- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 08:55:23

Opinione

La medicina basata sulle evidenze: realtà ed illusioni. Estensione delle riflessioni epistemologiche

Mario Timio, Dario Antiseri*

*Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale di Insegnamento, Foligno (PG), *Cattedra di Metodologia delle Scienze Sociali, LUISS "Guido Carli", Roma*

Key words:
Evidence-based medicine; Bias; Economic-based interest; Epistemological approach.

Evidence-based medicine (EBM) is a cultural and methodological approach to clinical practice helping to make decisions based on clinical expertise and an intimate knowledge of the individual patient's situations, beliefs, and priorities useful for the analysis of clinical research. As such, it can be considered the scientifically grounded art of medicine, as it appears to be an emerging paradigm of scientifically based clinical care.

It de-emphasizes intuition and unsystematic clinical experience as grounds for medical decision-making and stresses the rigorous and formal analysis of evidence from clinical research. EBM converts the abstract exercise of reading and appraising the literature into the pragmatic process of using the literature to benefit individual patients, while simultaneously expanding the clinician's knowledge base. On EBM grounds, clinical, practice guidelines, pathways and algorithms or instructions can be developed with the aim of solving a problem or accomplishing a task.

Nonetheless in these processes the theory of EBM shows internal and external bias.

Among internal bias, economic-based interest may influence the development and diffusion of research and its results. In addition "systemic review" may be incorrectly guided, the quality filters of the literature can be inappropriately applied, the choice criteria can be only based on the positive results of evidence, but according to modern epistemology, it will be helpful for clinicians to know when their uncertainty stems from gaps between positive and negative evidence.

Another bias is the difficulty to convert EBM into clinical practice recommendations. EBM set movement has shown that it is nearly impossible to make recommendations that are appropriate in every situation.

Epistemological approach identifies external "bias" of EBM. It is consistent with the theory of "fact" as human construction. Every human fact can historically fade and then be restored according to new paradigms.

EBM is a "fact" and its theory can be changed or removed every time by relevant new or emerging evidence approaching the development of up-to-date decision-making aids and so on, irrespective of how much previous processing of the evidence has taken place.

Then EBM cannot be evaluated as the scientific "totem" of the third millennium, neither as the clinical digest of medical literature. Searching for clinical evidence, in fact, requires a great awareness of both the advantages and limitations of increasing bias. Clinicians are looking for new strategies to apply to diagnostic and therapeutic pathways and for the steps where EBM could be addressed when showing the full validity.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (3): 411-414)

Ricevuto il 17 gennaio 2000; accettato il 7 febbraio 2000.

Per la corrispondenza:

Prof. Mario Timio

Via XX Settembre, 22
06121 Perugia

L'articolo di Terlizzi et al.[1] comparso sul *Giornale Italiano di Cardiologia* relativo alla medicina basata sulle evidenze (EBM), offre lo spunto per alcune considerazioni estensive delle riflessioni epistemologiche degli autori.

Da più fonti, anche prestigiose, stanno scaturendo critiche interne ed esterne allo strumento culturale dell'EBM, che pure importante nella sua elaborazione operativa, sembra non essere in grado di risolvere da solo i problemi della produzione, diffusione e utilizzazione delle informazioni scientifiche.

La critica si basa su numerosi punti. Ne enumeriamo alcuni[2]:

• la ricerca medica e il settore di informazione sono fortemente condizionati da interessi economici;

• le ricerche con risultati negativi sull'efficacia di una tecnica diagnostica o di un prodotto farmacologico, hanno scarse possibilità di essere rese note;

• quelle che forniscono risultati favorevoli

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 08:55:23

conquistano le prime pagine di più di una rivista scientifica, alterando i risultati delle revisioni scientifiche;
• le modalità per rendere più utile e rilevante sul piano clinico le cosiddette "revisioni sistematiche" sono discutibili;
• i criteri di scelta dei "revisori", gli interessi di chi identifica le domande di ricerche, possono non offrire garanzia di regolare e trasparente diffusione dei risultati;
• le caratteristiche tra gli articoli pubblicati sulle riviste *indexed* o *non-indexed* o su giornali non in lingua inglese possono introdurre *bias* sulle evidenze cliniche globali[3].

