

**METODOLOGIA DELLA
RICERCA IN
AMBITO BIOMEDICO-
FARMACOLOGICO**

**Prof. Stefania Gessi
Dipartimento di Scienze Mediche,
Sezione di Farmacologia
gss@unife.it**

QUAL'E' IL VOSTRO PUNTO DI PARTENZA



- 1) Avete già sentito parlare di EBP cioè Pratica Basata sulle Evidenze?
- 2) Quali sono le vostre attuali conoscenze delle banche dati elettroniche per le professioni sanitarie?
- 3) Nella pratica quotidiana avete l'esigenza e la possibilità di consultare i dati di letteratura per coadiuvare il medico nelle decisioni riguardanti i pazienti?



OBIETTIVI DEL CORSO

■ OBIETTIVO GENERALE:

Migliorare la capacità di utilizzare le banche dati e la letteratura scientifica per aggiornare e rendere più appropriato il comportamento clinico del professionista





OBIETTIVI SPECIFICI



- Conoscere i principali disegni di uno studio clinico ed il loro ruolo nella produzione di informazione per la pratica clinica
- Conoscere le principali banche dati elettroniche rilevanti per le professioni sanitarie (Medline, EMBASE, CINAHL, Cochrane library) e le relative strategie di ricerca della letteratura scientifica
- Effettuare ricerche in Pubmed (ricerca semplice, avanzata, con operatori booleani)

IL NOSTRO PROGRAMMA



- ORIGINI DELL'EVIDENCE BASED MEDICINE
- LA RICERCA DELLE EVIDENZE
- LA TIPOLOGIA DEGLI STUDI
- CENNI DI STATISTICA E ANALISI CRITICA DEGLI STUDI
- LA RICERCA IN RETE
- IL LINGUAGGIO DI MEDLINE

IL PROGRAMMA DI OGGI

- ORIGINI DELL'EVIDENCE BASED MEDICINE

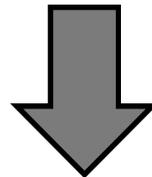


- LA RICERCA DELLE EVIDENZE:
Come fare una ricerca della letteratura
La formulazione del quesito di ricerca
- LA TIPOLOGIA DEGLI STUDI

PROFESSIONI SANITARIE: I CAMBIAMENTI

- Negli ultimi anni:

Aumento della formazione di base



- Percorsi formativi universitari post-base:

Aumentano le conoscenze, abilità, responsabilità

Diversificano le competenze

EVIDENCE BASED PRACTICE

**E' UN MEZZO SISTEMATICO PER
COMBATTERE I BIAS CHE NASCONO DA UN
PROCESSO DI DECISION-MAKING NON
REALIZZATO SULLA BASE DELLE EVIDENZE
SCIENTIFICHE**





La Medicina: ieri

Vecchio paradigma

- a) possesso di un bagaglio di esperienze ed osservazioni derivati dalla propria esperienza personale;
- b) comprensione e conoscenza dei meccanismi fisiopatologici come guida alla pratica clinica;
- c) Il possesso di una esperienza specifica di settore per poter generare delle valide linee-guida di comportamento clinico;
- d) il professionista sanitario sa cos'è meglio per il paziente e decide per lui

PRESUPPOSTI FISIOPATOLOGICI E/O FARMACOLOGICI

- La maggioranza dei trattamenti in uso deriva da presupposti fisiopatologici e/o farmacologici
- **NON SONO UNA GARANZIA DI EFFICACIA CLINICA:** la letteratura è costellata di esempi di trattamenti introdotti nella pratica clinica perché esistevano presupposti fisiopatologici/farmacologici convincenti che poi si sono rivelati inefficaci o addirittura dannosi e viceversa.

- Ibopamina nello scompenso cardiaco
- Beta-bloccanti nello scompenso cardiaco



SCOMPENSO CARDIACO: IBOPAMINA AUMENTA RISCHIO MORTALITA'

Londra, 3 apr. (Adnkronos Salute)- L'ibopamina, un farmaco di cui erano noti i benefici effetti su pazienti con scompenso cardiaco, aumenterebbe il rischio di mortalita' nei soggetti con malattia cardiaca grave. E' quanto afferma uno studio pubblicato sul prossimo numero di Lancet.

L'equipe del prof. John Hampton, che rappresenta diversi paesi europei nel secondo PRIME (Prospective randomised study of Ibopamine on mortality and efficacy), ha studiato gli effetti del farmaco sulla sopravvivenza dei pazienti che gia' ricevevano il miglior trattamento per malattia cardiaca grave. Lo studio, contro placebo, prevedeva l'analisi di 2200 soggetti, ma e' stato interrotto a 1906 perche' erano troppe le morti nel gruppo che riceveva ibopamina.

In particolare le morti registrate sono state 232 (25%) nel gruppo di 953 col farmaco e 193 (20%) nei 953 soggetti con placebo. Ibopamina a parte, l'unico altro elemento predittivo di aumento della mortalita' e' stato l'uso di un farmaco antiaritmico all'inizio del test.

I beta bloccanti nei pazienti con scompenso cardiaco e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro

Le evidenze degli studi clinici

Caratteristiche dei pazienti arruolati nei trial clinici

Frazione d'iezione $\leq 40\%$

Classe NYHA II-IV

Dosaggio ottimale ACE-I/sartani (e antialdosteronici, se indicati)

Stabilità clinica (stabilità sintomi, non cambi di dosaggio di diuretici od altri farmaci per lo scompenso)*

**E' possibile iniziare la terapia con cautela nel paziente ospedalizzato per comparsa/riacutizzazione di scompenso se non è in terapia con inotropi endovena e se può essere osservato per almeno 24 ore dall'inizio del trattamento beta-bloccante*

I beta-bloccanti agiscono principalmente inibendo gli effetti del sistema nervoso simpatico negativi per i pazienti con scompenso cardiaco e questa azione favorevole è molto più importante del loro effetto inotropo negativo. Infatti, se lo stimolo adrenergico inizialmente sostiene il cuore scompensato, nel lungo periodo il sistema nervoso simpatico produce effetti deleteri, che possono essere antagonizzati dai beta-bloccanti

I beta-bloccanti sono stati valutati in più di 20.000 pazienti con scompenso cardiaco in più di venti studi randomizzati e controllati. I dati globali indicano che il trattamento nel lungo termine con questi farmaci può ridurre i sintomi dello scompenso, migliorare il senso generale di benessere e lo stato clinico dei pazienti. Oltre a ciò i beta-bloccanti possono ridurre le ospedalizzazioni e il rischio di morte. Valutando i risultati di tutti gli studi la mortalità CV si riduce del 29% (IC 95% da -14% a -42%), la mortalità da insufficienza di pompa del 36% (IC 95% da -9% a -55%), la mortalità totale del 23% (IC 95% da -8% a -35%). I benefici dei beta-bloccanti sono presenti in soggetti con o senza malattia coronarica, con o senza diabete mellito, in uomini, donne, bianchi e neri.

