beecher avrebbe rivolto la propria attenzione a questioni non pertinenti per aumentare l'impressione di efficacia

dell'effetto placebo. «Beecher avrebbe commesso anche questo errore: il 73% di pazienti affetti da sclerosi multipla avevano provato una intensificazione della sensazione di euforia, di vigore e agilità, a suo parere, come effetto del placebo. Ma Kienle e Kiene non sono d'accordo: dal momento che l'euforia è di per sé un sintomo della sclerosi multipla, dunque una intensificazione dell'euforia non è necessariamente […] un segno di miglioramento» (Lalli, 2002, p. 294).

*Risposte per deferenza e subordinazione sperimentale*. Secondo Kienle e Kiene, alcuni pazienti di Beecher avrebbero riferito di aver tratto giovamento dal trattamento ricevuto più per riconoscenza e deferenza nei confronti del loro medico e dei suoi sforzi che per un effettivo miglioramento: un esempio di effetto *compliance* che, come è noto, compare con una certa frequenza, in particolare nella ricerca medica e sociale (Gobbo, 1997, pp. 119–121).

*Giudizi distorti di pazienti nevrotici o psicotici*. I giudizi sulle proprie condizioni fisiche espressi da pazienti affetti da disturbi psichici anche gravi come la psicosi non sarebbero per definizione attendibili e, quindi, dimostrare l'efficacia di un effetto placebo con questo tipo di pazienti sarebbe improponibile.

*Nessun placebo somministrato*. Secondo Kienle e Kiene, esiste una classe di fenomeni che rientrano nell'ambito degli effetti psicosomatici, ma non in quello del placebo. In questi casi, agisce uno specifico stato d'animo che, come dimostra la letteratura antropologica (Cannon, 1942), può condurre, in casi estremi, addirittura alla morte, ma che sarebbe cosa ben diversa dal placebo.

*Resoconti acritici di aneddoti*. Beecher avrebbe basato parte delle sue conclusioni su racconti aneddotici non verificati e, in quanto tali, inattendibili. In particolare, la storia di una donna di mezza età malata di cancro, sottoposta a un intervento chirurgico e giudicata, in seguito, inoperabile. Destatasi dall'anestesia, la donna aveva appreso la verità da un suo parente ed era morta poco dopo a causa di uno shock cardiovascolare. Secondo Kienle e Kiene, pur prendendo la storia per buona, nulla esclude che la donna sia morta a causa di una emorragia o di un embolo polmonare. Non ci sarebbe, dunque, bisogno di ricorrere a una spiegazione in termini di placebo.

*Citazioni erronee*. Secondo Kienle e Kiene, «tutta la letteratura sul placebo è contaminata da innumerevoli citazioni erronee (*Misquotation*) e imprecisioni nel riportare percentuali di guarigione, numero del campione osservato, modalità e durata della somministrazione del placebo» (Lalli, 2002, p. 297).

*False assunzioni di effetti tossici del placebo*. Infine, Kienle e Kiene contestano l'esistenza di effetti tossici provocati dalle sostanze placebo, attribuendo la loro esistenza a sintomi normali delle malattie.

In conclusione, Kienle e Kiene affermano perentoriamente l'inesistenza dell'effetto placebo, una conclusione che ha condizionato molti medici e ricercatori dopo la pubblicazione del loro articolo. In realtà, la psicologa Chiara Lalli, in un articolo intitolato "Effetto placebo, è solo suggestione" (2002), ha espresso serie e fondate critiche alla disamina di Kienle e Kiene. Per la studiosa italiana, le argomentazioni offerte dagli autori tedeschi sono afflitte da consistenti errori e contraddizioni e l'inesistenza dell'effetto placebo non è affatto dimostrata. Ad esempio, il verificarsi di un miglioramento spontaneo o di una fluttuazione dei sintomi non esclude di per sé l'esistenza di un effetto placebo ed è possibile condurre esperimenti per isolare l'effetto di una variabile rispetto alle altre. A proposito di variabili di risposta irrilevanti, «non è chiarito il motivo per cui un aumento di euforia non starebbe necessariamente a significare nulla» (Lalli, 2002, p. 294). Né è accettabile l'osservazione secondo cui pazienti nevrotici e psicotici sarebbero sempre inaffidabili. In alcuni casi, Kienle e Kiene giudicano sovrastimato l'effetto placebo per poi

concludere risolutamente per la sua inesistenza. In altri, attribuiscono a Beecher errori grossolani di campionamento e di altro tipo di cui, però, non sembrano avere le prove; oppure generalizzano gli esiti di un errore facendone la prova dell'inesistenza del placebo. È discutibile poi la loro inclinazione a riconoscere la presenza di effetti psicosomatici – e quindi mentali – e a disconoscere ogni effetto placebo in quanto, appunto, meramente "mentale". Infine, non si comprende perché le conseguenze degli errori metodologici rilevati – come i resoconti di aneddoti e le citazioni erronee – siano esclusivamente a vantaggio del placebo.

Conclude Chiara Lalli: «La sfida che l'effetto placebo e la mente condividono consiste nella dimostrazione della loro esistenza e nella spiegazione soddisfacente del come possano esistere in un mondo che non ammette sostanze immateriali o inestese, del come possano esercitare un'azione causale in un universo fisico casualmente chiuso» (Lalli, 2002, p. 299). Una sfida oggi sicuramente ancora aperta e che rende il placebo un elemento perturbante «nell'ambito del pensiero medico, perché tende ad introdurre un fattore che i fautori (o fanatici?) del metodo scientifico–sperimentale, ritengono pericoloso e destabilizzante, in quanto fenomeno non misurabile e quantificabile» (Lalli, Lalli, Padrevecchi, 2002).

