

## L'effetto placebo

### Neuroscienze Cognitive

Cinzia Chiandetti, PhD  
 A.A. 2017-2018  
 LM-51 M-PSI/02  
 941PS 6CFU

## L'effetto placebo

- Il cervello è la sede degli eventi mentali
  - Una lesione di una parte del cervello compromette un determinato evento mentale
  - Dopo un'amputazione si possono avvertire sensazioni relative all'arto che non esiste più: tutte le sensazioni sono nel cervello
  - Farmaci e stimolazioni elettriche possono abolire, alterare o creare eventi mentali
  - La psico-neuro-endocrino-immunologia ha dimostrato che fattori psicologici e sociali complessi (depressione, ansia, aspettative, interazioni sociali) influenzano tutto l'organismo modificando il decorso di una malattia in senso positivo o negativo

## L'effetto placebo

- Lo studio dell'effetto placebo si inserisce in questa cornice, in cui eventi materiali e mentali si avvicendano e influenzano a vicenda, dando origine a risposte che dipendono dall'evento mentale stesso
- L'evento mentale (non prodotto da stimoli esterni) di aspettarsi un beneficio terapeutico e miglioramento clinico, anche se non si è somministrata alcuna terapia, può scatenare una serie di eventi cerebrali che effettivamente conducono al miglioramento clinico.
- È però vero anche il contrario: aspettative negative portano ad un peggioramento clinico (effetto nocebo)

## L'effetto placebo

- L'effetto placebo non è solo un trattamento "*#fake*"
- Piuttosto, è un **rituale dell'atto terapeutico** che coinvolge un particolare contesto ricco di stimoli visivi, uditivi, tattili e olfattivi
- Questi stimoli sono interpretati attivamente dal cervello e suscitano aspettative, memorie e emozioni che modificano la biochimica cerebrale al pari della farmacologia i cui principi peraltro si basano sulla stessa biochimica endogena
- Il placebo, quindi, è una risposta cervello-corpo al contesto che promuove salute e benessere

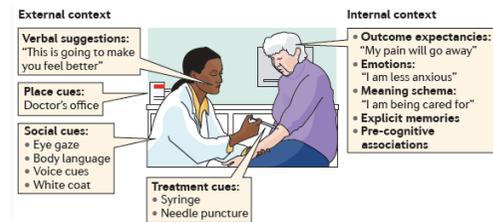


Figure 1 | **Elements of treatment context.** Whether treatment consists of an active drug or a placebo, the clinical setting that surrounds treatment includes multiple types of context information that are perceived and interpreted by the patient's brain. The external context includes treatment, place and social cues, along with verbal suggestions. The internal context consists of memories, emotions, expectancies and appraisals of the meaning of the context for future survival and well-being. These features combine to make up the treatment context and are the 'active ingredients' of placebo effects.

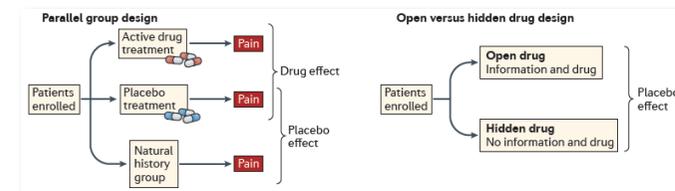
## L'effetto placebo

- Il miglioramento dopo una terapia può essere dovuto
  - Alla terapia stessa
  - Alla regressione spontanea (decorso naturale o spontaneo) [fattore tempo]
  - A fattori psicologici (immaginazione)
- Altre fonti di confusione sono
  - spesso i sintomi sono ambigui ed è difficile stabilire se c'è stata diminuzione o aumento (il paziente potrebbe dire che il dolore è diminuito anche quando non è cambiato, incappando in un falso positivo o in un bias di conferma visto che il focus sarebbe sui segnali positivi)
  - Un paziente può voler compiacere ad uno sperimentatore (e anche gli sperimentatori possono influenzare i pazienti)
  - Talvolta vi sono diversi trattamenti concomitanti che possono confondere i risultati di una terapia (es. seguire una certa dieta)

## L'effetto placebo

- Quando si è preso atto di questo, si sono introdotti gli STUDI IN DOPPIO CIECO ovvero si sono confrontate
  - Una terapia vera (es. farmacologica)
  - Una terapia placebo (finta)
- Tra il 1911 e il 1914, Bingel compie uno dei primi studi rivoluzionari: sperimentatori e pazienti non sanno se avrebbero ricevuto il composto farmacologico o meno
- Bingel prende due gruppi di quasi 500 pazienti l'uno
  - Ad un gruppo somministra antitossina difterica
  - Ad un gruppo somministra un trattamento placebo
- In questo modo studia il vero contributo del farmaco, sottraendo quello del solo effetto placebo

## L'effetto placebo



## L'effetto placebo

- Oggi per studiare l'efficacia di una terapia si segue un trial clinico in doppio cieco:
  - Fase I - si testa la dose del farmaco e il suo metabolismo, la sua escrezione e gli effetti collaterali in 20-80 Ss sani
  - Fase II - il farmaco è testato su 100-300 pazienti che soffrono della malattia target e si affianca un placebo per verificare la reale efficacia
    - Se questa fase indica che il farmaco è efficace e gli effetti collaterali non sono gravi si passa alla Fase III
  - Fase III - lo studio in doppio cieco è ampliato a 1000-3000 pazienti