CARDIAC INSUFFICIENCY BISOPROLOL STUDY III

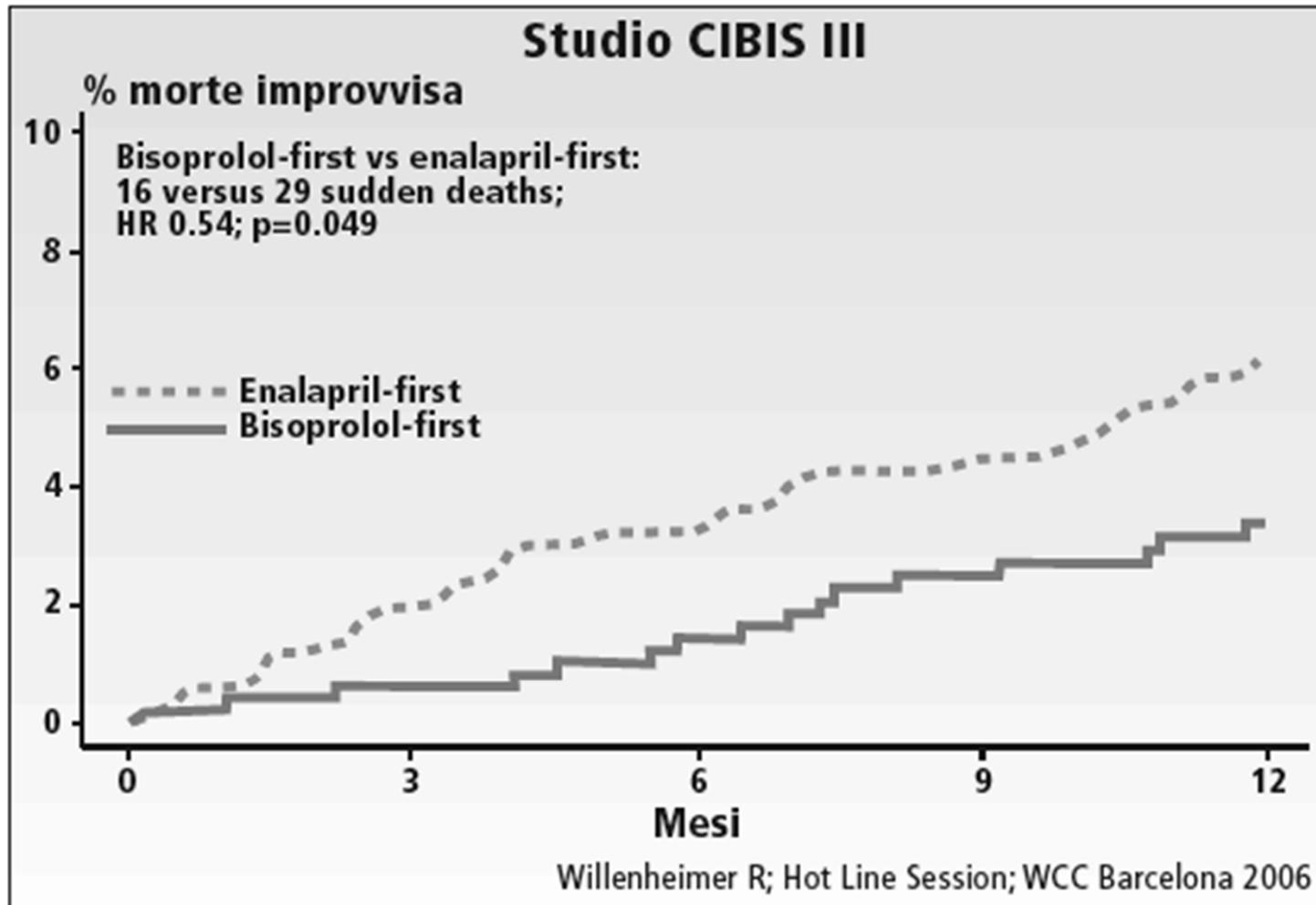


Figura 2: Studio CIBIS III - Morte Improvisa ad 1 anno



La Medicina: oggi

Nuovo paradigma

- a) esperienza e strumenti per rendere valide e riproducibili le proprie osservazioni;
- b) lo studio delle basi fisiopatologiche non è sufficiente per derivare linee di condotta clinica;
- c) la comprensione di regole metodologiche di base è fondamentale per poter interpretare la letteratura scientifica;
- d) Il professionista cerca le migliori informazioni e le sottopone all'attenzione del paziente: le decisioni rispetto al percorso di cura vengono prese insieme.

Medicina basata sulle evidenze

Costante dei paradigmi

Vecchio paradigma

**L'esperienza è fondamentale, ma
l'osservazione deve avvenire in modo
sistematico, riproducibile e misurabile!**

Nuovo paradigma



L'EVIDENCE BASED PRACTICE

- Le evidenze vanno estratte dal meglio della letteratura scientifica corrente, ed usate in modo consapevole, non applicate meccanicamente
- La EBP si contrappone alla pratica basata esclusivamente sull'opinione e sull'esperienza personale

Evidenze ...

Sono conoscenze che derivano da prove di efficacia, ovvero dalla sperimentazione clinica.

Esse permettono l'acquisizione di nuove informazioni partendo dal dato empirico derivante da esse.

Non è evidenza ciò che è esplicito ma ciò che è dimostrato



Evidenza

- In Italiano

È evidenza qualsiasi cosa che sia palese e chiara, per la quale non è necessaria qualsiasi ulteriore dimostrazione.

- In Inglese

È evidenza qualsiasi cosa che ha provato la propria validità mediante il metodo scientifico. È evidenza ciò che è stato dimostrato.



PRESUPPOSTI EBM

Efficacia spesso dubbia/inesistente di interventi sanitari introdotti prima di essere sottoposti a rigorose sperimentazioni.

Nessun professionista, per quanto esperto, può essere in grado di conoscere tutti i progressi della ricerca.





LA RICERCA....

È parte integrante di qualsiasi professione
È investimento nel futuro di ogni professione
È condivisione, creatività e cultura

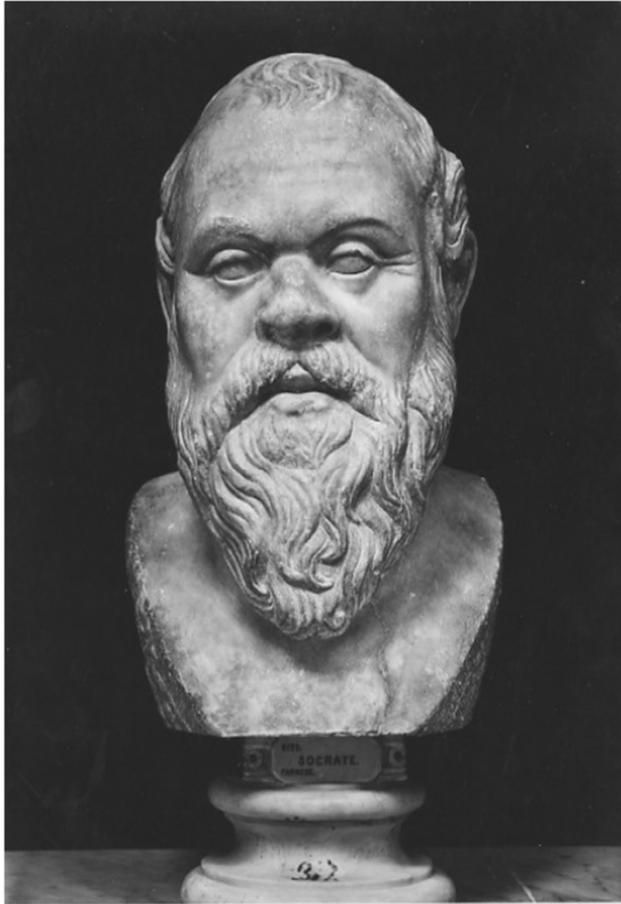




I GAP TRA RICERCA E PRATICA AUMENTANO:

- Inappropriatezza clinica
- Inappropriatezza organizzativa
- Sprego di risorse
- Il rischio clinico





“Se pensate che la
conoscenza sia troppo
costosa, allora non
avete considerato
quanto lo è
l’ignoranza”

Socrate

PREREQUISITI

- ✓ Componente essenziale: attitudine ad avvertire il bisogno di informazione
- ✓ Componente tecnica: abilità pratiche per effettuare le ricerche e valutare criticamente
- ✓ Giudizio clinico: pesare, valutare e integrare le evidenze nel processo decisionale.

Come prendiamo le decisioni nella pratica professionale?

- Scegliere tra due interventi assistenziali (quale medicazione posizionare),
- Decidere la tipologia di paziente su cui intraprendere un intervento (su quali pazienti applico le strategie di prevenzione delle lesioni da decubito),
- La tempistica delle prestazioni (ogni quanto realizzare la medicazione di un CVC) = catetere venoso centrale
- Cosa e come comunicare con i pazienti e le loro famiglie (comunicare il rischio di caduta),
- Come organizzare l'assistenza (modalità di consegna)
- ...