*Conclusioni*

Una letteratura ormai imponente ha mostrato come, lungi dall'essere un fenomeno trascurabile, l'effetto placebo è attivamente presente e riveste un ruolo seminale nel rapporto medico–farmaco–paziente. Placebo, però, è anche ogni sostanza usata in sostituzione di un farmaco per misurarne l'azione farmacologica. L'effetto placebo può verificarsi anche con l'impiego di sostanze attive e anche in assenza di terapia farmacologica o di contesto medico. Ad esempio, il placebo può essere costituito da farmaci la cui azione è accresciuta dalla fiducia che il paziente e il medico nutrono nei loro confronti. Oltre che con sostanze attive, l'effetto placebo può verificarsi anche in contesti non terapeutici. È il caso del bambino che, dopo una brutta caduta, avverte il desiderio di piangere e, non ancora sicuro di ciò che sente, guarda la madre in attesa di una conferma. Se questa ha un'espressione accigliata e preoccupata, il bambino inizia a strepitare. Altrimenti, rassicurato dallo sguardo comprensivo e tenero della madre, si comporta come se non fosse successo nulla. Come ho mostrato nel mio *Oracoli Quotidiani. Cos'è e come funziona la profezia che si autoavvera* (2003), l'effetto placebo è un fenomeno ubiquitario e proteiforme, che affascina e confonde, e che chiama in gioco fattori psicosociali estremamente rilevanti come aspettative, desideri, atteggiamenti e preconcetti.

Emerge, dunque, la necessità di una politica scientifica che contempli esplicitamente il bisogno di fronteggiare l'effetto placebo, considerandone le conseguenze in maniera responsabile e informata. Sapere che il rapporto medico–paziente non si riduce alla semplice somministrazione di farmaci e implica un gioco di aspettative e controaspettative è vitale in vista della stessa terapia. Soprattutto nel settore oncologico e psichiatrico, comunicare determinate aspettative può incidere moltissimo sull'esito finale.

L'effetto placebo non è, dunque, un mero accidente di percorso o un elemento periferico da accantonare a favore dei più solidi elementi chimici. È un vero e proprio fattore basilare la cui azione è ormai ampiamente assodata. «Il rischio è di non tenere nel giusto conto un ingrediente essenziale e di cadere nella trappola così icasticamente espressa dalla seguente storiella:

Uno psichiatra chiese a un paziente che batteva continuamente le mani:

“Perché continui a battere le mani?”.
Il malato rispose:
“Per scacciare gli elefanti”.
Lo psichiatra ribatté:
“Ma non ci sono elefanti qui!”.
Il malato replicò continuando a battere le mani:
“Vedi che funziona?”» (Capuano, 2003, p. 125).

Ecco perché il testo di Beecher è ancora oggi fondamentale. Il medico americano fu il primo a prospettare la rilevanza sistematica e strutturale del placebo e a condurre ricerche non occasionali sull’effetto placebo. Ricerche che hanno fatto da apripista all’esplorazione di uno dei fenomeni più seducenti e gravidi di conseguenza della storia della medicina, ma anche della psicologia, della sociologia e dell’antropologia.

Bibliografia di riferimento


Barrowman, N. (2016). “The Myth of the Placebo Effect”, *The New Atlantis*, n. 48, pp. 46–59.

Beecher, H. K. (1955). “The Powerful Placebo”, *J.A.M.A.*,vol. 159, n. 17, pp. 1602–1606.

Cannon, W. B. (1942). “”Voodoo” Death”, *American Anthropologist*, vol. 44, n. 2, pp. 169–181.

Capuano, R.G. (2003). *Oracoli Quotidiani. Cos’è e come funziona la profezia che si autoavvera*. Napoli: ESI.

de Montaigne, M. (1580–1588). “Della forza dell’immaginazione”, in Idem. (1986). *Saggi*, vol. 1. Milano: Mondadori.

Evans, W., Hoyle, C. (1933). “The comparative value of drugs used in the continuous treatment of angina pectoris”, *Quarterly Journal of Medicine*, vol. 2, n. 3, pp. 311–338.

Gobbo, G. (1997). *Le risposte e il loro contesto*. Milano: Franco Angeli Editore.

Gold, H., Kwit, N. T., Otto, H. (1937). “The Xanthines (Theobromine and Aminophyllin) in the treatment of cardiac pain”, *J.A.M.A.*, vol. 108, n. 26, pp. 2173–2179.

Goodwin, S., Goodwin, J. M. (1984). “The Tomato Effect: Rejection of Highly Efficacious Therapies”, *Journal of the American Medical Association*, vol. 251, n. 18, pp. 2387–2390.

Graves, T. C. (1920). “Commentary on a Case of Hystero–Epilepsy with Delayed Puberty”, *The Lancet*, vol. 196, pp. 1134–1135.

Jellinek, E. M. (1946). “Clinical Tests on Comparative Effectiveness of Analgesic Drugs”, *Biometrics Bulletin*, vol.2, n.5, pp. 87–91.

Kennedy, W P. (1961). “The Nocebo Reaction”, *Medical World*, vol. 95, pp. 203–205

Kienle, G. S., Kiene, H. (1997). “The Powerful Placebo Effect: Fact or Fiction?”, *Journal of Clinical Epidemiology*, vol. 50, n. 12, pp. 1311–1318.

Lalli, C. (2002). “Effetto placebo, è solo suggestione”, *Rivista di Psichiatria*, vol. 37, n. 6, pp. 290–300.

Lalli, N., Lalli, C., Padrevecchi, F. (2002). *Il placebo come “perturbante”*, disponibile presso: http://www.nicolalalli.it/pdf/confronto/placebo.pdf.

“Placebo in history”, *Wikipedia*, disponibile presso: https://en.wikipedia.org/wiki/Placebo_in_history.

Sanghavi, D. (2007). “Debunking the power of the placebo effect”, *Slate*, 23 ottobre, disponibile presso: http://www.slate.com/articles/health_and_science/medical_examiner/2007/10/pill_popping.html.

Shapiro, K. A. (1968). “Semantics of the placebo”, *Psychiatric Quarterly*, vol. 42, pp. 653–695.

Shapiro, A. K., Morris, L. A. (1978). “The placebo effect in medical and psychological therapies”, in Garfield, S. L., Bergin, A. E. (a cura di) (1978). *Handbook of psychotherapy and behavior change: An empirical analysis*. New York: Wiley, pp. 369–410.

Shapiro, K. A., Shapiro, E. (1997). *The Powerful Placebo. From Ancient Priest to Modern Physician*. Baltimore (Maryland): The Johns Hopkins University Press.