## L'effetto placebo

- Il trattamento reale e quello placebo devono essere in tutto e per tutto identici altrimenti il paziente si rende conto di cosa assumerà.
- Rendere indistinguibili i trattamenti non è sempre facile né possibile
  - Due pillole possono essere le stesse ma contenere il principio attivo o meno
  - Un'agopuntura o una psicoterapia sono più difficilmente testabili con un protocollo rigoroso pertanto, rispetto alla letteratura che abbiamo al momento, rimangono alcuni dubbi sulla loro efficacia
    - Gruppo SHAM

## L'effetto placebo

- Questo vale per la pratica clinica ma nel corso della pratica medica e nella routine clinica, spesso vengono prescritte pillole, iniezioni e sciroppi placebo
  - Mentre però nel trial clinico il paziente è informato che ha il 50% di probabilità di cadere nell'uno o nell'altro gruppo (trattamento vs. placebo)
  - Nella pratica medica il paziente riceve un placebo ma gli viene detto che è un potente e miracoloso farmaco (es. quando i farmaci possono non essere disponibili o quando la malattia è immaginaria)
  - "placebo" significa compiacere

## L'effetto placebo

- Tra 1200 internisti e reumatologi intervistati nel 2008, la metà ha ammesso di aver prescritto placebo.
- Alle volte, questi non erano pillole inattive, ma spesso erano *"impure placebos"*: vitamine, antidolorifici da banco, antibiotici, o sedativi se i medici ritenevano che non ci fosse azione specifica sulla malattia ma avrebbero fornito un beneficio placebo.
- Solo pochi lo anticipavano al paziente: La gran parte descriveva il trattamento come *"a medicine not typically used for your condition that might benefit you"* o frasi simili.
- Anche se minimo, questo è un inganno che non è eticamente ben visto



## L'effetto placebo

- La Dichiarazione di Helsinki dell'Associazione Medica Mondiale, nel 2000 recita:
  - *i benefici, i rischi e l'efficacia di una nuova terapia dovrebbero essere paragonati a quelli della migliore terapia correntemente disponibile. Ciò non esclude l'uso del placebo quando non è disponibile una terapia di comprovata efficacia*
- Quindi non è etico l'uso del placebo se esiste un trattamento efficace; tuttavia, questa posizione è stata parzialmente rivista
  1. Se esistono ragioni convincenti e scientificamente giustificate (serve a determinare l'efficacia del trattamento)
  2. Se è usato per una malattia minore e i pazienti non sono a rischio di ulteriori e irreversibili danni

## L'effetto placebo

- Il dibattito è ancora aperto:
  - Se si sta testando un antidepressivo e i pazienti sono a rischio suicidio?
  - E i sintomi più lievi perché dovrebbero ricevere un trattamento diverso?
  - Però ci sono i Comitati Etici
  - Ma le informazioni e il consenso informato sono sempre sufficienti e chiari?
- Una possibilità è l'*add-on*:
  - I pazienti ricevono la terapia standard e poi casualmente sono suddivisi in due gruppi
    1. Aggiunto il nuovo trattamento
    2. Aggiunto il placebo

## L'effetto placebo

- Il condizionamento ci tornerà utile – lo vedremo in seguito
- Qui discutiamo un'ulteriore possibilità, il **metaplacebo**:
  - Dire la verità ma non in modalità "overt" - anche questo vedremo in seguito - ma con una formulazione del tipo
 

*"effettuerò una procedura che consiste nell'iniezione di acqua distillata, che produrrà effetti psicologici sul tuo cervello, il quale comincerà a rilasciare endorfine ed endocannabinoidi, con conseguente riduzione del dolore"*
  - Non c'è inganno...

## L'effetto placebo

- Howard Brody (2000) *"un cambiamento nel corpo o nella mente che avviene come risultato del significato simbolico che viene attribuito a un evento o a un oggetto in ambito sanitario"*
- In altre parole, quando si somministra un placebo, che è sì una terapia finta ma carica di significato simbolico, si inducono aspettative positive di benessere e guarigione che sono capaci di plasmare il corpo in modo tale da produrre effetti benefici.

## L'effetto placebo

- Gli effetti benefici non sono soltanto soggettivi come si potrebbe ingenuamente pensare
  - Di certo sono i pazienti a riportare un miglioramento delle condizioni e potrebbero sbagliarsi o voler compiacere
- Ci sono anche misurabili effetti fisiologici come
  - Riduzione freq. cardiaca
  - Cambiamenti nella pressione sanguigna
  - Rilascio di endorfine
  - Riduce livelli di ormoni dello stress come l'adrenalina
  - Nel Parkinsonismo, può migliorare la *performance* motoria oltre che la sensazione soggettiva di benessere

## L'effetto placebo

- L'importanza dell'interazione mente-cervello-corpo è ben visibile nell'effetto nocebo:
  - Gli effetti dell'immaginazione e della suggestione sono negativi
  - Ben descritti soprattutto da studi antropologici in diverse società tribali
- Robert Hahn ha proposto un modello socioculturale di malattia e guarigione:
  - Gli esseri umani si ammalano e guariscono a causa della complessa interazione socioculturale con l'ambiente in cui vivono. Ad es. la depressione può derivare da intricata relazione di credenze aspettative personalità comportamenti e regole sociali