Tuttavia, il fatto che una teoria, come quella che sostiene l'EBM, sollevi critiche non è negativo, anzi in accordo con i canoni dell'epistemologia di Karl Popper[4] è l'unico modo per far procedere la stessa teoria verso lidi di maggiore contenuto di verità. O meglio, la discussione critica dei tentativi di risoluzione dei problemi permette ad una teoria o ipotesi di essere controllata. Ora, perché una teoria possa essere controllata di fatto, deve essere controllabile di principio. Ma quand'è che una teoria è controllabile, controllabile cioè attraverso il ricorso alle prove, alle evidenze, ai fatti? Una teoria, ipotesi o congettura è controllabile quando da essa sono estraibili, vale a dire deducibili, conseguenze derivanti da osservazioni che possono *confermare* o *smentire* la teoria[5].

A questo punto Popper introduce un elemento essenziale, applicabile ovviamente anche alla teoria dell'EBM: l'*asimmetria logica* tra verifica e falsificazione di una teoria. Miliardi di conferme non rendono certa, non verificano, non fanno assolutamente vera o certa una teoria, mentre un solo fatto negativo – ad essa contrario – la invalida logicamente, cioè la *falsifica*[6]. Di conseguenza dobbiamo cercare di falsificare qualsiasi teoria con critiche serrate, dobbiamo scoprire uno o più errori in una congettura o teoria per quanto consolidata o venerabile (come sembra apparire finora quella dell'EBM), poiché prima si scopre un errore in una teoria, prima la comunità scientifica sarà posta nell'urgenza di inventare e mettere alla prova una teoria migliore, progressiva nei confronti della prima, maggiormente esplicativa e previsiva.

Quindi la teoria dell'EBM deve essere controllabile e falsificabile se ambisce ad essere considerata un asserto empirico e scientifico.

In ogni caso, poiché la stessa teoria dell'EBM è un costrutto umano, un fatto sottoposto a falsificazione è possibile che la sua validità possa essere rimossa o sostituita da evidenze più complete, più esatte. Quindi l'EBM è un fatto come lo sono l'atomo, l'occhio, la materia, il linguaggio, la specie biologica, la sifilide, lo spazio, la respirazione. Ogni fatto è una costruzione (o, come si dice, un'interpretazione); ogni "dato" è un costrutto che viene dato perché è stato prima fatto. Ogni fatto, in questo senso, è un artefatto. E questi artefatti, che sono i "fatti" della scienza, non sono mai dati una volta per tutte, ma sono tutti finiti: i fatti sono artefatti che di continuo vengono rifatti attraverso demolizioni e ricostruzioni concettuali.

I fatti hanno genesi e mutazioni; alcuni di essi scompaiono, altri riappaiono anch'essi mutati qua e là. I fatti nascono, mutano e magari muoiono dentro le teorie che li istituiscono e che via via ce li mostrano differenti o che magari ne negano l'esistenza. I fatti non sono dati per sempre; sono costrutti in evoluzione. I fatti hanno (o meglio sono) una storia: la storia delle teorie che ne parlano.

Che cos'è l'atomo? Che cos'è questo fatto tanto decisivo per le sorti dell'intera umanità? Ancora all'inizio del XX secolo questo fatto, l'atomo, non esisteva per Mach; esisteva, però, per Boltzmann; e poi l'atomo è stato, di volta in volta, il "fatto" descritto da successive teorie dell'atomo. Il flogisto fu un fatto – così si pensava – ma Lavoisier lo fece scomparire: il flogisto non c'è più. La stessa cosa vale per l'etere: l'etere non c'è più, perché la teoria di Einstein ci informa che l'etere non esiste.

Un *fatto* quindi è qualcosa di osservabile che occupa un certo spazio e dura per un certo tempo; qualcosa di cui si predicano attributi e relazioni direttamente o indirettamente controllabili. Ma questi attributi e relazioni sono predicati, cioè concetti che figurano dentro la teoria. E le teorie mutano: alcune scompaiono, altre vengono modificate, altre vengono ancora all'esistenza. Scompaiono quindi certi predicati, altri subiscono modificazioni, altri nuovi ne sorgono.