Henry K. Beecher

# *Il potente placebo*[1]

*J.A.M.A.*, (24 dicembre 1955),
vol. 159, n. 17, pp. 1602–1606

È indubbio che medici sapienti e ciarlatani facciano uso dei placebo da secoli, ma è solo di recente che la ricerca clinica ha riconosciuto che l'uso di questo strumento è essenziale «[...] per distinguere gli effetti farmacologici da quelli della suggestione e […] per ottenere una valutazione imparziale dell'esito di un esperimento». È singolare il fatto che, appena dieci anni fa, Pepper abbia affermato: «A quanto pare, non è mai stato pubblicato un articolo che analizzi [primariamente] l'importante argomento del placebo». Nel 1953 Gaddum[2] ha dichiarato:

> Queste pillole sono talvolta chiamate placebo, ma sarebbe meglio chiamarle pillole fasulle (*dummy*). Secondo la versione ridotta dell'Oxford Dictionary, la parola "placebo" è in uso dal 1811 e denota una medicina somministrata più per compiacere il paziente che per arrecargli beneficio. Le pillole fasulle non sono particolarmente note per il piacere che danno a chi le assume. Uno dei significati della parola "fasullo" è "alterato" (*counterfeit*). Mi sembra che questa sia la parola giusta per descrivere una forma di terapia messa in atto per non sortire alcun effetto. Aderisco a questa interpretazione del termine. Un placebo è qualcosa il cui scopo è agire tramite un meccanismo psicologico. Favorisce la suggestione terapeutica, ma l'effetto che produce può essere tanto psicologico quanto fisico. Può far sentire meglio il paziente senza un motivo oggettivo o può produrre cambiamenti reali, ad esempio, nei confronti della secrezione gastrica […]. Le pillole fasulle possono, ovviamente, agire da placebo, ma, in questo caso, perdono parte del loro valore in quanto pillole fasulle. Esse hanno due funzioni concrete: la prima è quella di consentire di distinguere gli effetti farmacologici da quelli della suggestione; la seconda è quella di fornire una valutazione imparziale dell'esito di un esperimento.

Si potrebbe obiettare a Gaddum che sia le pillole fasulle sia i placebo sono composti dalle medesime sostanze farmacologicamente inerti, come lattosio, soluzione salina, amido. Dal momento che essi si differenziano soprattutto in base alle ragioni per cui sono somministrati, e solo talvolta in base ai loro effetti, sembra più facile adoperare esclusivamente il termine "placebo", le cui due principali funzioni sono ben descritte nella ultima frase del professor Gaddum citata in precedenza. Infine, non capisco come una pillola fasulla possa non avere un effetto psicologico che, se soddisfacente, non la renderebbe diversa da un placebo. Il termine "placebo" calza a pennello. Per quanto manchi forse di precisione, il vocabolario dovrà presto includerne l'uso.

Agli utilizzi sempre più riconosciuti del placebo, aggiungerei quello di strumento per comprendere certi meccanismi fondamentali dell'azione dei farmaci, in particolare quelli concepiti per modificare le risposte soggettive. Di questo utilizzo forniremo qui qualche esempio. Presenteremo prove valide a sostegno della tesi secondo cui buona parte dell'azione prodotta da diversi generi di farmaci si basa sulla risposta, o sulla componente elaborativa della sofferenza, piuttosto che sull'effetto sulla sensazione originaria.

Le opportunità offerte dal placebo sono uniche in quanto esso non contribuisce ad alcun processo in virtù della sua composizione chimica. Il placebo, non ha, per così

---

[1] Dal laboratorio di anestesia della Harvard Medical School del Massachusetts General Hospital. Testo letto nel corso della sessione sulla chirurgia generale e addominale del 104° congresso annuale dell'American Medical Association, Atlantic City, 7 giugno 1955.

[2] Gaddum, J.H., Conferenza in memoria di Walter Ernest Dixon: Farmacologia clinica, *Proc. Roy. Soc. Med.*, vol. 47, pp. 195–204, 1954.

dire, né la reattività né la consistenza concreta che si esige da un farmaco "reale". Non importa minimamente quale sia la composizione del placebo o quanto se ne adoperi, purché il soggetto o l'osservatore non ne siano consapevoli. Il placebo, dunque, offre uno strumento indispensabile per studiare la risposta o la componente elaborativa della sofferenza. Di ciò parleremo più avanti. Altrove ho già abbondantemente esaminato questa caratteristica[3].

*Ragioni che ne raccomandano l'uso*

Le ragioni che raccomandano l'uso del placebo possono essere descritte riassumendone gli scopi principali: il placebo può essere uno strumento psicologico nella terapia di certe malattie causate da disturbi mentali; una risorsa per il medico alle prese con un paziente nevrotico; un mezzo per stabilire sperimentalmente l'effetto reale del farmaco non imputabile alla suggestione; un metodo per rendere nulle le aspettative non solo del paziente, ma anche dell'osservatore, quando quest'ultimo non è consapevole della composizione della sostanza; infine, un mezzo importante per studiare i meccanismi di azione del farmaco. Inoltre, una volta somministrato il placebo, coloro che reagiscono a esso in maniera positiva possono essere utilmente esclusi in alcune circostanze in modo da favorire lo studio degli effetti del farmaco. Ad esempio, Jellinek (1946), esaminando 199 pazienti affetti da emicrania, rilevò che 79 di essi non avevano tratto sollievo dall'assunzione del placebo, a differenza degli altri 120. I suoi dati possono essere riassunti in questo modo: mentre il tasso di successo medio non consente di rilevare differenze tra le sostanze A, B e C, sembra che, tra coloro che non reagiscono al placebo, la sostanza A sia decisamente più efficace delle altre due (Tavola 1). Jellinek è così riuscito a dimostrare (con il supporto di metodi statistici) che, escludendo i soggetti che reagiscono al placebo, è possibile ottenere interessanti differenze di risultato. Le conclusioni di Jellinek sono meno condivisibili quando considera i soggetti che reagiscono al placebo alla stregua di individui "che hanno dolori immaginari ed emicranie di origine psicologica". In base a una ricerca condotta da me e dai miei colleghi su pazienti sofferenti di dolori conseguenti a ferite post–operatorie, pare che i placebo riescano ad attenuare i dolori che hanno cause fisiologiche (di sicuro è vero il contrario: cause psicologiche che danno origine a flussi di succo gastrico possono produrre dolori ulcerosi). Abbiamo discusso altrove[3] la questione della localizzazione della reazione a sgradevoli fenomeni sensoriali.

