

La “evidence-based medicine”: una riflessione critica sul concetto di evidenza in medicina

Giovanni Federspil, Roberto Vettor

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Cattedra di Medicina Interna, Università degli Studi, Padova

Key words:

Certainty; Evidence;
Facts; Hypothesis;
Scientific methodology;
Proof; Truth.

There is currently a lively debate involving scholars from diverse cultural background on the subject of evidence-based medicine. In order to set out the grounds of discussion this paper deals with the problem of “evidence”, both the concept and meaning of this term.

After a brief history of the idea of “evidence” from antiquity to the present day, it will be underlined how modern day thinking recognizes the existence of two types of “evidence”: rational evidence supported first by René Descartes, and perceptible evidence, defended by Francis Bacon.

In contemporary epistemology the idea of “evidence” has been conceived above all as perceptible and is closely linked to the idea of fact. The concept of “scientific fact” will therefore be analyzed and will reveal how in science, contrary to prevailing opinion, “pure facts” practically do not exist and how the “facts” which scientists talk about in their research are always “facts depending on theory”. Subsequently the capacity of “facts” to prove scientific hypothesis will be examined. In the light of more recent epistemological reflection the thesis will be maintained according to which facts are not capable of definitively proving the truth of a theory. Such reflection leads to the conclusion that in medicine “evidence” is always dependent on the theoretical and practical context in which researchers work.

In the final part of the paper the epistemological presumptions and ambitions of evidence-based medicine will be examined. This analysis concludes that the epistemology on which evidence-based medicine relies upon does not grasp the true complexity of the scientific methodology and can weaken in doctors the beneficial stimulus that is doubt.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (6): 614-623)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 12 febbraio
2001; accettato il 26
aprile 2001.

Per la corrispondenza:

Prof. Giovanni Federspil

Dipartimento di Scienze
Mediche e Chirurgiche
Cattedra di Medicina
Interna
Università degli Studi
Via Ospedale Civile, 105
35128 Padova
E-mail:
trabuio@ux1.unipd.it

*Niente vi è di meno evidente
dell'idea di evidenza*
George Edward Moore

Il dibattito attuale sulla “evidence-based medicine”

La “evidence-based medicine” (EBM) costituisce oggi l’oggetto di un vivace dibattito che dalla metodologia clinica si estende alla didattica medica, all’aggiornamento professionale, alla formazione permanente fino al management sanitario. La sua applicazione è stata considerata uno strumento capace di migliorare molti aspetti della medicina ed alcuni hanno sostenuto che questa strategia rappresenterebbe un nuovo modo di pensare o addirittura un nuovo paradigma medico¹⁻⁸. Altri, all’opposto, hanno sollevato diverse perplessità o mosso critiche severe all’EBM e qualcuno ha prospettato l’idea che essa sarebbe soltanto una moda passeggera⁹⁻²⁰. In realtà, il dibattito sull’EBM è reso difficile e intricato dal fatto che, nonostante la definizione

che ne ha dato Sackett⁴ nel 1997, questa espressione viene spesso impiegata con un significato impreciso che comprende in sé cose diverse.

Per quanto le questioni applicative siano certamente della più grande importanza²¹, noi pensiamo che un giudizio ponderato sull’EBM possa essere formulato se prima verranno analizzate adeguatamente alcune questioni teoriche implicite nello stesso concetto di EBM. Anzi, poiché l’EBM solleva una serie di problemi di natura metodologica essa fornisce un’occasione preziosa per affrontare alcune questioni concettuali fondamentali che i medici spesso trascurano o evitano di affrontare esplicitamente.

Il primo e il più importante fra i problemi sollevati dall’EBM è implicito nella sua stessa denominazione e riguarda il concetto di *evidenza*. Se si analizzano i lavori teorici sull’EBM è facile constatare come, per caratterizzare l’*evidenza*, si faccia costantemente riferimento ai trial randomizzati ed alle metanalisi basate su questi trial^{1,3,7,22}.