"Fare la storia di un principio fisico significa farne insieme l'analisi logica"[7], scriveva Pierre Duhem. E questo vale non solo per i principi ma anche per i fatti e non solo di quelli della fisica, ma di tutta la scienza.

Si diceva prima che la sifilide è un fatto. Ed è stato Ludwik Fleck, medico e filosofo polacco, a mostrare, in un libro pubblicato nel 1935 e intitolato *Genesi e sviluppo di un fatto scientifico*, la storia di quel "fatto" che noi chiamiamo sifilide. Alla fine del primo capitolo Fleck scrive: "Lo sviluppo del concetto di sifilide come malattia specifica non è dunque concluso e non può esserlo, poiché questo concetto partecipa di tutte le scoperte e di tutte le innovazioni della patologia, della microbiologia e dello studio delle epidemie e delle infezioni. Il suo carattere, da mistico, è divenuto empirico e quindi patogenetico, per poi diventare essenzialmente etiologico: nel corso di questo processo non solo ci si è arricchiti di un gran numero di singoli fatti, ma sono andati anche perduti molti aspetti particolari delle antiche teorie. Sappiamo e possiamo infatti dire poco o nulla al giorno d'oggi, circa la dipendenza della sifilide dal clima, dalle stagioni e dalla costituzione generale del malato, quando invece negli antichi scritti è possibile trovare molte osservazioni a tale riguardo. Ma con la trasformazione del concetto di sifilide sono nati anche nuovi problemi e nuovi settori del sapere, sì che, in effetti, non vi è niente di stabilito in maniera definitiva"[8]. I fatti hanno una storia e Fleck pensa ad essi come a qualcosa che possiede un ciclo vitale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 08:55:23

E così anche l'EBM è un fatto e se è un fatto non può essere il *totem* scientifico del terzo millennio; non può essere considerata la panacea *positivista* dei problemi della medicina, né tanto meno il digesto aggiornato delle attualità mediche o il succedaneo spicciolo della metodologia clinica.

È noto che all'EBM si fa ricorso per tracciare linee guida diagnostiche e terapeutiche, spesso mediate da indagini di metanalisi.

È necessario però sottolineare che il movimento delle linee guida della pratica clinica (supportate dall'EBM) ha chiaramente dimostrato che è pressoché impossibile dare indicazioni che siano appropriate per ogni situazione[9]. Basali differenze biologiche, antropologiche, psicologiche e sociali del singolo paziente stanno a significare che l'evidenza deve essere interpretata individualmente, piuttosto che applicata sistematicamente[10].

Ed è forse questo il punto critico dell'intera teoria dell'EBM. C'è un *bias* metodologico nell'EBM che con l'obiettivo di considerare la medicina un'arte basata sulla scienza e di applicare regole generali valide per tutti[11], di fatto fornisce, al massimo, algoritmi che non possono essere valevoli per tutti i singoli pazienti e che in ogni caso debbono essere attentamente vagliati attraverso i canoni metodologici del singolo medico. In altre parole gli "estensori" dell'EBM forniscono l'evidenza, al medico spetta la decisione finale. Una decisione che può fare anche a meno di quella EBM, di quelle "revisioni sistemiche", o di quelle linee guida, quando non idonee a risolvere i problemi di quel singolo paziente o a dirimere i dubbi del medico di fronte a scelte decisive.

In alcuni casi l'EBM mediante le metanalisi fornisce indicazioni contraddittorie e confuse che pongono il medico in una condizione di difficile scelta. Alcuni esempi.

L'impiego di ACE-inibitori utilizzati nelle prime 24 ore dall'insorgenza di sintomi e segni riduce la mortalità per infarto acuto del miocardio. Una metanalisi sull'argomento rivela eccesso di ipotensione e di insufficienza renale. Ma questo è il meno, poiché l'evidenza non risponde alla domanda di quali pazienti con infarto acuto del miocardio traggono vantaggio dagli ACE-inibitori e per quanto tempo tali farmaci possano essere vantaggiosi[12]. Ed allora a quale evidenza il medico deve fare ricorso? È forse la coesistenza dell'insufficienza cardiaca ad armare la sua mano? O tutti i pazienti debbono avere tale trattamento? La risposta positiva in tal senso fornita da un recente studio non rende edotti del motivo per cui solo al 15% dei pazienti presi in esame sono stati somministrati ACE-inibitori[13].