Possiamo prendere in esame un esempio tratto dal nostro lavoro di ricerca, che illustra come i placebo contribuiscano ad attenuare il dolore che ha cause fisiologiche (come quello post–operatorio) e come possa essere utile l'esclusione dei soggetti che reagiscono al placebo. Nel 1953, Keats, Mosteller, Lasagna e io[4] somministrammo degli analgesici per via orale a dei pazienti che dichiaravano di soffrire di gravi e costanti dolori conseguenti a ferite post–operatorie e notammo che, quando prendevamo in considerazione tutti i pazienti e tutti i dati, non riuscivamo a scomporre i dati aggregati relativi all'effetto dell'acido acetilsalicilico e di alcune sostanze narcotiche (morfina e codeina); tuttavia, quando escludemmo i soggetti che reagivano al placebo, osservammo risultati nettamente differenti tra i soggetti che avevano assunto acido acetilsalicilico per via orale e quelli che avevano assunto sostanze narcotiche, sempre per via orale. Osservazioni di questo tipo furono sufficienti a stimolare il nostro

---

[3] Beecher, H.K., "The Subjective Response and Reaction to Sensation: The Reaction Phase as the Site of Effective Drug Action", *Am. J. Med.*, in pubblicazione.

[4] Beecher, H.K..; Keats, A.S.; Mosteller, F. e Lasagna, L., "The Effectiveness of Oral Analgesics (Morphine, Codeine, Aceltylsalicylic Acid) and the Problem of Placebo "Reactors" and "Non–Reactors"", *J. Pharmacol. & Exper. Therap.*, vol. 109, pp. 393–400, 1953.

interesse nei confronti dei soggetti che reagivano al placebo. Nel 1954, conducemmo uno studio[5] di questi soggetti e della loro reazione al placebo, esaminando 162 pazienti sofferenti di dolori intensi e costanti conseguenti a ferite post–operatorie. Non rilevammo alcuna differenza in termini di sesso e di intelligenza tra coloro che reagivano al placebo e coloro che non reagivano. Osservammo, tuttavia, differenze significative in termini di atteggiamenti, abitudini, istruzione e struttura di personalità tra coloro che reagivano sempre al placebo e coloro che non reagivano mai. Queste differenze sono descritte nel rapporto[5] da noi prodotto sullo studio (i soggetti che reagirono al placebo esibirono una attenuazione dei sintomi provocati dalla morfina in percentuale significativamente superiore rispetto ai soggetti che non reagirono).

In uno studio condotto su soggetti affetti da dolori intensi conseguenti a ferite post–operatorie, Lasagna, Mosteller, von Felsinger e io[5] osservammo che il numero di dosi di placebo era altamente correlato al numero totale di dosi di ogni tipo. Su 15 pazienti che avevano assunto una dose di placebo, il 53% fece rilevare una riduzione del dolore; su 21 pazienti che avevano assunto due dosi di placebo, il 40% mostrò una riduzione del dolore; su 15 pazienti che avevano assunto tre dosi di placebo, il 40% esibì una riduzione del dolore; su 15 pazienti che avevano assunto quattro o più dosi di placebo, il 15% mostrò una riduzione del dolore. Notammo una correlazione significativa tra numero di dosi e percentuale di soggetti che mostravano una riduzione del dolore. Lo stesso studio ci ha consentito di esaminare la continuità della risposta al placebo. 69 pazienti assunsero due o più dosi di placebo. Il 55% (38 pazienti) reagì in maniera incoerente, ossia, a volte il placebo sortiva effetto, a volte no. Il 14% (10 pazienti) reagì in maniera coerente, ossia tutte le dosi di placebo furono efficaci. Il 31% (21 pazienti) non reagì mai, ossia le dosi di placebo non produssero alcun effetto su di loro. È impossibile predire l'efficacia di ulteriori placebo dalla reazione alla dose iniziale di soluzione salina. Non si deve in alcun modo presupporre che l'azione dei placebo si limiti alle reazioni "psicologiche". Sono disponibili molti esempi di cambiamenti "fisiologici", obiettivi, prodotti dai placebo. Più avanti presenteremo alcuni dati al riguardo.

### *Ampiezza dell'effetto terapeutico dei placebo*

Nonostante il forte interesse di alcuni per le risposte al placebo e per i soggetti che vi reagiscono, vi è una scarsissima attenzione, sia in ambito scientifico che in ambito clinico, per le importanti conseguenze che può avere l'ignoranza degli effetti del placebo e per le devastanti ripercussioni, sia in ambito sperimentale sia sulla validità del giudizio clinico, che può derivare dalla mancanza di interesse per questo tema. Questo problema si verifica in molti laboratori e in molti contesti terapeutici. Le dimensioni e la pervasività di tale problema possono essere illustrate in maniera ottimale da alcuni dati quantitativi ricavati da studi condotti da noi e da altri ricercatori. Abbiamo selezionato a tal fine, in maniera casuale, 15 studi (tra molti che avrebbero potuto essere parimenti inclusi) i cui risultati sono riassunti dalla Tavola 2. Non si tratta di un gruppo di studi selezionati ad hoc: abbiamo considerato tutti gli studi che presentavano dati adeguati. Così, su 15 studi (7 nostri e 8 di altri ricercatori) che hanno coinvolto 1.082 pazienti, abbiamo osservato che i placebo mostrano una efficacia significativa media di 35,2 ± 2,2%, un livello non da tutti riconosciuto. Il grande potere dei placebo fornisce una delle conferme più rilevanti alla tesi secondo cui i farmaci in grado di alterare in maniera rilevante le risposte e i sintomi soggettivi agiscono sulla componente reattiva della sofferenza[3].