## L'effetto placebo

- Credenze e aspettative positive possono ridurre il disagio e persino guarire
- Credenze e aspettative negative possono far male e uccidere (come nel voodoo)
- Robert Hahn dice *“è improbabile che credere nel potere curativo dell'arsenico trasformi il veleno in una medicina benefica, tuttavia scommetto che una tale credenza ritarderebbe i suoi effetti nocivi”*

## L'effetto placebo

- Funziona così bene con il dolore perché:
  - Il placebo prepara al rilascio di oppioidi e altre endorfine nel cervello
  - A riprova, sappiamo che il naloxone (che blocca l'effetto degli oppioidi) contrasta l'effetto placebo
  - Aree centrali nella percezione del dolore, mostrano minor attivazione sotto placebo, cosa che suggerisce che la sensazione di dolore o la nostra percezione del dolore è diminuita con il placebo
  - Pazienti con Alzheimer mostrano un ridotto effetto placebo (degrado della pFC?)

## L'effetto placebo

- Dal confronto tra pazienti che ricevono la terapia e pazienti che ricevono il placebo
  - Vediamo solo chi dei due sta meglio
  - Ma non stiamo studiando perché chi ha ricevuto il placebo ha avuto un miglioramento
- Se vogliamo capire la ragione dobbiamo studiare il partecipante (in alcuni casi, paziente) in laboratorio con diverse tecniche sperimentali

## L'effetto placebo

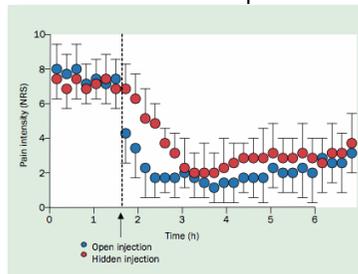
- Per isolare la componente psicologica vera e reale, responsabile dell'effetto placebo, dobbiamo studiare l'effetto simbolico del farmaco o trattamento placebo ovvero il contesto psicologico e sociale in cui vengono somministrati.
  - Parole, comportamenti, attitudini del personale sanitario sono parte del contesto che comunica al paziente che si sta effettuando una terapia, così come il rituale dell'atto terapeutico (parole di medici e infermieri, vista dei camici, macchine e strumentazioni medicali e chirurgici, odore di farmaci e disinfettanti...)

## L'effetto placebo

- L'effetto placebo è quella componente psicologica del paziente che è attivata dal rituale dell'atto terapeutico

Lo stesso trattamento continua ad opera di una pompo robotica nascosta

CI VUOLE QUASI IL DOPPIO DEL FARMACO



Il trattamento continua ad opera di una infermiera in carne ed ossa

## L'effetto placebo

- Vi sono molti meccanismi e molti effetti placebo, presenti in diverse condizioni
  - Uno tra i più studiati è l'aspettativa del paziente (ovvero la previsione del futuro sulla base delle esperienze passate)
    - Pensate al colore di un cibo e a cosa vi pregustate di conseguenza: tali aspettative hanno un impatto notevole sul comportamento perché inducono ad anticipare un pericolo o viceversa una ricompensa
  - Non dovrebbe sorprendere se somministrando un placebo si inducono aspettative di guarigione

## L'effetto placebo

- La via d'azione dell'aspettativa:
  1. Effetto sull'ansia – se ci si attende una diminuzione del sintomo, l'ansia diminuisce: l'aspettativa è un modulatore
    - I risultati più eclatanti sono sull'effetto nocebo: se assumete un farmaco che (vi viene detto) aumenterà il dolore, verrà indotta l'ansia anticipatoria che amplifica la percezione dolorifica
  2. Effetto sui meccanismi di ricompensa – l'aspettativa di beneficio terapeutico attiva il *Nucleus Accumbens* (così come fanno altri rinforzi, dal cibo al sesso) che rilascia DA che a sua volta inibisce le vie biochimiche per il dolore o la depressione, etc.

## L'effetto placebo

- La via d'azione dell'apprendimento:
  - La risposta al placebo è un fenomeno di apprendimento, le persone possono imparare a rispondere in diversi modi e con diversi meccanismi
  - Quando prendiamo un vero farmaco, spesso ci accade di sentirci meglio. Questa non diventa altro che una memoria che recuperiamo quando stiamo assumendo un placebo.

## L'effetto placebo

- La via d'azione dell'apprendimento:
  1. Condizionamento – l'aspirina che fa cessare il mal di testa ha il principio attivo ma ha anche una forma e un colore
    - somministrarla ripetutamente significa associare forma e colore agli effetti antidolorifici del principio al suo interno; dopo molte associazioni, ogni pillola simile produrrà effetti simili (un meccanismo totalmente inconscio). Ma questo riguarda anche camici, ambienti, stetoscopi, infermieri, etc.