Un'altra revisione è volta a rilevare quale sia il farmaco antipertensivo in grado di ridurre la mortalità e morbilità cardiovascolare con il minimo degli effetti indesiderati nei pazienti con ipertensione essenziale. A sorpresa uno studio dimostra che la terapia tradizionale con diuretici e betabloccanti tende ad avere gli stessi effetti favorevoli degli ACE-inibitori[14]. Tuttavia il revisore dell'EBM pubblicato su *Clinical Evidence* si affretta a sottolineare che tali dati debbono essere presi con cautela a causa del *bias* contenuto nei processi di randomizzazione dei relativi trial[15].

Ed allora a chi credere? Se tale trial non è condotto con accuratezza, chi dice che gli altri lo siano? Che valore ha poi il singolo trial?

Alcuni studi sull'effetto antiaritmico dell'amiodarone hanno dimostrato efficacia nella riduzione della mortalità da aritmie; tuttavia tre recenti trial non hanno rilevato alcun beneficio. Ed allora si ricorre alla metanalisi di un pool di trial e benché sia noto che i risultati di un pool di trial hanno maggiore potenza di una metanalisi, quest'ultima evidenzia un complessivo netto beneficio dell'amiodarone nella prevenzione delle aritmie nei pazienti ad alto rischio[16].

Ed allora quale valore predittivo conferire ai risultati dei tre trial con esito negativo? Chi può trarre vantaggio dalla somministrazione del farmaco, ed il medico da quale evidenza deve essere guidato: dal trial o dalla metanalisi?

Una metanalisi relativa all'efficacia del trattamento antipertensivo nelle donne gravide affette da ipertensione arteriosa indica un miglioramento prognostico della malattia[17]. La revisione non è però metodologicamente corretta, secondo l'estensore del commento[18], perché è difficile per il lettore evincere quali trial siano inclusi nell'analisi quantitativa e soprattutto quali siano stati omessi. È possibile che l'omissione di trial importanti falsi i risultati e renda la metanalisi di difficile applicazione, anche perché nella stessa analisi non si fa menzione al periodo di gravidanza in cui si può e si deve intervenire farmacologicamente.

Ne consegue che anche questa revisione è metodologicamente carente ed inadeguata a fornire evidenze cliniche applicabili alle scelte terapeutiche dell'ipertensione arteriosa in gravidanza.

Questi sono pochi esempi di EBM.

C'è da chiedersi che cosa fare quando il medico si trova di fronte ad un problema per il quale non esistono indicazioni ricavate da trial o da buone evidenze cliniche. Isaacs e Fitzgerald[19] hanno indicato recentemente su *The British Medical Journal* sette alternative all'EBM: eminenza, veemenza, provvidenza, eloquenza, diffidenza, nervosismo, fiducia.

Il commento di ogni alternativa è uno sforzo culturale per non lasciare mai solo il medico. Ciò è positivo, purché non si ecceda.

Riassunto

Il grande interesse per la medicina basata sulle evidenze (EBM) nei vari comparti della pratica clinica è

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 08:55:23

attribuibile ad una serie di fattori culturali, politici, economici. Tuttavia la teoria dell'EBM pur nell'importanza del suo principio informativo, si presta a critiche interne ed esterne. Ciò non è negativo, anzi, in accordo con l'epistemologia di Popper, la critica è l'unico modo per far progredire una teoria verso lidi di maggiore verità.

Le critiche interne si identificano nei *bias* derivanti da disegni sperimentali, metodologicamente carenti o deboli, dalla disomogeneità dei pazienti arruolati negli studi, da trial non condotti con accuratezza, dalla non pubblicazione dei risultati negativi, dai criteri di scelta dei lavori da "revisionare" e dei "revisori", dagli interessi di chi identifica la domanda di ricerca, dal livello di garanzia della regolare e trasparente diffusione dei risultati.