---

[5] Lasagna, L.; Mosteller, F.; von Felsinger, J.M. e Beecher, H.K.., "A Study of the Placebo Response", *Am. J. Med.*, vol. 16, pp. 770–779, 1954.

*Effetti collaterali tossici e altri effetti soggettivi dei placebo*

I placebo non producono esclusivamente effetti benefici, ma, come altre sostanze attive usate in ambito terapeutico, producono concomitanti effetti tossici. Esaminando 35 diversi effetti tossici prodotti da placebo rilevati in più di un nostro studio, gran parte di essi si manifestano nel modo seguente: secchezza delle fauci (7 soggetti su 77 o il 9%); nausea (9 soggetti su 92 o il 10%); sensazione di pesantezza (14 soggetti su 77 o il 18%); emicrania (23 soggetti su 92 o il 25%); difficoltà di concentrazione (14 soggetti su 92 o il 15%); sonnolenza (36 soggetti su 72 o il 50%); vampate (6 soggetti su 77 o l'8%); rilassamento (5 soggetti su 57 o il 9%); spossatezza (10 soggetti su 57 o il 18%); sonno (7 soggetti su 72 o il 10%). Gli effetti citati sono stati riportati come riferiti, anche se né i soggetti né gli osservatori erano consapevoli del fatto che fosse stato somministrato un placebo.

TAVOLA 1
Percentuale di pazienti (su 199) affetti da emicrania che hanno tratto sollievo dall'uso di sostanze attive o placebo

| *Sostanza* | *Tasso di successo medio %* | *Efficacia nel gruppo di soggetti che non hanno reagito al placebo%* | *Efficacia nel gruppo di soggetti che hanno reagito al placebo%* |
|---|---|---|---|
| | (199) | (79) | (120) |
| A | 81 | 88 | 82 |
| B | 80 | 67 | 87 |
| C | 80 | 77 | 82 |
| Placebo | 52 | 0 | .. |

Nel 1954, Wolf e Pinsky[6] riferirono i risultati di un interessante studio sui placebo e sulle reazioni tossiche a essi concomitanti. Dallo studio, che esaminava gli effetti di una sostanza presumibilmente attiva e di un placebo (lattosio) su un gruppo di pazienti che lamentava ansia e tensione come sintomi principali, emerse che circa il 30% di 31 pazienti dichiarava di sentirsi meglio. È interessante osservare che il tasso di miglioramento era stato maggiore da un punto di vista soggettivo che da quello oggettivo, rilevato attraverso l'osservazione di sintomi come tremolio, sudorazione e tachicardia. In quest'ultimo caso, circa il 17% dei soggetti mostrò di sentirsi meglio.

Tra i pazienti di Wolf e Pinsky furono registrati disturbi trascurabili, ma 3 dei 31 pazienti esibirono reazioni rilevanti al placebo: uno di essi accusò immediatamente spossatezza, palpitazione e nausea sia dopo aver assunto il placebo sia dopo aver ingerito il farmaco testato (terapeuticamente inefficace). Un secondo paziente sviluppò una diffusa eruzione cutanea, associata a prurito, eritema e maculopapule, dopo aver assunto il placebo. Tale disturbo fu diagnosticato da un dermatologo come dermatite medicamentosa. L'eruzione scomparve immediatamente appena fu cessata la somministrazione del placebo. Dal momento che il placebo era costituito da una piccola quantità di lattosio assunto per via orale, non è possibile che esso possa aver prodotto una reale dermatite. Una terza paziente accusò un dolore epigastrico seguito da diarrea e orticaria che provocarono un edema angioneurotico delle labbra 10 minuti dopo

[6] Wolf, S. e Pinsky, R.H., "Effects of Placebo Administration and Occurrence of Toxic Reactions", *J.A.M.A.*, vol. 155, pp. 339–341 (22 maggio 1954).

l'assunzione delle pillole. Questi sintomi si verificarono altre due volte dopo l'assunzione delle pillole e di nuovo quando le pillole furono sostituite. In sostanza, le sue reazioni ebbero luogo sia dopo l'assunzione del placebo sia dopo la somministrazione del farmaco (terapeuticamente inefficace). Questi potenti effetti del placebo sono una dimostrazione oggettiva che la fase di risposta[3] alla sofferenza può produrre considerevoli alterazioni fisiche.

TAVOLA 2
Efficacia terapeutica dei placebo per condizione patologica

| Disturbo | Studio | Placebo | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Sostanza | Modalità di assunzione* | Numero dei pazienti | Percentuale di soggetti che hanno tratto sollievo e soddisfazione dai placebo |
| Intenso dolore da ferita post–operatoria | Keats, A.S. E Beecher, H.K.: J. Pharmacol. & Exper. Therap., vol. 100, pp. 1–13, 1950. | Soluzione salina | E.V. | 118 | 21% |
| | | Soluzione salina | S.C. | 29 | 31% |
| | | Soluzione salina | E.V. | 34 | 26% |
| | | Soluzione salina | P.O. | 52 | 40% |
| | | Lattosio | | 36 | 26% 33 |
| | | | | 44 | 34% |
| | | | | 40 | 32% |
| | Beecher, H.K. e altri: U.S. Armed Forces, M.J., vol. 2, pp. 1269–1276, 1951. | | | | |
| | Keats, A.S. e altri, J.A.M.A., vol. 147, pp. 1761–1763 (29 dic.), 1951. | | | | |
| | Beecher e altri (1953)[3] | | | | |
| | Lasagna e altri (1954)[4] | Soluzione salina | S.C. | 14 | 50% |
| | | | | 20 | 37% |
| | | | | 15 | 53% 39 |
| | | | | 21 | 40% |
| | | | | 15 | 40% |
| | | | | 15 | 15% |
| Tosse | Gravenstein, J.S. E altri: J. Appl. Physiol., vol. 7, pp. 119–139, 1954. | Lattosio | P.O. | 22 | 36% 40 |
| | | | | 23 | 43% |
| Sbalzi di umore causati dall'uso di droghe | Lasagna, L. e altri: J.A.M.A., vol. 157, pp. 1.006–1.020 (19 marzo 1955) | Cloruro di sodio isotonico | S.C. | 20 | 30% |
| | | | | 30 | 30% |
| Dolore causato da angina pectoris | Evans, W. And Hoyle, C.: Quart. J. Med., vol. 2, pp. 311–388. | Bicarbonato di sodio | P.O. | 66 | 38% |
| | | "Placebo" | P.O. | 19 | 26% |
| | Travell, J. And others: Ann. New York Acad. Sc., vol. 52, pp. 345–353, 1949. | Lattosio | P.O. | 27 | 38% |
| | Greiner, T. e altri: Am. J. Med., vol. 9, pp. 143–155, 1950. | | | | |
| Emicrania | Jellinek (1946) | Lattosio | P.O. | 199 | 52,00% |
| Mal di mare | Gay e Carliner (1949) | Lattosio | P.O. | 33 | 58,00% |
| Ansia e tensione | Wolf e Pinsky (1954)[5] | Lattosio | P.O. | 31 | 30,00% |
| Tosse speriment | Hillis (1952) | Cloruro di sodio | S.C. | 1 | 37,00% |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ale (molti esperimenti) | | isotonico | | | |
| Raffreddore comune | Diehl, H.S.: J.A.M.A., vol. 101, pp. 2.042–2.049 (23 dic. 1933) | Lattosio | P.O. | 110 (in forma acuta) | 35 % (in forma acuta) |
| | | | | 48 (in forma cronica subacuta) | 35 % (in forma cronica subacuta) |
| | | | Totale pazienti | 1.082 | |
| | | | Media di pazienti che hanno tratto sollievo | 35,2 ± 2,2% | |