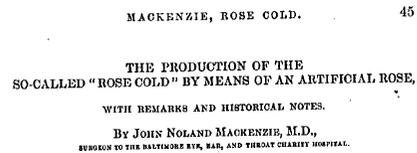


## L'effetto placebo

- La via d'azione dell'apprendimento:
  1. Condizionamento – supporto a questa interpretazione del placebo è arrivata da studi sugli animali
    - Herrnstein ha dimostrato che dopo 14 giorni di accoppiamento tra la scopolamina e latte zuccherato, la presentazione del solo CS causava alterazioni simili (depressione nella pressione della leva) nel comportamento

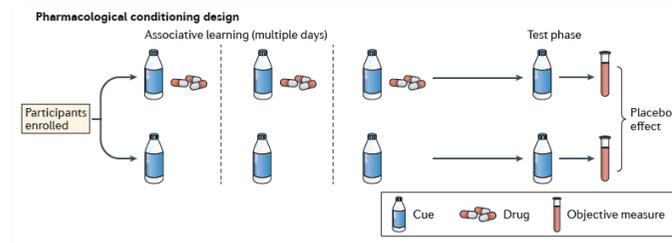
## L'effetto placebo

- La via d'azione dell'apprendimento:
  1. Condizionamento – inoltre, CR acquisite possono essere evocate senza alcun rinforzo almeno quando le persone hanno avuto un'esperienza precedente di specifici sintomi:
    - Mackenzie, già nel 1885, aveva riportato che le persone allergiche ai fiori mostravano reazioni allergiche quando vedevano qualcosa che superficialmente assomigliava ai fiori sebbene non contenesse polline (#fakeflower)



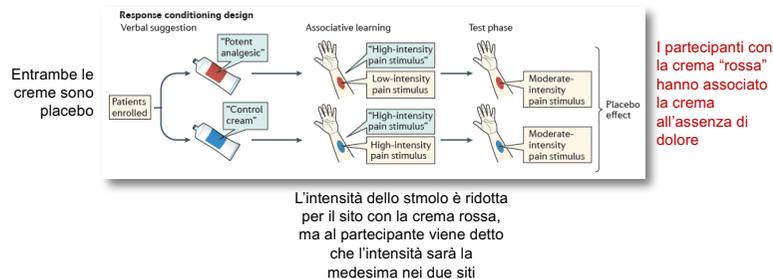
## L'effetto placebo

- La via d'azione dell'apprendimento:
  1. Condizionamento –



## L'effetto placebo

- La via d'azione dell'apprendimento:
  1. Condizionamento –



## L'effetto placebo

- La via d'azione dell'apprendimento:
  2. Apprendimento per osservazione – apprendimento in contesto sociale senza rinforzo
    - se una persona vede un medico che si avvicina con una siringa ad un paziente in preda ad un attacco emicranico, poi lo fa sdraiare, chiede quanto dolore percepisce e il paziente sorride valutando come irrilevante il dolore, questo è sufficiente a indurre una forte risposta placebo
    - L'ampiezza di queste risposte placebo è simile a quella osservata in situazioni di condizionamento
    - Le risposte più pronunciate si osservano nei partecipanti che presentano i più alti punteggi nelle scale di empatia

## L'effetto placebo

- La via d'azione dell'apprendimento:
  2. Apprendimento per osservazione
    - Mazzoni et al. (2010) hanno condotto questo studio
      - Partecipanti sani dovevano inalare un campionario di aria che era presentato loro come un prodotto contenente una sospetta tossina ambientale che produce 4 sintomi fisici: mal di testa, nausea, prurito e sete
      - Metà osservavano un confederato che inalava lo stesso prodotto e mostrava i segni della malattia

## L'effetto placebo

- La via d'azione dell'apprendimento:
  2. Apprendimento per osservazione
    - Mazzoni et al. (2010) risultati
      - L'osservazione di un display di sintomi aumenta i resoconti di percezione dei sintomi
      - Soprattutto quando dello stesso sesso e in questo caso a prescindere che il confederato li mostrasse o meno

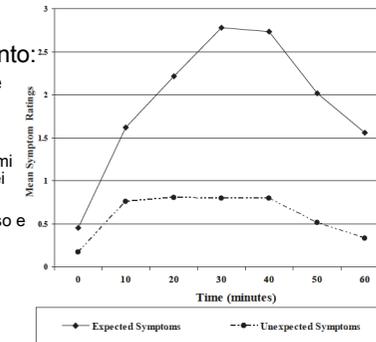


Figure 1. Expected and unexpected symptoms over the course of an hour.

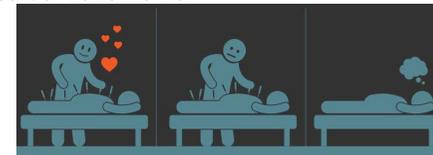
## L'effetto placebo

- La via d'azione dell'apprendimento:
  2. Apprendimento per osservazione
    - Mazzoni et al. (2010) conclusioni
      - la mera presenza di un individuo dello stesso sesso, rispetto ad una persona di sesso opposto, aumenta significativamente i resoconti dei sintomi
      - indipendentemente che questa seconda persona li mostri o meno

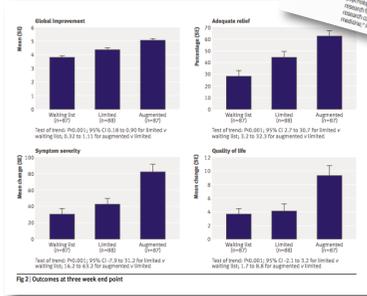
## L'effetto placebo

Nell'esperimento, 260 partecipanti  
Sono stati divisi in 3 gruppi:

1. agopuntura sham da un esperto che ha impiegato del tempo a chiedere al partecipante della sua vita e dei suoi problemi "I can understand how difficult IBS must be for you."
2. agopuntura sham da un esperto che ha parlato poco.
3. in attesa del trattamento.