Come prendiamo le decisioni nella pratica professionale?

- Insegnamento scolastico
- Tradizioni/abitudini di reparto
- Esperienza
- Autoreferenzialità
- Prescrizioni di ...
- Libri, riviste, ...
- ...

Le conseguenze di ciò

- Difformità della pratica
- Erogazione di prestazioni non ottimali
- Scarsa crescita professionale
- Esposizione dei pazienti a rischi non necessari
- Determinazione di costi non giustificati
- ...

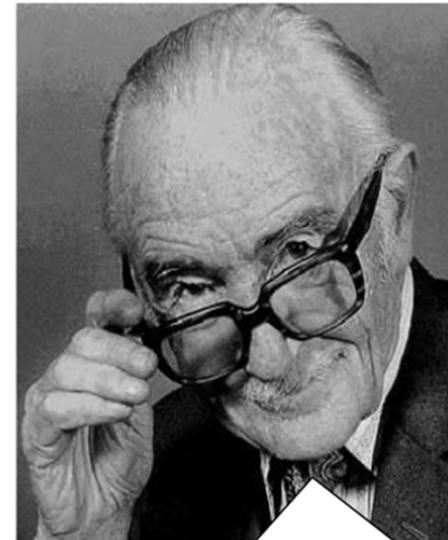
Evidence-based Medicine: la storia 1830

Pierre Charles Alexandre Louis nella Parigi del 1830 era il promotore della *Médecine d'Observation*, un movimento culturale che sosteneva che i medici, piuttosto che affidarsi esclusivamente all'esperienza individuale oppure alle speculazioni sulle cause di malattia, dovrebbero operare in relazione ad ampie serie sperimentali che forniscano i reali effetti di un trattamento anche in termini numerici



EVIDENCE-BASED MEDICINE: LA STORIA 1972

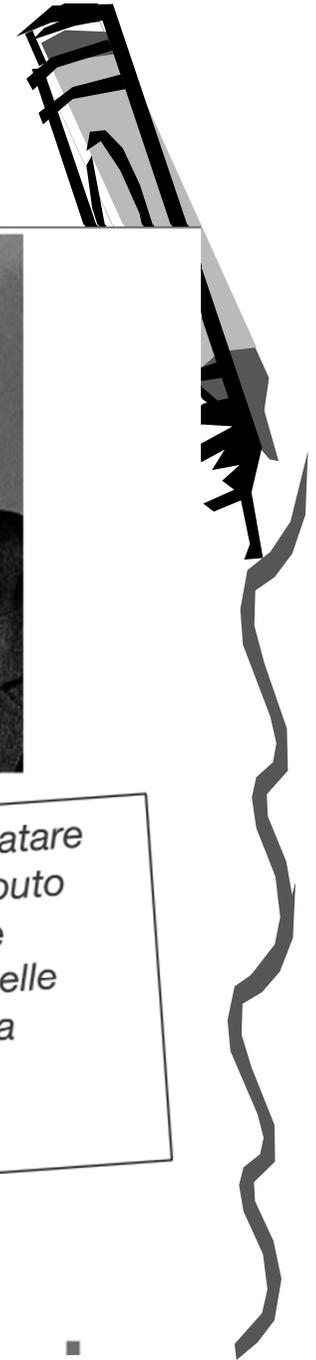
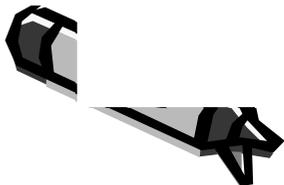
1972. Archibald Cochrane, un epidemiologo inglese, sosteneva che i risultati della ricerca avevano un impatto molto limitato sulla pratica clinica



In altre parole Cochrane, suggeriva di rendere disponibili a tutti i pazienti solo gli interventi sanitari di documentata efficacia.

"E' causa di grande preoccupazione constatare come la professione medica non abbia saputo organizzare un sistema in grado di rendere disponibili, e costantemente aggiornate, delle revisioni critiche sugli effetti dell'assistenza sanitaria".

Cochrane A. Effectiveness and efficiency. Random reflections on health service. London: Nuffield Provincial Hospital Trust, 1972.

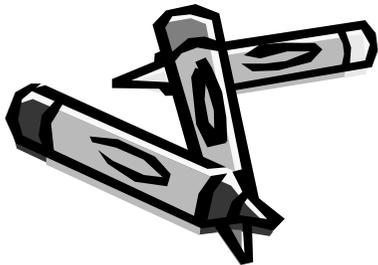


La professione medica si basa sulle evidenze?

“Meno del 20 % di ciò che i medici fanno ogni giorno possiede almeno uno studio clinico ben disegnato a sostegno della sua utilità.”

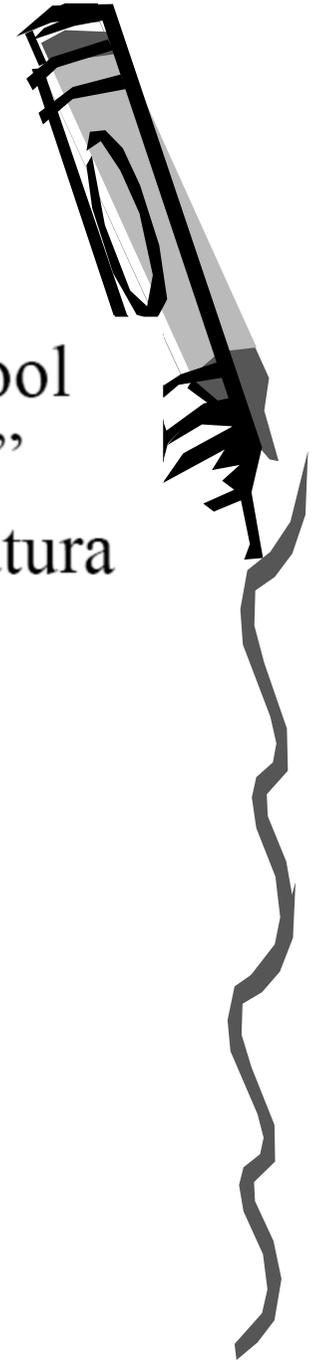
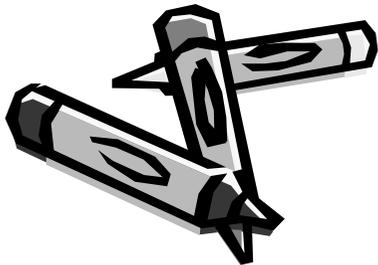
Cochrane A.L.: "Effectiveness and Efficiency. Random reflection on Health

Service" Nuffield Provincial Hospital Trust , London , 1972





- 1981: i ricercatori della McMaster Medical School (Canada) pubblicano “How to read clinical journals” ovvero le strategie di approccio critico alla letteratura biomedica





NASCITA EBM 1992

Il 4 novembre 1992 è stato pubblicato sul Journal of American Medical Association un articolo “*Evidence Based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine*”.

JAMA. 1992 Nov 4;268(17):2420-5.

Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine.

Evidence-Based Medicine Working Group.

- Riduce la dipendenza del medico dall’ autorità degli esperti
- Si instaura un processo di autoapprendimento attraverso uno sviluppo della capacità critica

Viene fondata la Cochrane Collaboration, un network internazionale nato per "preparare, aggiornare e disseminare revisioni sistematiche degli studi clinici controllati sugli effetti dell'assistenza sanitaria e, laddove non sono disponibili studi clinici controllati, revisioni sistematiche delle evidenze comunque esistenti".



1996

BMJ helping doctors make better decisions

Search | Latest content



BMJ. 1996 January 13; 312(7023): 71-72.

PMCID: PMC2349778

Evidence based medicine: what it is and what it isn't.

D. L. Sackett, W. M. Rosenberg, J. A. Gray, R. B. Haynes, and W. S. Richardson

[Copyright and License information](#) ▶

See letter "[Evidence based medicine. Authors' redefinition is better but not perfect.](#)" in volume 313 on page 170.

See letter "[Evidence based medicine. Needs to be within framework of decision making based on decision analysis.](#)" in volume 313 on page 170.