Inoltre gli stessi ideatori dell'EBM affermano che per "evidenza clinica" essi intendono "i risultati della ricerca rilevante dal punto di vista clinico"²³. È chiaro che questo uso della parola *evidenza* fa riferimento non al significato dell'*idea di evidenza* in se stessa, ma alle *metodiche* utilizzate nella ricerca ed ai *risultati* della ricerca stessa. In altre parole l'EBM ha fin dall'inizio impiegato questa *idea* come un concetto primitivo che non abbisognava di alcuna ulteriore chiarificazione, usando con lo stesso significato vago che possiede nel linguaggio comune. La nozione di *evidenza*, invece, non rappresenta affatto un'idea intuitiva; essa è un concetto problematico di natura squisitamente filosofica, che non può essere affrontato senza far riferimento ai termini e agli strumenti concettuali propri dell'epistemologia.

Nella lingua inglese il termine *evidence* può essere inteso sia con il significato che nella lingua italiana ha la parola *evidenza*, sia con quello della parola *prova* o anche con quello di *dimostrazione*²⁴. Il termine *evidenza* che deriva dal latino *ex-videre* (vedere con immediatezza, vedere con chiarezza)^{25,26}, indica la caratteristica di ciò che si vede chiaramente e che non può essere messo in dubbio o che non ha bisogno di alcuna dimostrazione. La parola *prova*, invece, viene usata per indicare un qualsiasi elemento che dimostri l'autenticità di un fatto o la veridicità di un'affermazione.

Proveremo ora a prendere in considerazione ambedue questi significati e cercheremo poi di vedere in quale modo possano essere applicati al termine *evidence* così come è usato nell'espressione "evidence-based medicine".

Storia dell'idea di evidenza

Il concetto di *evidenza* possiede significati almeno in parte diversi, tuttavia, in tesi generale, nel linguaggio filosofico questo termine indica "ogni fatto che, una volta che sia appreso dalla mente, diventa fondamento di conoscenza o di credenza".

Il primo impiego della nozione di *evidenza* fu probabilmente quello dei matematici, i quali per circa duemila anni usarono come fondamento della geometria, alcuni famosi postulati che venivano accettati per la loro evidenza intuitiva²⁷.

In filosofia l'idea di *evidenza* venne usata già dagli Epicurei e dagli Stoici i quali concepirono l'evidenza come il presentarsi sensibile di un oggetto come tale e considerarono questo presentarsi come un criterio di verità^{28,29}. Questo termine fu esplicitamente usato nel linguaggio filosofico e divenne fondamentale a partire dal XVII secolo, quando René Descartes assunse l'idea di *evidenza* come canone fondamentale della conoscenza vera e affermò che *evidenti* erano soltanto le *idee* che si presentavano alla mente umana come in sé stesse *chiare e distinte*³⁰. In questo modo il filosofo francese iniziò a dare all'*evidenza* un carattere *soggettivo*, estra-

neo all'idea più antica, e legato alle idee e alle convinzioni dell'uomo piuttosto che all'oggetto. Questo carattere dell'evidenza, che si è tramandato fino a Giovan Battista Vico e alle concezioni moderne della fenomenologia, è ovviamente legato al fatto che i nostri pensieri, cioè i pensieri che sono presenti in ognuno di noi, si presentano con il carattere di una maggiore certezza rispetto a quello degli oggetti naturali che sono fuori di noi e dei quali possiamo quindi avere soltanto una conoscenza indiretta, mediata dai nostri sensi³¹.

Alla visione cartesiana dell'evidenza come fenomeno che origina nella mente dell'uomo e che trova fondamento nella ragione, si contrappose la tesi empirista di Francis Bacon³², per il quale la ricerca doveva sempre partire dall'esperienza e la dimostrazione della verità consisteva nella stessa esperienza, purché effettuata con ordine e metodicità.