* E.V. = endovena; S.C. = sottocutanea; P.O. = per bocca

## *Effetti oggettivi dei placebo*

Dopo aver condotto 13 esperimenti con sostanze placebo su un soggetto affetto da fistola intestinale, Abbot, Mack e Wolf[7] rilevarono che il livello di acido gastrico era diminuito in 8 esperimenti, aumentato in 2 e rimasto immutato in 3. In un secondo gruppo di 13 esperimenti in cui non era stata adoperata alcuna sostanza attiva, il livello di acido gastrico aumentò in un caso, diminuì in 4 e rimase immutato in 8. Il livello di acido gastrico diminuì del doppio quando fu adoperato un placebo rispetto a quando non fu somministrata alcuna sostanza attiva. In precedenza, parlando degli effetti tossici, abbiamo fatto riferimento ai pazienti di Wolf e Pinsky che esibirono sintomi oggettivi da intossicazione dopo aver assunto il placebo: palpitazione, eruzione eritematosa, diarrea, orticaria, edema angioneurotico. Al riguardo Wolf[8] osserva: «[...] gli "effetti placebo" comprendono alterazioni organiche oggettive che possono essere superiori a quelle imputabili all'azione di farmaci potenti».

Durante i nostri esperimenti con sostanze narcotiche, io e Keats abbiamo osservato che 7 soggetti su 15 (il 47%) avevano fatto registrare la comparsa di pupille ristrette, imputata in un primo momento (a causa dell'impiego di tecniche in cieco) all'uso delle sostanze e poi attribuita all'effetto del placebo. Anche se tale effetto osservato avrebbe potuto non essere associato alla somministrazione di placebo in questo caso, esso illustra il tipo di errore che può condizionare un esperimento non controllato sugli effetti dei farmaci.

Cleghorn, Graham, Campbell, Rublee, Elliott e Saffran hanno studiato la corteccia surrenale in pazienti psiconevrotici affetti da un livello d'ansia tale da rendere necessario il ricovero in ospedale. Dal loro studio è emerso che una iniezione di placebo (soluzione isotonica) produce nei pazienti affetti da grave ansia una risposta simile a quella provocata dalla corticotropina (ACTH) nei pazienti normali (come criterio di attività della corteccia surrenale sono stati adoperati i seguenti indici: aumento della presenza di neutrofili nel sangue, diminuzione dei linfociti, diminuzione degli eosinofili, aumento del tasso di acido urico in rapporto alla creatinina. Più recentemente, sono stati presi in considerazione anche: presenza di potassio, sodio, 17–chetosteroidi e lipidi riducenti neutri). L'entità documentata delle risposte è emersa da vari esperimenti condotti su soggetti normali (etichettati "O") e su pazienti. I pazienti sono stati arbitrariamente suddivisi in tre categorie – pazienti che evidenziavano effetti lievi (½), pazienti che evidenziavano effetti moderati (1) e pazienti che evidenziavano effetti

[7] Abbot, F.K.; Mack, M. e Wolf, S., "The Action of Banthine on the Stomach and Duodenum of Man with Observations on the Effects of Placebos", *Gastroenterology*, vol. 20, pp. 249–261, 1952.

[8] Wolf, S., "Effects of Suggestion and Conditioning on the Action of Chemical Agents in Human Subjects – The Pharmacology of Placebos", *J. Clin. Invest.*, vol. 29, pp. 100–109, 1950.

consistenti (2) – e sono stati definiti i margini dei parametri numerici delle tre categorie. In un caso, i numeri attribuiti alle tre categorie sono stati sommati per ottenere un indice composito dell'attività della corteccia surrenale. I soggetti normali che ricevevano una piccola dose di corticotropina reagivano in maniera superiore ai soggetti della categoria ½; la categoria 1 esibiva una gamma di variazioni mai osservata nei soggetti normali, ma che era comune in condizioni di stress e dopo assunzione di corticotropina; i soggetti della categoria 2 presentavano un livello di reazione insolito per dosi di corticotropina non superiore alle 25 unità. La reazione aumentava con l'assunzione di una dose di corticotropina. 25 soggetti ricevettero una iniezione di soluzione salina. Dai dati, appare chiaro che l'attività della corteccia surrenale dei pazienti affetti da un grave disturbo di ansia è più alterata dal placebo di quanto accada ai pazienti con un disturbo di ansia meno grave.

Questi dati oggettivi evidenziano che un placebo può agire sulla corteccia surrenale e imitare il comportamento di una sostanza attiva. Evidenziano anche che più è grave il disturbo, maggiore è l'effetto del placebo (ciò è in linea con una tesi che sosteniamo da tempo, ossia che, per ottenere informazioni affidabili sull'efficacia di certi farmaci concepiti per alterare la risposta soggettiva che caratterizza di norma ogni patologia, è meglio far riferimento a una situazione di patologica reale).