See letter "[Evidence based medicine. Scientific method and raw data should be considered.](#)" in volume 313 on page 169.

See letter "[Evidence based medicine. Cost effectiveness and equity are ignored.](#)" in volume 313 on page 170.

See letter "[Evidence based medicine. Rich sources of evidence are ignored.](#)" in volume 313 on page 169.

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

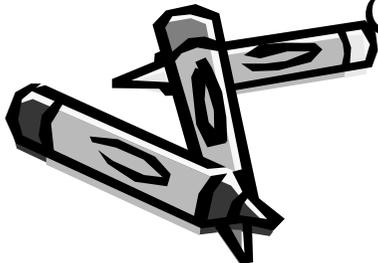
Page 71

72

D.L. Sackett sposta l'attenzione da
“come leggere la letteratura biomedica”

a

“come utilizzare la letteratura biomedica per
risolvere i problemi clinici”



Evidence-based Medicine What it is and what it isn't



L'EBM è l'uso scrupoloso, esplicito e assennato delle migliori evidenze attuali nel prendere una decisione riguardo alla cura del paziente individuale" (Sackett DL et al., BMJ 1996;312:71-2)

IL PARADIGMA EVIDENCE-BASED

La miglior pratica clinica-assistenziale deriva dall'acquisizione delle migliori evidenze possibili, dalla precisa identificazione dei problemi di salute dei pazienti e dalla capacità di consultare la letteratura scientifica e le banche dati biomediche



MODELLO DI SACKETT (1996)

- 1. Formulazione del quesito clinico**
- 2. Ricerca delle evidenze scientifiche disponibili**
- 3. Valutazione critica delle evidenze scientifiche**
- 4. Applicazione al paziente**
- 5. Valutazione delle proprie prestazioni**



I LIMITI DELL' EBM

ESISTENZA DI ZONE GRIGIE:

- **ZONE IN CUI VI E' INCERTEZZA SULL'EFFICACIA**

**EBM SI BASA SULLE MIGLIORI EVIDENZE
DISPONIBILI MA NON SULLE MIGLIORI EVIDENZE
POSSIBILI**



I LIMITI DELL' EBM

- **NECESSITA' DI ACQUISIRE NUOVE COMPETENZE**
- **POCO TEMPO A DISPOSIZIONE DEI PROFESSIONISTI**
- **DIFFICOLTA' DI ACCEDERE ALLE RISORSE DOCUMENTALI, SOPRATTUTTO IN AMBITO CLINICO**

LA FORMULAZIONE DEL QUESITO DI RICERCA



**COME DEFINIRE UN QUESITO
CLINICO CHE CI PERMETTA DI
RICERCARE LA RISPOSTA NELLA
LETTERATURA**





Formulazione del quesito clinico (Formulating question)

– Domanda “di fondo”

- Richiesta di informazioni generali,
- struttura semplice (es: “cosa è l’ictus cerebrale?”)
Pubblicazioni più generali (Libro, rassegna narrativa, linee guida)

BACKGROUND

Quali sono le modalità assistenziali specifiche per il trattamento delle lesioni da decubito?





Formulazione del quesito clinico (Formulating question)

- **Domanda “di primo piano”**
 - Richiesta di informazioni specifiche
 - struttura complessa (es. evidenza delle statine quali stabilizzatori di placca carotidea),
 - informazioni precise derivate da osservazioni originali (RCT, rassegne sistematiche...)

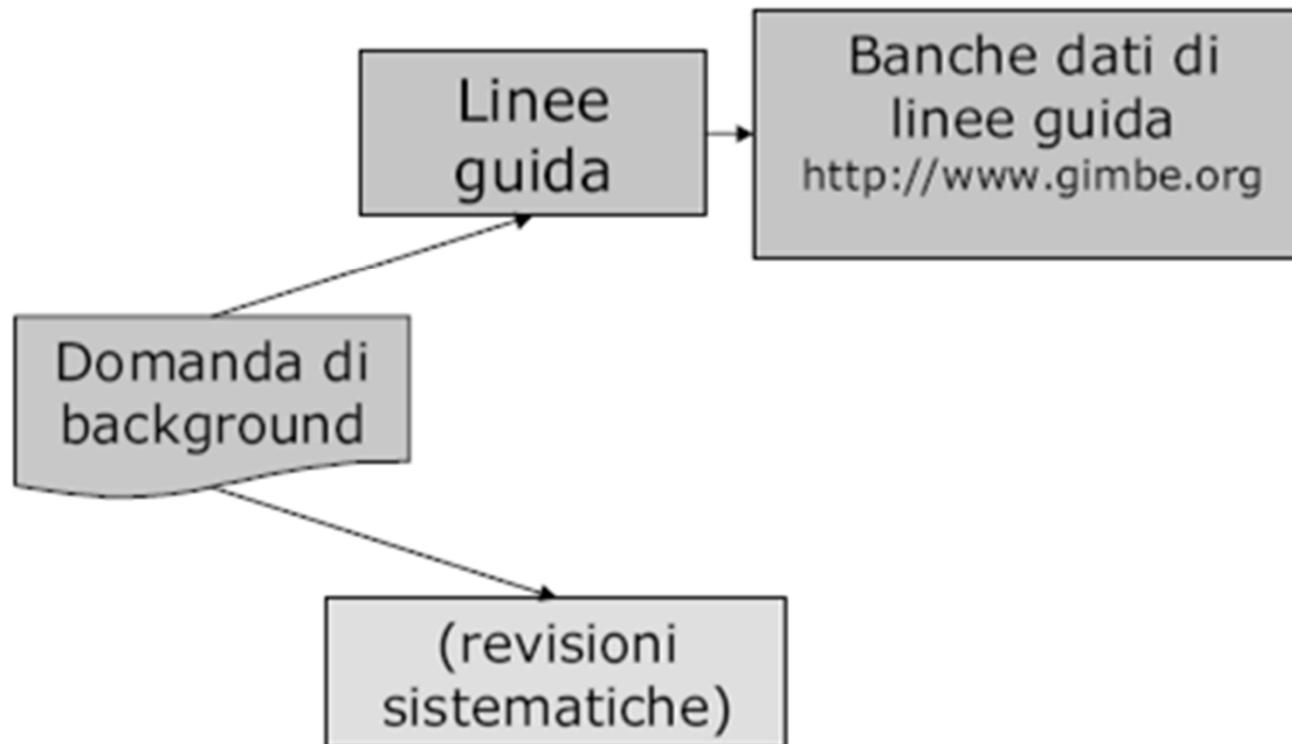


FOREGROUND

L'uso di medicazioni in schiuma di poliuretano in questo paziente diabetico portatore di lesione da decubito di 3° può prevenire la macerazione dei bordi della lesione?

DOMANDA DI BACKGROUND (generale)

Nota: attenzione a scegliere LG evidence based e di buona qualità!





QUESITI DI FOREGROUND

- Riguardano una condizione propria di una tipologia di pazienti, che va incontro ad uno specifico tipo di esito.
- I quesiti di foreground si articolano secondo l'acronimo PICO.



FORMULAZIONE QUESITO CLINICO

Partendo dai bisogni del paziente convertire il problema clinico in quesiti che mirano la ricerca della letteratura.