Un altro *bias* interno emerso recentemente consiste nel condizionamento economico che modula la pianificazione e il finanziamento della ricerca, la pubblicizzazione e diffusione dei risultati, che a loro volta supportano la stesura dei vari algoritmi, linee guida, raccomandazioni, protocolli diagnostici e terapeutici, percorsi assistenziali.

Le critiche esterne sono di ordine metodologico ed epistemologico.

L'EBM è un fatto, cioè un costrutto umano, un artefatto della scienza. E nella scienza gli artefatti vengono di continuo rifatti attraverso demolizioni e ricostruzioni concettuali. Un fatto è qualcosa di osservabile che occupa un certo spazio e dura per un certo tempo, dotato di alcuni attributi e relazioni direttamente o indirettamente controllabili. Ma questi attributi sono inseriti in teorie e da queste sostenuti. Ma le teorie mutano, talvolta anche rapidamente, altre vengono modificate, altre ancora riemergono dopo essere state demolite. Per tale motivo l'EBM non può essere la panacea positivista dei problemi della medicina, né il distillato aggiornato delle attualità mediche.

Vengono riportate alcune esemplificazioni di metanalisi i cui risultati sono contraddittori e confusi e che pongono il medico in difficoltà nel prendere decisioni scientificamente orientate.

Parole chiave: Medicina basata sulle evidenze; Cultura; Critiche; Condizionamenti; Bias epistemologici.

Bibliografia

1. Terlizzi R, Canel F, Desideri A, Suzzi G, Celegon L. Ciò che è evidente non è sempre vero. Riflessioni epistemologiche sull'Evidence Based Medicine. G Ital Cardiol 1999; 29: 1041-3.
2. Liberati A. Evidence based medicine e illusioni. 24 Ore Medicine 1999; Ottobre: 5.
3. Nieminen P, Isohanni M. Bias against European journals in medical publication databases. (letter) Lancet 1999; 353: 1592.
4. Popper KR. La scienza: congetture e confutazioni. In: Antiseri D, ed. Congetture e confutazioni. Traduzione italiana. Bologna: Il Mulino, 1972: 68-69.
5. Antiseri D, De Mucci R. Karl R Popper. In: Antiseri D, De Mucci R, eds. Metodologia delle scienze sociali. Roma: Borla Editore, 1995: 282.
6. Antiseri D, De Mucci R. Karl R Popper. In: Antiseri D, De Mucci R, eds. Metodologia delle scienze sociali. Roma: Borla Editore, 1995: 283.
7. Duhem P. La teoria fisica: il suo oggetto e la sua struttura. Bologna: Il Mulino, 1978: 303.
8. Fleck L. Genesi e sviluppo di un fatto scientifico. Bologna: Il Mulino, 1983: 69.
9. Editorial. About clinical evidence. Clinical Evidence 1999; 1: 7.
10. Antiseri D, Timio M. Epistemologia contemporanea e logica della diagnosi clinica. Giornale Italiano di Nefrologia 1999; 16: 520-8.
11. Ellrodt AG, Che M, Cush JJ, Kavanaugh AF, Lipsky PE. An evidence-based medicine approach to the diagnosis and management of musculoskeletal complaints. Am J Med 1997; 103 (Suppl A): 3S-6S.
12. Option. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. Clinical Evidence 1999; 2: 6-7.
13. Michaels AD, Maynard C, Every NR, Barron HV. Early use of ACE-inhibitors in the treatment of acute myocardial infarction in the United States: experience from the National Registry of Myocardial Infarction 2. Am J Cardiol 1999; 84: 1176-81.
14. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality: the Captopril Project (CAPP) randomised trial. Lancet 1999; 353: 611-6.
15. Question. What is the drug treatment of choice for primary hypertension? Clinical Evidence 1999; 2: 58-9.
16. Connolly SJ. Meta-analysis of antiarrhythmic drug trials. Am J Cardiol 1999; 84: 90R-93R.
17. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelezen P. Management of hypertension in pregnancy. BMJ 1999; 318: 1332-6.
18. Review. Antihypertensive drugs improve maternal outcome in mild chronic and pregnancy-induced hypertension. Evidence-Based Medicine 1999; 4: 117.
19. Isaacs D, Fitzgerald D. Seven alternatives to evidence based medicine. BMJ 1999; 319: 1618.