In uno studio in corso, ho raccolto prove solide del fatto che i placebo sono molto più efficaci nell'attenuare lo stress (in situazioni come i dolori conseguenti a ferite post–operatorie) quando lo stress è intenso rispetto a quando è meno intenso. Di conseguenza, sia i dati soggettivi sia quelli oggettivi (Cleghorn e altri) confermano la tesi di una efficacia differenziale dei placebo.

*Commento*

Un'analisi interessante dell'impiego del placebo in terapia fu proposta da Gold e altri nel corso di una delle *Cornell Conferences* sulle terapie nel 1946[9]. Gold è stato uno dei primi ricercatori a comprendere l'uso, il significato e l'importanza del placebo. Fino ad ora, i suoi commenti avveduti in materia non hanno ricevuto molta attenzione. Durante la conferenza ricordata, DuBois osservò che, sebbene poco citati in letteratura, i placebo sono più usati di qualsiasi altro genere di farmaci. DuBois non concordava con quanti ritengono che i placebo siano sostanze che si limitano a calmare il paziente piuttosto che recargli beneficio e argomentò – e le sue parole sono condivisibili – che calmare significa recare un beneficio. DuBois ricordò che Fantus sostenne che più è modesta l'intelligenza del paziente, più egli trae beneficio dal placebo. Gold si dissociò da questa tesi e produsse prove a sostegno del suo disaccordo. Sulla base dei dati in nostro possesso, noi concordiamo con Gold. Wolff dichiarò che il placebo, in quanto associato alla medicina, comunica un messaggio di questo tipo: "Mi prenderò cura di te". Diethelm aggiunse che il soggetto reagisce alla suggestione perché ciò che gli è suggerito diventa per lui realtà. Il soggetto vi crede e, di conseguenza, il risultato atteso si verifica (la credenza fa avverare la risposta attesa). Gold raccomandò vivamente l'impiego di placebo "puri", ossia di placebo che non contengono sostanze che potrebbero avere un qualche effetto diretto sulle cellule del corpo, in modo che il medico fosse immune dal rischio di ingannarsi. Egli sembra credere che queste sostanze siano comunque efficaci, in virtù dello specifico farmaco aggiunto, quando in realtà tutto il loro potere deriva dal placebo.

Negli studi su pazienti sofferenti da anni di dolori continui conseguenti a ferite post–operatorie, abbiamo rilevato che abbastanza frequentemente il 30% o più di questi

[9] Wolff, H.G., DuBois, E.F. e Gold, H., *Cornell Conferences* sulle terapie: Impiego dei placebo in terapia, New York, *J. Med.*, vol. 46, pp. 1.718–1.727, 1946.

soggetti ricava una soddisfacente attenuazione del dolore in seguito all'assunzione di placebo. L'efficacia di un placebo varia, come è evidente dalla Tavola 2, da un gruppo all'altro, ma è sempre straordinariamente elevata, superando di norma il 30% citato. Ovviamente, in questi e in altri studi indicati nella Tavola 2, la validità della tesi qui presentata (ossia che il placebo può avere un considerevole effetto terapeutico) dipende ampiamente da ciò che intendiamo con l'espressione "attenuazione soddisfacente". In ogni studio a cui abbiamo fatto riferimento, questa locuzione è stata accuratamente definita. Per esempio, nel nostro studio sul dolore, con "attenuazione soddisfacente" intendiamo una "attenuazione del dolore del 50% o più, verificata in due intervalli di tempo, 45 e 90 minuti dopo la somministrazione della sostanza" (questa è una formulazione riproponibile che il paziente trova comprensibile). Ogni autore ha ben definito i termini impiegati e alcuni hanno indicato dei parametri ancora più rigidi. Per esempio, Gay e Carliner (1949) hanno stabilito che solo la scomparsa completa dei sintomi del mal di mare entro 30 minuti dalla somministrazione del placebo può essere valutata come un effetto positivo. Il fatto importante in questi casi è che, in ognuno di questi studi rappresentativi, sia i pazienti sia gli osservatori, di solito impegnati in una situazione di "doppio cieco", hanno confermato il verificarsi di un effetto terapeutico. Le implicazioni di questo risultato per gli studi privi di controllo sono chiare.

La costanza dell'effetto placebo (35,2 ± 2,2%), suggerita dal piccolo errore standard della media in un'ampia varietà di disturbi, compresi dolore, nausea e sbalzi di umore, indica che, in tutti questi casi, è all'opera un comune meccanismo fondamentale, che merita sicuramente di essere approfondito.

Avendo i placebo rivelato una efficacia media elevata del 35% (Tavola 2) relativamente a un'ampia gamma di disturbi, dovrebbe essere chiaro che una "impressione clinica" non può essere una fonte affidabile di informazioni senza le indispensabili tutele della tecnica del doppio cieco, dell'uso del placebo in cieco, della randomizzazione della somministrazione, dell'utilizzo di dati correlati (tutte le sostanze vengono studiate sugli stessi pazienti) e della convalida matematica di qualsiasi presunta differenza. Queste tutele sono essenziali quando le decisioni dipendono da questioni di giudizio. Molti farmaci "efficaci" hanno un potere appena maggiore dei placebo. Distinguere gli effetti, anche notevoli, del placebo da quelli di altre sostanze è manifestamente difficile, se non impossibile, sulla base di una semplice impressione clinica. Molti farmaci sono stati celebrati sulla base dell'impressione clinica quando la loro efficacia dipendeva solo dall'effetto placebo.