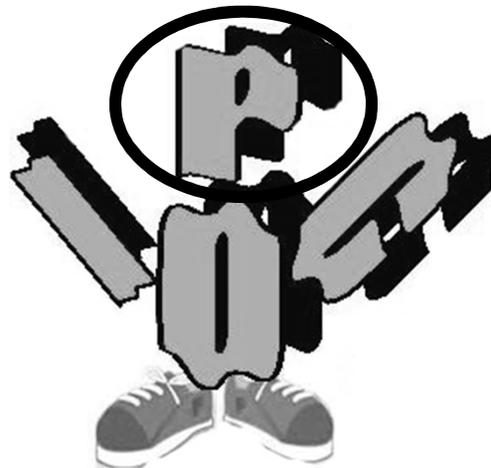


ACRONIMO	
P	Problem/patient
I	Intervention
C	Comparison
O	Outcomes



PATIENT AND PROBLEM

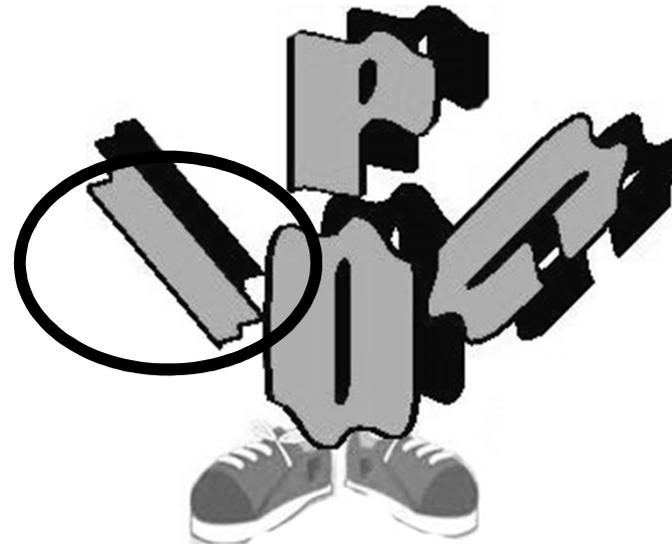
Come descriveresti un gruppo di pazienti simili a colui che stai trattando? Quali sono le principali caratteristiche del paziente? Considera il problema primario, ma anche condizioni correlate: età, sesso, talvolta il gruppo sociale o etnico a cui appartiene, la sua storia personale. (es: è un fumatore? è stato esposto a sostanze tossiche? etc.).
BILANCIARE PRECISIONE CON BREVITA'!





INTERVENTION

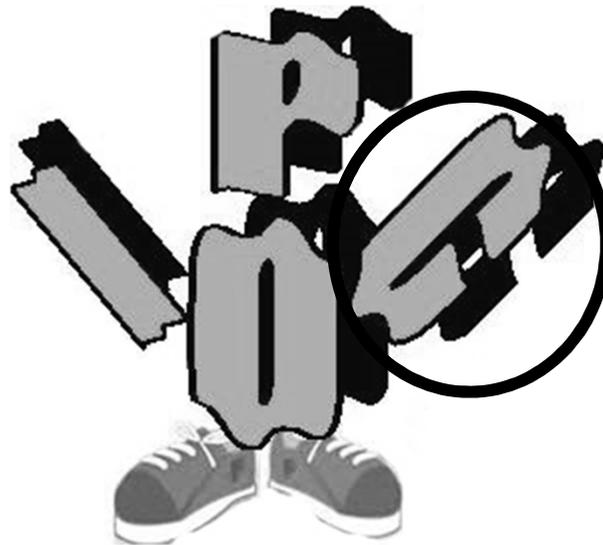
Quale intervento fondamentale stai per prendere in considerazione? Prescrizione di un farmaco? di un test diagnostico? di un intervento chirurgico? Quali altri fattori possono influenzare la prognosi del paziente?





COMPARISON

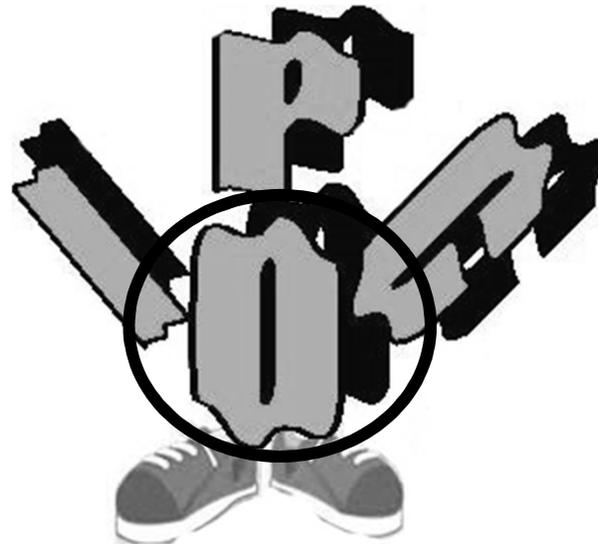
Quali sono le alternative principali all'intervento preso in esame? Stai per scegliere tra due farmaci, un farmaco ed un placebo, due test diagnostici? Non sempre è presente un paragone specifico



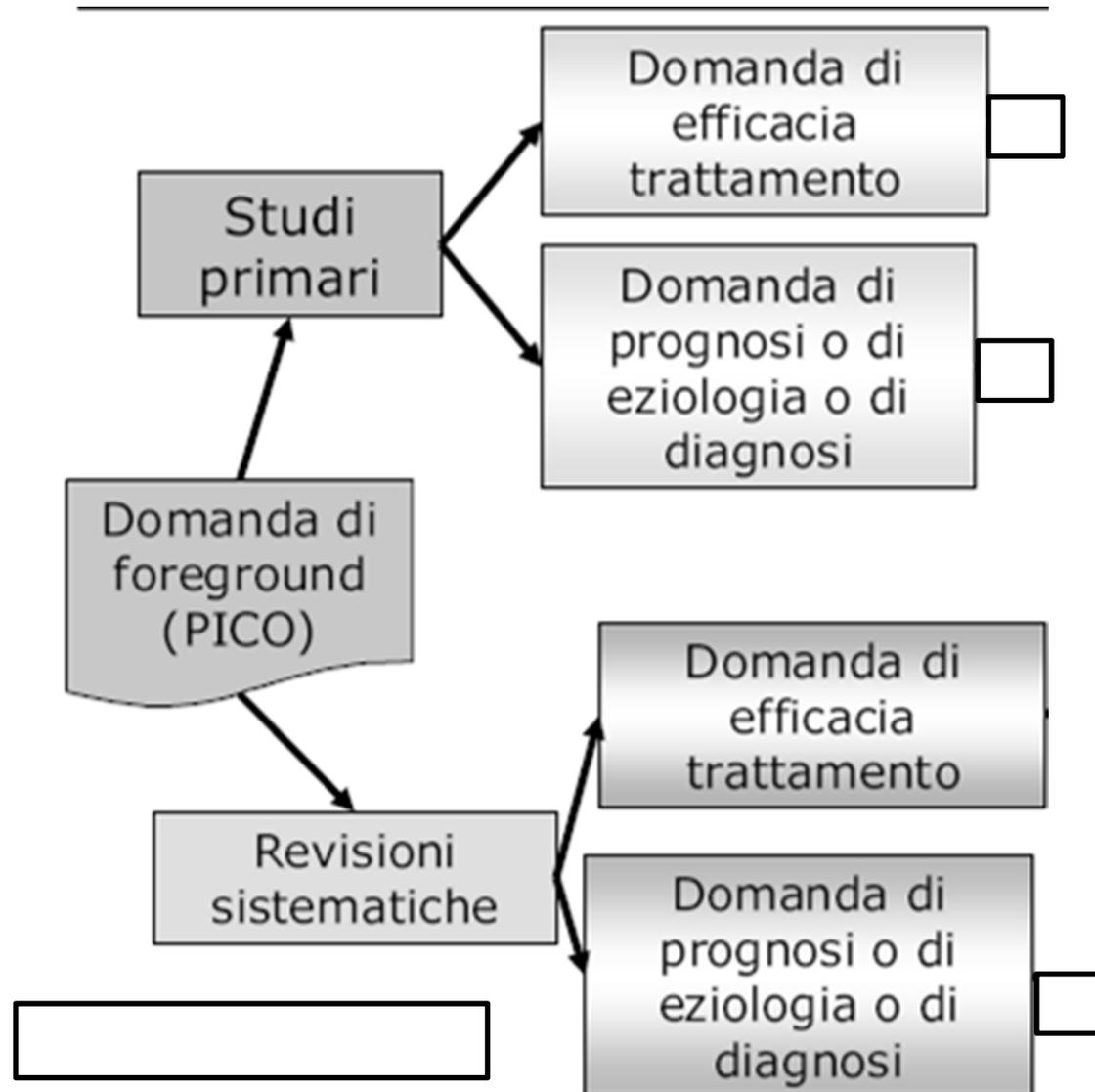


OUTCOME

Che cosa vuoi ottenere, misurare, migliorare o modificare? Cosa stai cercando di fare per il tuo paziente? Ridurre il numero di eventi avversi? Migliorare i risultati funzionali?