## L'effetto placebo



## L'effetto placebo

- L'esperto amichevole è stato quello che ha suscitato il miglioramento maggiore
  - calore, empatia, durata dell'interazione, e la comunicazione di aspettative positive sono fattori davvero in grado di influenzare l'esito dello studio e della terapia.

## L'effetto placebo

- Variabilità interindividuale
  - La risposta al placebo è altamente variabile tra le diverse persone e dipende da diverse situazioni e circostanze
  - Non si può anticipare chi risponderà
  - Tuttavia, alcuni fattori di questa variabilità stanno iniziando ad essere compresi

## L'effetto placebo

- Variabilità interindividuale: apprendimento
- Lo studio di Voudouris, Peck e Coleman (1990)
  - Dapprima inducono dolore in Ss con deboli scariche elettriche applicate alla cute; applicano crema placebo dicendo che si tratta di anestetico locale -> alcuni riportano dolore meno intenso (risposta placebo) altri non mostrano alcuna risposta.
  - In seguito, ripetono l'esperimento ma questa volta diminuendo l'intensità delle scariche in modo da far credere che la crema funzioni realmente.
  - Infine, somministrano la scarica elettrica forte, che viene percepita come non dolorosa ogni volta che era applicata la crema!

## L'effetto placebo

- Variabilità interindividuale: apprendimento
- Lo studio di Voudouris, Peck e Coleman (1990) conclusioni:
  - I partecipanti hanno creato un'associazione del tipo crema  $\leftrightarrow$  assenza di dolore
  - I risultati portano a concludere che la risposta placebo può essere appresa e può trasformare una persona non reattiva in una altamente reattiva

## L'effetto placebo

- Variabilità interindividuale: apprendimento
- Questo risultato ha un'importante ricaduta clinico-applicativa perché dimostra che sarà possibile alternare un trattamento vero ad uno placebo diminuendo il dosaggio del farmaco (ad es. nei trattamenti con principi attivi altamente tossici) visto che il paziente generalizzerà la risposta

## L'effetto placebo

- Variabilità interindividuale: esperienze precedenti
- La risposta placebo è influenzata dalle risposte precedenti, infatti aspettative di inefficacia perché esperienze precedenti si sono dimostrate negative influenzano negativamente le risposte placebo



Pain 124 (2006) 126–133

**PAIN**

www.elsevier.com/locate/pain

How prior experience shapes placebo analgesia

Luana Colloca, Fabrizio Benedetti \*

*Department of Neuroscience, Clinical and Applied Physiology Program, University of Turin Medical School, Turin, Italy*

Received 9 November 2005; received in revised form 21 February 2006; accepted 3 April 2006

## L'effetto placebo

- Variabilità interindividuale: esperienze precedenti
- La risposta placebo è influenzata dalle risposte precedenti, infatti aspettative di inefficacia perché esperienze precedenti si sono dimostrate negative influenzano negativamente le risposte placebo
  - In un gruppo, la simulazione di un trattamento efficace (riduzione surrettizia dell'intensità di una stimolazione dolorosa) serviva a creare aspettativa di efficacia
    - Al termine di questa procedura, la somministrazione di un placebo induceva una risposta analgesica robusta
  - In un secondo gruppo, i partecipanti ricevevano il placebo dopo un trattamento inefficace (non c'era riduzione dell'intensità della stimolazione dolorosa)
    - Al termine, non si misurava alcun effetto placebo

## L'effetto placebo

- Variabilità interindividuale: esperienze precedenti
  - L'effetto, sebbene un po' ridotto, persisteva fino a 4-7 giorni dopo
  - Un secondo gruppo, a distanza di una settimana, riceveva la stessa procedura dopo un trattamento analgesico inefficace e il risultato è stato che la risposta placebo era di gran lunga ridotta
- Pertanto, si osservano risposte piccole, medie, grandi a seconda di molteplici fattori
  - Anche provando con prove in estinzione, l'effetto persiste almeno per minuti
- L'analgesia placebo dipende finemente dall'esperienza precedente e l'effetto del trattamento iniziale influenza la grandezza della risposta placebo seguente, anche dopo molti giorni

## L'effetto placebo

- Variabilità interindividuale: Nucleus Accumbens
  - Sono state riscontrate diverse correlazioni tra attività del NAcc e risposta placebo: se un partecipante mostra una buona attività in quest'area in risposta al denaro, la stessa area mostra una comparabile attività anche in risposta al placebo
  - Inoltre, vi sono varianti genetiche del neurotrasmettitore serotonina importanti per la risposta placebo all'ansia sociale (es. parlare in pubblico)

## L'effetto placebo

- Variabilità interindividuale: personalità
- Suggestionabilità e tratti ottimistici/pessimistici hanno importanti relazioni con la risposta placebo:
  - nei pessimisti è più facile indurre aspettative negative che a loro volta producono risposte nocebo più intense