L'impiego (e lo studio) del placebo non ha solo una validità pratica, ma è importante per riconoscere che l'uso di questo strumento consente di fare luce su alcuni problemi fondamentali del meccanismo di azione delle sostanze narcotiche e di altro genere che modificano le risposte soggettive. Altrove[3] abbiamo esaminato in dettaglio le due fasi del dolore: la sensazione originaria del dolore, per esempio, e la risposta a esso o la sua elaborazione da parte del sistema nervoso centrale. Abbiamo raccolto[3] varie prove sull'importanza della fase di risposta come fase in cui agisce il farmaco e, da questo punto di vista, l'efficacia del placebo è una delle conferme principali alla nostra tesi. Proseguendo lungo questa strada, potremo apprendere ancora di più dai placebo. Si consideri quanto segue. Se, a dispetto di ogni riscontro di segno opposto, si ritenesse che il placebo ha una efficacia terapeutica blanda o nulla, questo dovrebbe manifestare una efficacia maggiore in presenza di un disturbo di lieve entità e una minore in presenza di un disturbo grave. Che le cose stiano esattamente al contrario, lo dimostrano i due tipi di dati, soggettivi e oggettivi, a cui abbiamo fatto riferimento in precedenza: i placebo sono più efficaci quando l'ansia o il dolore, per esempio, sono massimi.

I risultati confermano altre due idee. Per diversi anni, abbiamo condiviso l'ipotesi di lavoro secondo cui le risposte soggettive devono essere studiate in presenza di una patologia e non create artificialmente in un contesto sperimentale. Parecchi dati confermano questa ipotesi. Riteniamo che ciò sia dovuto al fatto che, in presenza di una patologia, la rilevanza della risposta sia massima e di un tipo e grado che non possono essere adeguatamente riprodotti in ambito sperimentale. Quando la rilevanza è massima, ci si può attendere una risposta massima, la massima (più ampia) elaborazione delle sensazioni originarie e, in parallelo, la massima risposta alla terapia, sia a quella basata su sostanze "attive" (come la morfina) sia a quella basata su placebo, purché questi agiscano nella fase di risposta. Ciò può spiegare perché la morfina non riesce a bloccare il dolore sperimentale secondo le procedure di Hardy e Wolff[2]. La maggiore efficacia del placebo nelle situazioni di maggiore stress, considerando che il placebo agisce solo sul versante della risposta, conferma l'ipotesi che il placebo, la cui efficacia è massima quando la rilevanza della risposta è massima, agisce, in effetti, modificando la risposta.

I placebo offrono l'opportunità di affrontare problemi che non è possibile studiare con specifici farmaci attivi (come la morfina) giacché, usando questi farmaci, non si può mai escludere che la sensazione originaria sia alterata dall'azione del farmaco. L'effetto placebo dei farmaci attivi è mascherato dai loro effetti attivi. L'efficacia attribuita alla morfina è, dunque, presumibilmente una somma di effetto placebo ed effetto del farmaco. L'effetto complessivo del "farmaco" equivale al suo effetto "attivo" sommato all'effetto placebo. Il 75% dei soggetti di un gruppo affetto da intenso dolore post–operatorio ha trovato soddisfacente sollievo in seguito all'assunzione di una massiccia dose di morfina (15 mg. di sostanza per 70 kg. di peso corporeo), ma il 35% ha trovato soddisfacente sollievo in seguito all'assunzione di un placebo.

## *Riassunto e conclusioni*

Appare chiaro che i placebo sono molto efficaci, da un punto di vista terapeutico, nel trattamento delle risposte soggettive, come emerge dal deciso miglioramento, giudicato un effetto terapeutico reale se ottenuto in doppio cieco, fatto registrare dal 35,2 ± 2,2% dei casi. Questo effetto emerge in oltre 15 studi, compiuti su oltre 1.000 pazienti, relativi a un insieme eterogeneo di disturbi come dolore conseguente a una ferita, dolore causato da angina pectoris, emicrania, nausea, tosse, sbalzi di umore causati dall'uso di droghe, ansia, tensione e, infine, comune raffreddore, un complesso molto differenziato di disturbi a cui contribuiscono anche fattori soggettivi. La costanza relativa dell'effetto placebo in un'ampia varietà di risposte soggettive indica che, in tutti questi casi, è all'opera un comune meccanismo fondamentale, che merita di essere approfondito. Dai dati disponibili, il placebo appare più efficace quando la condizione patologica è massima. Ciò conferma l'ipotesi secondo cui la fase di risposta è la fase in cui principalmente agisce il farmaco.

I placebo non hanno solo una considerevole efficacia terapeutica, ma anche degli effetti tossici, di tipo sia soggettivo sia oggettivo. La componente reattiva (psicologica) della sofferenza è in grado di produrre notevoli cambiamenti fisici. È evidente non solo che l'efficacia terapeutica di un farmaco oggetto di studio deve essere, nella maggior parte dei casi, verificata attraverso i controlli descritti in precedenza, ma anche che gli studi degli effetti collaterali devono essere sottoposti agli stessi controlli.

Quando si studiano le risposte soggettive, i sintomi, è necessario riconoscere l'estrema efficacia dei placebo. Ovviamente, è essenziale definire dei criteri arbitrari di efficacia del farmaco. Affinché, in laboratorio e in clinica, si pervenga a una valutazione adeguata, è indispensabile ricorrere alla tecnica del "doppio cieco" in base alla quale né

il soggetto né l'osservatore sono a conoscenza di quale sostanza venga adoperata né quando. Questo requisito è soddisfatto tramite l'impiego, sempre in cieco, di un placebo nel programma sperimentale. Dovrebbe poi essere adottato un criterio di riferimento nel caso di sostanze e tecniche nuove. È importante che la somministrazione delle sostanze sottoposte a test avvenga in maniera randomizzata. Se i numeri a disposizione sono modesti, è essenziale impiegare dati correlati, ossia sperimentare sugli stessi pazienti le sostanze poste a confronto. È spesso necessario convalidare matematicamente le differenze osservate. Ogniqualvolta la valutazione di un farmaco o di una tecnica, come spesso accade, dipende da una componente soggettiva, deve essere eliminato dalle procedure menzionate ogni preconcetto conscio o inconscio. Tutte queste condizioni sono state esaminate dettagliatamente in altro luogo[10] .

[10] Beecher, H.K., "Appraisal of Drugs Intended to Alter Subjective Responses, Symptoms", rapporto al Consiglio di farmacia e chimica, *J.A.M.A.*, pp. 399–401, (4 giugno 1955).