DOMANDA DI FOREGROUND





ESEMPIO DI RICERCA

- Punto di partenza, quesito in forma “narrativa”:

“Il saccarosio può essere impiegato come analgesico per i neonati che devono essere sottoposti a procedure dolorose (es.: circoncisione, puntura del calcagno ...)?”



TRASFORMAZIONE CON P.I.C.O.

- Patient: neonati da sottoporre a procedure dolorose.
- Intervention: analgesia con saccarosio.
- Comparison: altri trattamenti non farmacologici.
- Outcome: ridotta percezione del dolore da parte del neonato.
- Metodo: RCT

Domanda di terapia

Esposizione

**Può il farmaco x (oppure:
Possono gli esercizi respiratori
rilassanti)**



Outcome

ridurre l'intensità del dolore

Paziente

**Nelle donna con frequenti attacchi di
emicrania?**

Domanda di prognosi

Esposizione

**La convulsione
febbrile appena
conclusa**



Outcome

**Aumenta la
probabilità di
sviluppare una forma
di epilessia**

Paziente

**Nei bambini di
6 anni?**

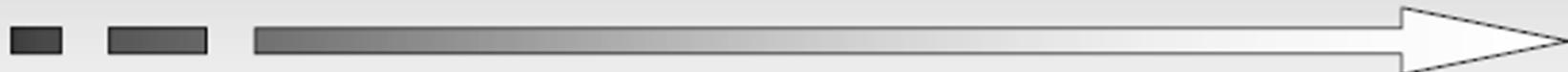


RICERCA DELLE EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI

- Reperire, con il massimo di efficienza, le migliori evidenze con cui rispondere alle domande
- Fonti primarie (studi primari) lavori originali
- Fonti secondarie (studi integrativi) sintetizzano i lavori originali analizzando la rilevanza clinica e l'aderenza metodologica
- Fonti terziarie (Revisioni tradizionali)

ANATOMIA DELL'INFORMAZIONE BIOMEDICA

RICERCA PRIMARIA	RICERCA SECONDARIA	FONTI TERZIARIE
<ul style="list-style-type: none">• Studi Osservazionali• Studi Sperimentali	<ul style="list-style-type: none">• Revisioni Sistematiche• Linee Guida• Analisi economiche• Analisi decisionali	<ul style="list-style-type: none">• Revisioni tradizionali• Trattati• Editoriali• Parere degli esperti



Distorsione dei risultati

Elevated Expression of A₃ Adenosine Receptors in Human Colorectal Cancer Is Reflected in Peripheral Blood Cells

Stefania Gessi,¹ Elena Cattabriga,¹
Arianna Avitabile,¹ Roberta Gafa,²
Giovanni Lanza,² Luigi Cavazzini,²
Nicoletta Bianchi,³ Roberto Gambari,³
Carlo Feo,⁴ Alberto Liboni,⁴ Sergio Gullini,⁵
Edward Leung,⁶ Stephen Mac-Lennan,⁶ and
Pier Andrea Borea¹

¹Department of Clinical and Experimental Medicine, Pharmacology Unit and Interdisciplinary Center for the Study of Inflammation and Departments of ²Experimental and Diagnostic Medicine,

³Biochemistry and Molecular Biology, ⁴Surgery, Anesthesiology, and Radiology, and ⁵Gastroenterology, St. Anna Hospital, University of Ferrara, Ferrara, Italy; and ⁶King Pharmaceuticals, Cary, North Carolina

ABSTRACT

Purpose: Adenosine is a ubiquitous nucleoside that accumulates at high levels in hypoxic regions of solid tumors, and A₃ adenosine receptors have been recently demonstrated to play a pivotal role in the adenosine-mediated inhibition of tumor cell proliferation. In the present work, we addressed the question of the putative relevance of A₃ subtypes in colorectal adenocarcinomas.

Experimental Design: Seventy-three paired samples of tumor and surrounding peritumoral normal mucosa at a distance of 2 and 10 cm from the tumor and blood samples obtained from a cohort of 30 patients with colorectal cancer were investigated to determine the presence of A₃ receptors by means of binding, immunocytochemistry, and real-time reverse transcription-polymerase chain reaction studies.

Results: As measured by receptor binding assays, the density of A₃ receptor was higher in colon carcinomas as compared with normal mucosa originating from the same individuals ($P < 0.05$). Overexpression of A₃ receptors at the protein level was confirmed by immunohistochemical studies, whereas no changes in A₃ mRNA accumulation in tumors as compared with the corresponding normal tissue were revealed. The overexpression of A₃ receptors in tumors was reflected in peripheral blood cells, where the density

was approximately 3-fold higher compared with healthy subjects ($P < 0.01$). In a cohort of 10 patients studied longitudinally, expression of A₃ receptors in circulating blood cells returned to normal after surgical resection for colorectal cancer.

Conclusions: This study provides the first evidence that A₃ receptor plays a role in colon tumorigenesis and, more importantly, can potentially be used as a diagnostic marker or a therapeutic target for colon cancer.

INTRODUCTION

Adenosine, a ubiquitous nucleoside released from metabolically active or stressed cells, is known to act as an important regulatory molecule through its activation of cell surface receptors named A₁, A_{2A}, A_{2B}, and A₃, all of which belong to the G-protein-coupled superfamily of receptors (1). In particular, A₁ and A₃ inhibit adenylyl cyclase activity through G_i proteins, whereas A_{2A} and A_{2B} stimulate this enzyme via G_s proteins (2). Collectively, these receptors are widespread on virtually every organ and tissue and represent promising drug targets for pharmacological intervention in many pathophysiological conditions that are believed to be associated with changes of adenosine levels such as asthma, neurodegenerative disorders, chronic inflammatory diseases, and cancer (3). In solid tumors, chronic hypoxia is observed due to insufficient vascularization and limited diffusion of oxygen into the tissue (4). In this context, adenosine, derived from a decrease of cellular ATP, is released into the extracellular space and may have a significant influence on the vasculature, resistance to immune attack, and growth of tumor masses. The immunosuppressive and anti-inflammatory effects of adenosine, together with its angiogenic actions, strongly suggest that adenosine receptors could be involved in tumorigenesis (5-7). In addition, a number of studies have now reported a pivotal role of adenosine in cell cycle regulation, proliferation, and apoptosis in cells of both tumor (8-12) and nontumor origin (13). These effects depend on the extracellular concentration of adenosine, the expression of different adenosine receptor subtypes, and the signal transduction mechanisms activated after the binding of specific agonists. Several lines of evidence indicate the A₃ receptor as the principle subtype responsible for adenosine-induced inhibition of tumor cell prolif-

Expert Opinion

1. Introduction
2. A₁ adenosine receptors
3. A_{2A} adenosine receptors
4. A_{2B} adenosine receptors
5. A₃ adenosine receptors
6. Conclusion
7. Expert opinion

Adenosine receptor targeting in health and disease

Stefania Gessi, Stefania Merighi, Debora Fazzi, Angela Stefanelli, Katia Varani & Pier Andrea Borea[†]

[†]University of Ferrara, Department of Clinical and Experimental Medicine, Faculty of Medicine, Pharmacology Unit, Ferrara, Italy

Introduction: The adenosine receptors A₁, A_{2A}, A_{2B} and A₃ are important and ubiquitous mediators of cellular signaling that play vital roles in protecting tissues and organs from damage. In particular, adenosine triggers tissue protection and repair by different receptor-mediated mechanisms, including increasing the oxygen supply:demand ratio, pre-conditioning, anti-inflammatory effects and the stimulation of angiogenesis.