## L'effetto placebo

- Variabilità interindividuale
  - Non tutti i Ss rispondono al placebo e non in tutte le circostanze una risposta placebo è presente: entrano in gioco molti fattori psicologici, sociali e biologici
  - Quindi se vogliamo ridurre il dolore possiamo farlo nella maggior parte dei casi con opportune dosi di morfina
  - Se invece vogliamo usare il placebo, solo una parte di pazienti (in genere piccola) risponderà e non sapremo in anticipo chi sì e chi no

## L'effetto placebo

- Durata dell'effetto
  - Una criticità è rappresentata da dalla DURATA DELL'EFFETTO: l'effetto dura diverse ore nel dolore ma non siamo sicuri che duri giorni o settimane; per ora gli studi non sono rigorosi al riguardo
  - Purtroppo una conseguenza negativa è il rischio che vengano abbandonati anche la terapia o il trattamento genuini

## L'effetto placebo

- Il contesto:
- Attorno al trattamento, ruotano diversi stimoli che concorrono nella definizione del contesto
- Il medico rappresenta il punto cardine del contesto psicosociale
  - Terapie somministrate da medici che usano parole rassicuranti e adottano un comportamento amichevole sono più efficaci di quelle somministrate da medici distaccati e poco propensi al contatto umano (relazione medico-paziente)

## L'effetto placebo

- Il contesto:
- Altri fattori, apparentemente di poco rilievo, sono invece cruciali per il risultato terapeutico e appartengono alla componente psicologica
  - Il nome del placebo (se presentato con il nome di un farmaco noto, è più efficace)
  - Il costo (più è costoso il placebo, maggiore l'efficacia)
  - Questo è vero anche per le parcella del medico (in ambo i sensi, ovvero un costo basso è associato a prestazione scadente e basse aspettative sugli effetti del prodotto)

## L'effetto placebo

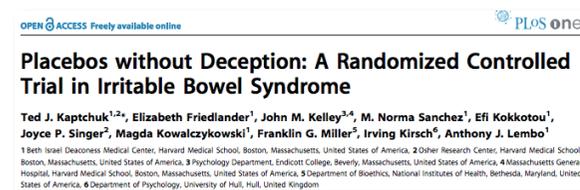
- Un importante chiarimento:
  - Aspettative positive possono essere indotte anche senza somministrare alcun placebo
    - Es. parlando in modo rassicurante
    - In questo caso si dovrebbe parlare solo di "effetto dell'aspettativa" non di effetto placebo

## L'effetto placebo

- Un ulteriore importante chiarimento:
  - Supponiamo che una company distribuisca pillole a persone in palestra per aiutarle a guadagnare forza. Dopo un mese di trattamento, il 75% delle persone che prende le pillole riporta che la propria forza è aumentata.
  - Significa che la pillola è la causa?
- NO
- Ci sono variabili confondenti non controllate in questo caso:
  - La dieta
  - Il tipo di routine lavorativa
  - Etc.

## L'effetto placebo

- Ma può funzionare anche se il paziente sa che sta assumendo un placebo che non contiene il principio attivo?



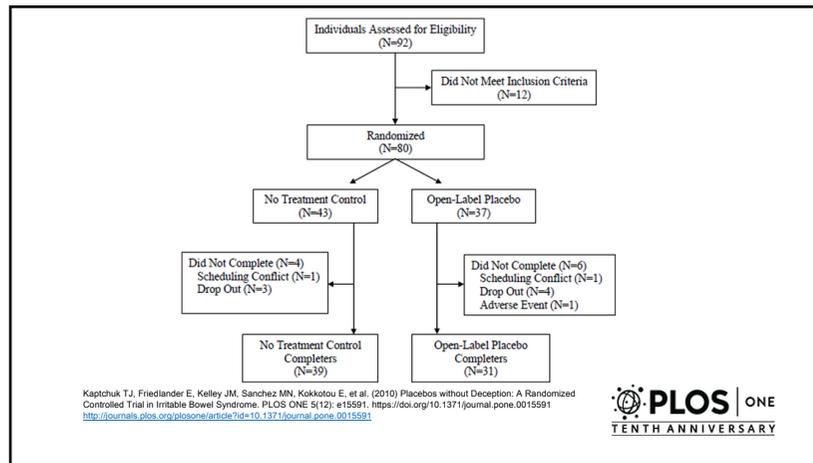
## L'effetto placebo

- Sono stati reclutati 80 partecipanti con la sindrome da intestino irritabile (irritable bowel syndrome - IBS) che include sintomi come dolore addominale cronico, disagio, e movimenti intestinali irregolari
- Il reclutamento avveniva per opuscoli e quotidiani con l'invito a partecipare "*a novel mind-body management study of IBS*".
- Tutti i partecipanti avevano 15 minuti di conversazione con un medico o un infermiere simpatetico che dicevano loro apertamente se avrebbero ricevuto un placebo o nessun trattamento e venivano assegnati casualmente ad uno dei due gruppi.