Come appare evidente anche da queste poche note, fin dall'inizio della filosofia moderna la nozione di *evidenza* si è dimostrata duplice: mentre alcuni pensatori ritenevano che l'evidenza avesse origine nello spirito dell'uomo, al quale solo spettava il compito di mettere in luce quali cose, fra quelle testimoniate dai sensi, fossero credibili e quali non lo fossero, altri, invece, pensavano che la ragione potesse essere fonte di errore e che soltanto l'esperienza sensibile potesse portare alla verità e dare la certezza di averla raggiunta. A questi due tipi di evidenza si continuerà a fare riferimento anche nei secoli successivi, chiamandole rispettivamente *evidenza razionale* ed *evidenza sensibile*³³.

Questi due punti di vista sono stati accolti e in parte integrati da molti filosofi moderni. Così, per John Locke, l'iniziatore dell'empirismo moderno, esistevano due forme di evidenza, la prima, propria delle idee semplici, veniva data dalle percezioni, mentre la seconda, che era propria delle idee complesse, veniva garantita dal fatto che queste idee, essendo formate dalla mente stessa, non potevano non essere conformi alla conoscenza reale. In realtà, quindi, per il fondatore dell'empirismo esisteva sia un'evidenza intuitiva che un'evidenza sensibile; la conoscenza delle cose che esistono fuori di noi proveniva dalla testimonianza dei nostri sensi, cioè dall'evidenza sensibile, e doveva quindi essere considerata una forma di conoscenza, la quale, peraltro, non poteva mai raggiungere il grado di certezza che veniva fornito dalla conoscenza intuitiva.

Gottfried Wilhelm Leibniz introdusse poi un'altra importante caratteristica legata all'idea di evidenza, l'idea di una conoscenza che non doveva essere soltanto creduta vera o falsa, ma che poteva invece avere diversa credibilità. Per il filosofo tedesco esistevano infatti tre forme di conoscenza, l'intuitiva, la dimostrativa e la sensitiva, ognuna delle quali, però, era caratterizzata da due differenti gradi di affidabilità. Pertanto l'uomo poteva raggiungere o una conoscenza certa oppure soltanto una conoscenza probabile, e quest'ultima appunto determinava il grado di verosimiglianza delle nostre conoscenze concernenti il mondo della natura.

Nel XVIII secolo, l'abate di Condillac portò alle estreme conseguenze l'empirismo di Locke e ridusse le due fonti della conoscenza del filosofo inglese, la sensazione e la riflessione, ad una sola, la sensazione. Così le idee e tutti gli altri processi conoscitivi umani provengono esclusivamente dalla testimonianza dei sensi, e pertanto "il giudizio, la riflessione, le passioni, in una parola, tutte le operazioni dell'anima non sono che la sensazione stessa trasformata in diversi modi"³⁴.

Durante tutto il XIX secolo l'empirismo di Francis Bacon e il sensismo di Condillac costituirono la filosofia dominante degli scienziati e dei medici, i quali da un lato sottolinearono con sempre maggior forza l'importanza delle osservazioni e dall'altro svalutarono sempre più il ruolo della ragione nella costruzione della conoscenza scientifica. Come esempio di questa influenza, il fisiologo francese Francois Magendie³⁵ sostenne che nella ricerca i dati ottenuti non dovevano essere valutati poiché i fatti si interpretano da soli e giunse ad affermare che per edificare la scienza la mente non era necessaria poiché era sufficiente possedere occhi e orecchi per registrare i fenomeni.

Un'opinione simile a quella di Magendie è stata sostenuta dal maggiore clinico medico italiano della prima metà dell'800, Maurizio Bufalini. "Io non ammetto – egli scrisse – che le cognizioni dei fatti e perciò non altro che scienza empirica o sperimentale" (...). E aggiunse: "gli oggetti esistenti al di fuori dell'ente pensante, le loro relazioni, ed i loro mutamenti, sono altrettanti fatti, di cui abbiamo cognizione per testimonianza dei sensi". Quindi, "i fatti stessi non si conoscono che o per osservazione diretta o per avvertimento della coscienza; e noi diciamo in generale che si conoscono soltanto per osservazione, cioè per l'intuizione immediata che ne riceviamo, allorché li osserviamo e ne abbiamo testimonianza dai sensi esterni, ovvero li avvertiamo in noi stessi".