Areas covered: The state of the art of the role of adenosine receptors which have been proposed as targets for drug design and discovery, in health and disease, and an overview of the ligands for these receptors in clinical development.

Expert opinion: Selective ligands of A₁, A_{2A}, A_{2B} and A₃ adenosine receptors are likely to find applications in the treatment of pain, ischemic conditions, glaucoma, asthma, arthritis, cancer and other disorders in which inflammation is a feature. The aim of this review is to provide an overview of the present knowledge regarding the role of these adenosine receptors in health and disease.

Keywords: adenosine receptors, cancer, cardiovascular diseases, health, inflammation, neurological diseases, respiratory disorders

Expert Opin. Investig. Drugs (2011) 20(12):1591-1609

Mappa della ricerca

Studi Primari



QUESITO

Revisioni sistematiche

E' un trattamento? → Trial randomizzato e controllato

Ricerca una causa? → Studio di coorte o Caso controllo

Vuole conoscere una prognosi? → Studio di coorte

Vuole valutare un test diagnostico? → Studio Cross Sectional

La “piramide” dell’EBM



IL PROGRAMMA DI OGGI



- LA TIPOLOGIA DEGLI STUDI CLINICI
- LE MISURE DI EFFICACIA USATE NEGLI STUDI CLINICI



STUDI CLINICI PRIMARI

–**STUDI SPERIMENTALI** che comprendono gli studi clinici controllati randomizzati utilizzati nella valutazione dell'efficacia di farmaci ed altri interventi medici;

–**STUDI OSSERVAZIONALI** che possono essere descrittivi o analitici (studi caso controllo, studi di coorte, studi cross-sectional utilizzati per la definizione e prognosi delle malattie).

Studi sperimentali: Cosa sono?

In questi studi lo sperimentatore,
al contrario di quanto fa negli studi
osservazionali,

NON osserva quanto accade nella
popolazione naturalmente,

MA “CREA LE ESPOSIZIONI” a cui
sottoporre gli individui, con procedure
metodologiche (randomizzazione e doppio
cieco) che garantiscono una buona
protezione dalle comuni distorsioni.



STUDI SPERIMENTALI

Si definisce sperimentazione clinica ogni “esperimento” sistematico condotto su pazienti o volontari sani, al fine di scoprire gli effetti clinico-assistenziali di trattamenti farmacologici sperimentali, o altri interventi sanitari.

OBIETTIVO

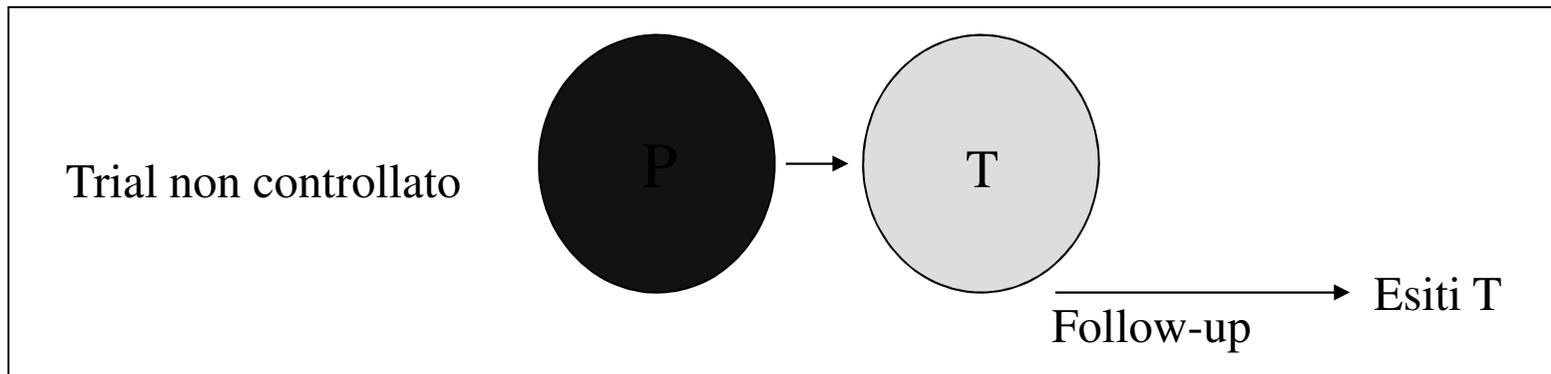
ottenere stime di efficacia valide e generalizzabili alla popolazione dei pazienti.

STUDI SPERIMENTALI

1. Trials non controllati (NCCTs)
2. Trials controllati non randomizzati (CCTs)
3. Trials controllati e randomizzati (RCTs)

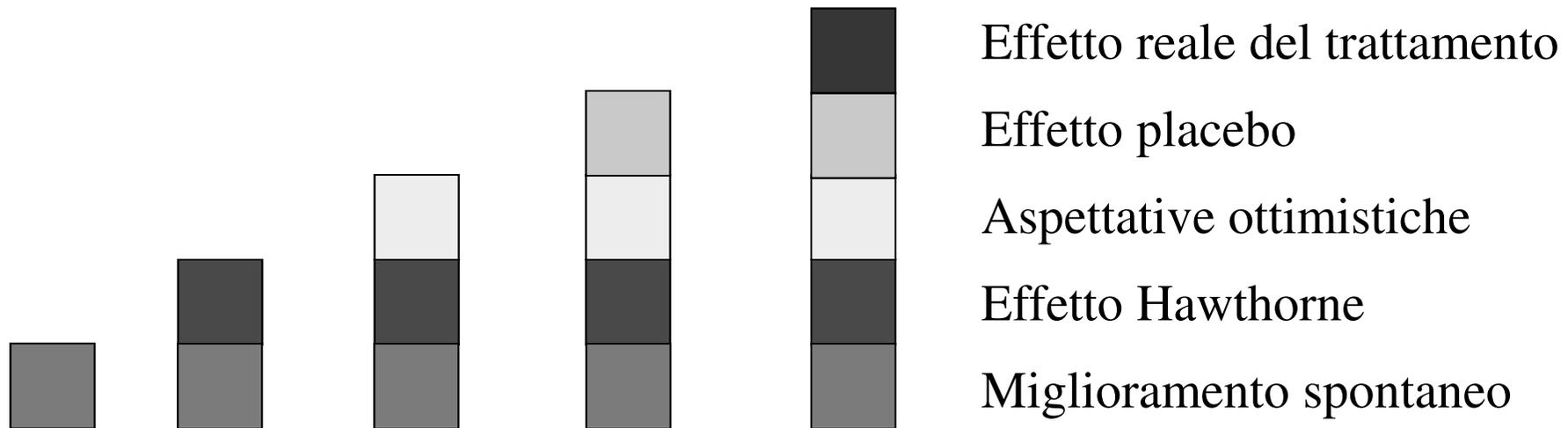
TRIALS NON CONTROLLATI (NCCTS)

- Nelle NCCTs il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti i pazienti eleggibili consecutivamente osservati
- In assenza del gruppo di controllo, i benefici del trattamento sperimentale vengono misurati riportando i benefici assoluti del trattamento (ad es. il 98% dei pazienti con polmonite trattati con l'antibiotico X è guarito)



- Le principali fonti di bias nelle NCCTs sono:
 - variabilità prognostica e di decorso delle malattie
 - effetto placebo
 - aspettative ottimistiche del medico e del paziente

L'effetto totale del trattamento è la somma del miglioramento spontaneo, delle risposte aspecifiche e della risposta specifica



EFFETTO REALE DEL TRATTAMENTO

Dipende dai benefici o dai danni indotti dal trattamento in uso, può essere influenzato anche dalla storia naturale della malattia che porterà il paziente a migliorare o peggiorare comunque

EFFETTO PLACEBO

Per definizione è l'effetto che segue la somministrazione di una sostanza inerte.

L'aspettativa del paziente di avere un beneficio clinico dalla terapia ha un ruolo cruciale nel placebo ed è correlata alle emozioni.