## L'effetto placebo

- Le *open-label placebo pills* erano presentate come "*placebo pills made of an inert substance, like sugar pills, that have been shown in clinical studies to produce significant improvement in IBS symptoms through mind-body self-healing processes*"
  - Queste capsule in gelatina erano fornite in una bottiglietta con l'etichetta "*placebo pills*"
- Il controllo *no-treatment* riceveva la stessa qualità e quantità di interazione



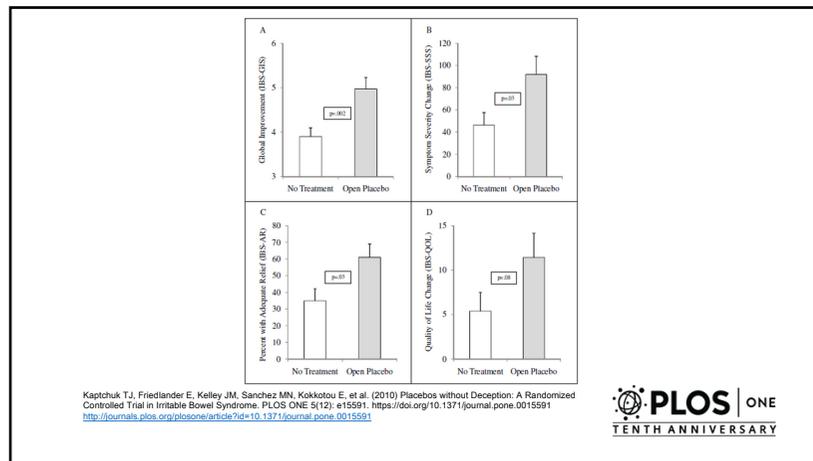


Demographics and Baseline Characteristics	No Treatment (N = 43)	Open Placebo (N = 37)
Age	46 ± 18	47 ± 18
Female – no. (%)	32 (74)	24 (65)
White – no. (%)	36 (84)	26 (70)
IBS Type – no. (%)		
Diarrhea Predominant	16 (37)	10 (27)
Constipation Predominant	14 (33)	16 (43)
Mixed	13 (30)	11 (30)
IBS Duration in Years	13 ± 11	16 ± 12
Symptom Severity (IBS-SSS)	297 ± 58	310 ± 82
Quality of Life (IBS-QOL)	59 ± 21	55 ± 21
Upper GI Symptoms (GERD & Dyspepsia) – no. (%)	18 (42)	11 (30)
Taking Medications for IBS – no. (%)	15 (35)	20 (54)
Taking Antidepressants – no. (%)	7 (16)	9 (24)

Note: All values are means ± SD, unless otherwise noted. Group differences were examined using independent t-tests for continuous measures and chi square test for categorical measures. IBS = irritable bowel syndrome; IBS-SSS = IBS Symptom Severity Scale; IBS-QOL = IBS Quality of Life Scale; GI = Gastrointestinal; GERD = Gastroesophageal Reflux Disease.  
doi:10.1371/journal.pone.0015591.t001

Kapitchuk T.J., Friedlander E., Kelley J.M., Sanchez M.N., Kokkotou E., et al. (2010) Placebos without Deception: A Randomized Controlled Trial in Irritable Bowel Syndrome. PLOS ONE 5(12): e15591. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015591>

**PLOS ONE**  
TENTH ANNIVERSARY



## L'effetto placebo

- Tre settimane dopo, coloro che prendevano le pillole riportarono miglioramenti significativamente migliori su diverse scale usate per le IBS drug trials
  - tutte basate su questionari perché la gravità di IBS non si può misurare oggettivamente
- Sulla IBS Global Improvement Scale, ad esempio, i pazienti valutano il miglioramento su una scala da 1 a 7
  - Chi prendeva il placebo ha raggiunto un punteggio medio di 5.0, rispetto a 3.9 del gruppo di controllo.
  - La differenza è enorme perché è comparabile al miglioramento visto in molte prove di farmaci reali per IBS.

## L'effetto placebo

- Possibili criticità
1. Poiché la misura del beneficio è così soggettiva, i pazienti potrebbero aver esagerato il miglioramento, ad esempio per compiacere ai ricercatori.
    - Ma è molto complicato eliminare del tutto questa componente che probabilmente si distribuisce in tutti i gruppi

## L'effetto placebo

- Possibili criticità
2. Il modo in cui lo studio è stato pubblicizzato per il reclutamento dei partecipanti potrebbe aver attratto pazienti più aperti e suscettibili ai miglioramenti placebo, cosa che può aver determinato il successo.
    - Questa criticità potrebbe anche essere vista come un punto di forza se si considera che, nel contesto della medicina personalizzata, ha senso prescrivere un trattamento placebo selettivamente a quelle persone che più probabilmente ne deriverebbero un beneficio

## L'effetto placebo



Buckalew LW, Coffield KE (1982). An investigation of drug expectancy as a function of capsule color and size and preparation form. *Y Clin Psychopharmacol*, 2: 245-8.

## L'effetto placebo

- Alcuni colori hanno un significato
- Il rosso è generalmente associato con "buono"
- Blu e verde con "buono"
- Il colore di un farmaco può influenzare la percezione e generare effetti diversi
- Gli autori si chiedono
  1. Ci sono formulazioni di colore diverso che sono percepite come ugualmente efficaci?
  2. Colori diversi della stessa formulazione possono produrre effetti diversi nel trial clinico?
  3. In Olanda, ci sono classi di farmaci con colori distinti, sistematicamente?