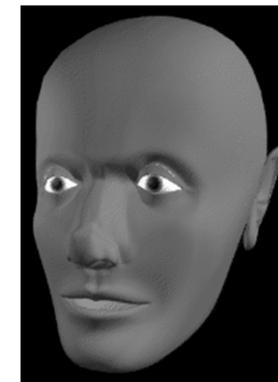
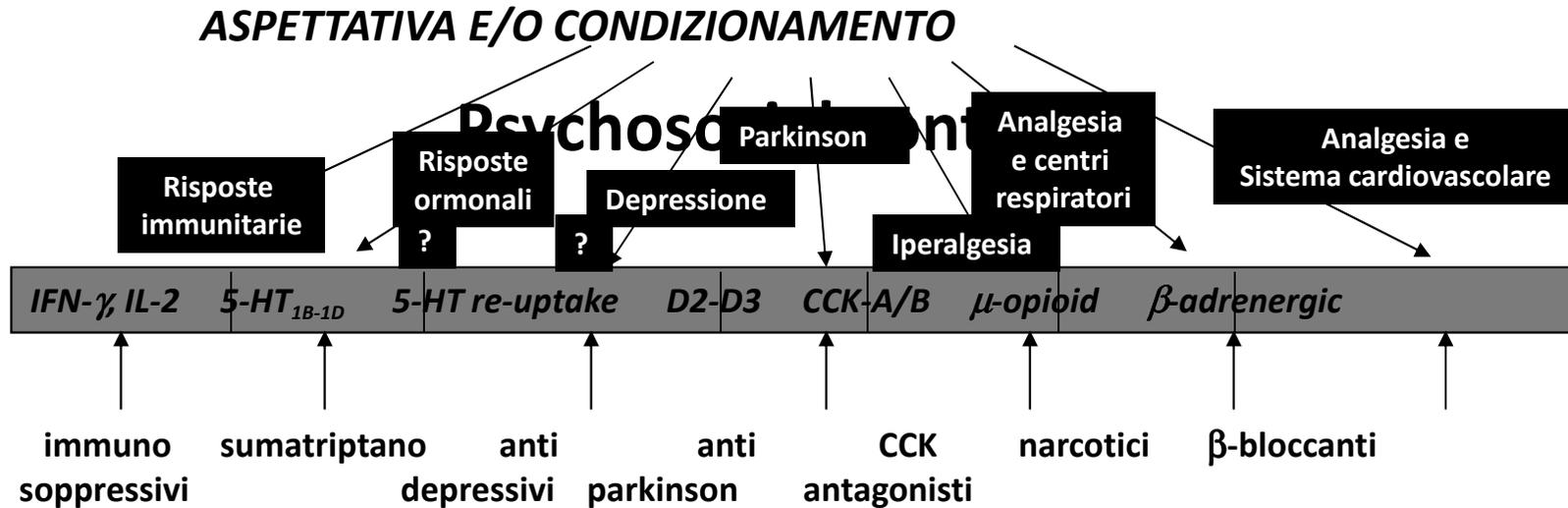
Una delle evidenze migliori che rileva il ruolo cruciale dell'aspettativa nell'efficacia di una terapia è la diminuita efficacia dei trattamenti nascosti.

OPEN (EXPECTED) VERSUS HIDDEN (UNEXPECTED) TREATMENTS

Nel dolore postoperatorio dopo estrazione del terzo molare, un'iniezione **hidden** cioè nascosta di 6-8 mg di morfina è pari ad una iniezione di soluzione salina **open** cioè dichiarata



POSSIBILE GIUSTIFICAZIONE SCIENTIFICA DELL'EFFETTO PLACEBO



Benedetti (2008) *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48: 33-60

ASPETTATIVE OTTIMISTICHE

- Le aspettative ottimistiche del medico derivano dalla sua fiducia nel trattamento che sta sperimentando e che lo inducono a interpretare ottimisticamente i risultati terapeutici accentuando l'effetto placebo

EFFETTO HAWTHORN

Induce il paziente a stare meglio per la
consapevolezza di essere parte di uno studio

- Le NCCTs, in una certa epoca storica, hanno prodotto evidenze inconfutabili per trattamenti di drammatica efficacia:
 - insulina nel coma diabetico
 - penicillina nella polmonite pneumococcica (o nella endocardite batterica)
 - vitamina B12 nell'anemia perniziosa
 - appendicectomia nell'appendicite acuta
- Oggi: alcuni trapianti d'organo (t. di fegato nell'epatite acuta fulminante, defibrillazione nella fibrillazione ventricolare)

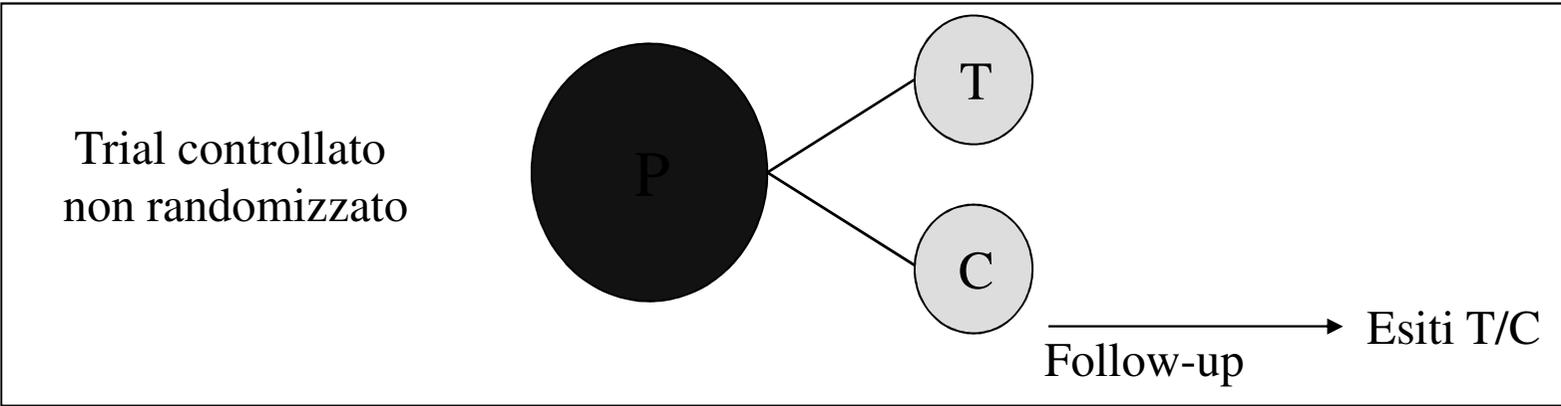
Il ruolo delle NCCTs oggi è limitato a:

1. Malattie rare
2. Studi di fase II
3. Quando sussistono tutte le condizioni seguenti:
 - malattia ad esito sfavorevole/fatale
 - drammatica efficacia del trattamento
 - effetti sfavorevoli accettabili
 - assenza di trattamenti alternativi
 - presupposti fisiopatologici convincenti

1. Trials non controllati (NCCTs)
- 2. Trials controllati non randomizzati (CCTs)**
3. Trials controllati e randomizzati (RCTs)

TRIALS CONTROLLATI NON RANDOMIZZATI (CCTS)

- Sono caratterizzate dalla presenza di un gruppo di pazienti di controllo, i cui esiti vengono confrontati con quelli del gruppo dei pazienti trattati
- L'assegnazione dei pazienti all'uno o all'altro gruppo avviene con una delle seguenti procedure:
 - CCTs con controlli paralleli (contemporanei)
 - CCTs con controlli storici
 - CCTs con controlli da banche dati



P= Pazienti; T= Trattati; C= Controlli

- I limiti comuni a tutti i CCTs sono:
 - lo sbilanciamento dei fattori prognostici tra i due gruppi di pazienti
 - la tendenza ad assegnare al trattamento sperimentale i pazienti a prognosi più favorevole
 - la sovrastima dell'efficacia del trattamento sperimentale, accentuata nelle CCTs con controlli storici, dal miglioramento delle condizioni assistenziali
- Per tali ragioni le CCTs non dovrebbero più occupare alcun ruolo nella moderna ricerca clinica