## L'effetto placebo

- Alcuni colori hanno un significato universale:
  - Il rosso è generalmente associato a "forte" e "attivo"
  - Blu e verde con "buono"
- Il colore di un farmaco può influenzare l'aspettativa e quindi generare effetti diversi

Departments of Clinical Epidemiology and Biostatistics and of Hospital Pharmacy, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, PO Box 22796, 1100 DE Amsterdam, Netherlands  
 Anton J M de Craen, Pieter J Roon, A Leonard de Vries, Jos Kleijnen

**Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness**

**Abstract**  
**Objective**—To assess the impact of the colour of a drug's formulation on its perceived effect and its effectiveness and to examine whether antidepressant drugs available in the Netherlands are different in colour from hypnotic, sedative, and anxiolytic drugs.  
**Design**—Systematic review of 12 published studies. Six studies examined the perceived action of different coloured drugs and six the influence of the colour of a drug on its effectiveness. The colours of samples of 49 drugs affecting the central nervous system were assessed using a colour atlas.

**Main outcome measures**—Perceived stimulant action versus perceived depressant action of colour of drugs; the trials that assessed the effect of drugs in different colours were done in patients with different diseases and had different outcome measures.  
**Results**—The studies on perceived action of coloured drugs showed that red, yellow, and orange are associated with a stimulant effect, while blue and green are related to a tranquillising effect. The trials that assessed the impact of the colour of drugs on their effectiveness showed inconsistent differences between colours. The quality of the

BMJ 1994;313:1624-6

## L'effetto placebo

- Alcuni colori hanno un significato universale:
  - Il rosso è generalmente associato a "forte" e "attivo"
  - Blu e verde con "buono"
- Il colore di un farmaco può influenzare l'aspettativa e quindi generare effetti diversi
- Gli autori si chiedono
  1. Ci sono formulazioni di colore diverso che sono percepite come ugualmente efficaci?
  2. Colori diversi della stessa formulazione possono produrre effetti diversi nel trial clinico?
  3. In Olanda, ci sono classi di farmaci con colori distinti, sistematicamente?



## L'effetto placebo

- Procedono esaminando una dozzina di studi pubblicati nei precedenti 30 anni e conducendo una meta-analisi
- Trovano che:
  - Pastiglie gialle, arancio e rosse sono ritenute stimolanti; blu e verdi, sedative

Table 1—Summary of studies investigating perceived potencies\* of different coloured drugs

First author	Blue	Green	Orange	Red	Yellow	White
Buckalew[5]	Depressant	Analgesic	Stimulant	—	Stimulant	Analgesic
Buckalew[6]	—	Depressant	Stimulant	—	—	Stimulant
Jacobs[7]	Depressant	—	—	Stimulant	Stimulant	—
Sebellico[8]	Depressant	Depressant	Stimulant	Stimulant	Stimulant	Depressant

\*Depressant also includes hypnotic and tranquillising; stimulant includes antidepressant.

## L'effetto placebo

- Procedono esaminando una dozzina di studi pubblicati nei precedenti 30 anni e conducendo una meta-analisi
- Trovano che:
  - Non ci sono corrispondenze dirette tra credenza sul colore e efficacia terapeutica, i dati sono misti
  - I sedativi sono più spesso verdi, blu e viola degli antidepressivi

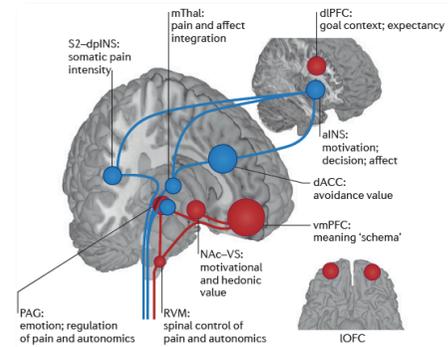
Table 2—Colours of sedative (hypnotics, sedatives, and anxiolytics) and antidepressant drugs

Category	Red, orange, yellow	Green, blue, purple	White	Multicoloured	Total
Sedative	5	9	16	1	31
Antidepressant	8	1	7	2	18
Total	13	10	23	3	49

## L'effetto placebo

- Di sicuro ci sono dei vantaggi a massimizzare le differenze
- E a fare leva su *bias* e aspettative spontanee
  - Pazienti che debbano seguire diversi trattamenti, riconoscono più agevolmente le diverse sostanze e evitano o almeno riducono il rischio di intossicazione accidentale

## L'effetto placebo



Le aree che rispondono a stimoli dolorosi e - quindi - sembrano mostrare risposte ridotte al dolore dopo un trattamento placebo:  
 talamo mediale  
 insula anteriore  
 corteccia cingolata dorsale anteriore

Le aree che sono associate ad aumento nella risposta al trattamento placebo (sia prima sia durante la stimolazione dolorosa):  
 Sembrano coinvolte nel mantenimento della informazione contestuale e la generazione di aspettative placebo-relate:  
 corteccia prefrontale ventromediale  
 corteccia prefrontale dorsolaterale  
 nucleus accumbens - striato ventrale