Quanto poi alla ricerca scientifica ed alla possibilità di scoperta, Bufalini³⁶ ha sostenuto che: "Niuna maniera d'argomentazione può valere a disvelare un fatto ignoto, e perciò torna impossibile alcuna cognizione, che non sia *partorita dalla semplice osservazione dei fatti*, o che si creda in qualunque modo generata *dalle sole operazioni dell'intelletto*. (...) Né riguardiamo come nuove cognizioni acquistate tutte le idee così dette *soggettive*, le quali sono un lavoro che la mente fa sopra *le cognizioni dei fatti* per ridurle in ordine di scienza. (...) Conviene – quindi – mettere una grande attenzione in questa *differenza*, che è fra le vere cognizioni dei fatti e le *idee* che il nostro intelletto artificiosamente vi aggiunge".

La tesi classica sul ruolo e sull'importanza dell'esperienza nella costruzione della conoscenza scientifica è stata esposta nella seconda metà dell'800 dal maggiore dei filosofi della medicina, Claude Bernard. Questi sostenne che un momento fondamentale del metodo sperimentale era costituito dall'arte di ottenere dati esatti: "per l'osservatore come per lo sperimentatore –

scrisse nell'Introduzione allo studio della medicina sperimentale – in una certa fase del loro lavoro devono esistere solo *fatti concreti da ottenere mediante procedimenti esatti e rigorosi*. (...) L'osservatore – aggiunse Bernard – deve essere il fotografo dei fenomeni e la sua osservazione deve riprodurre esattamente la natura. Egli deve osservare senza idee preconcepite; la mente dell'osservatore deve essere passiva, ascoltare la natura per scrivere sotto dettatura"³⁷.

Come si vede, quindi, a partire dalla seconda metà del XVIII secolo nella comunità scientifica venne progressivamente a prevalere l'opinione secondo la quale nella scienza la registrazione dei *fatti* ha un valore preponderante rispetto a quello delle idee e delle argomentazioni razionali. In accordo con le idee di Bacon, il paradigma metodologico dominante riteneva che lo scienziato nel suo lavoro partisse sempre dall'osservazione e che poi procedesse induttivamente verso la formulazione di asserti generali costituiti dalle leggi o dalle teorie. Come ha scritto Massimo Baldini³⁸, per chi condivideva l'impostazione metodologica di Bufalini "la natura è paragonabile ad un libro aperto; lo scienziato deve solo aprire gli occhi e osservare senza pregiudizi quello che vi è scritto. L'osservazione pura ed incorrotta non può in alcun modo fargli commettere degli errori; l'uomo di scienza infatti cadrà in errore soltanto quando invece di osservare teorizzerà".

Evidenza e fatti scientifici

Nell'epistemologia contemporanea la nozione di *evidenza* è sempre stata strettamente collegata all'idea dei *fatti*. Secondo l'opinione metodologica dominante si è pensato che i *fatti scientifici*, cioè i dati che lo scienziato ricava dalle proprie osservazioni e dagli esperimenti, fossero gli elementi fondamentali sui quali riposava l'intero edificio della conoscenza scientifica. Quando, però, si è cercato di approfondire la natura dei *fatti scientifici* e le relazioni che esistevano tra questi e le asserzioni generali della scienza – cioè le leggi e le teorie – il problema si è rivelato molto più complesso di quanto non si fosse creduto.

In linea generale la questione dei *fatti* nella scienza presenta un duplice aspetto. Il primo concerne la stessa definizione di *fatto* scientifico e la relazione esistente fra i fatti descritti e la realtà che viene descritta. Il secondo, invece, riguarda il valore dei fatti come elementi di *prova* di un'ipotesi scientifica.

Mentre fino ai primi decenni del XX secolo l'idea di *fatto scientifico* era considerata intuitiva, la discussione epistemologica successiva ha mostrato come questa idea presentasse aspetti problematici di non facile soluzione. Quando, ad esempio, qualcuno afferma "stamane il sole si è innalzato sul piano dell'orizzonte" o quando un medico asserisce "l'arto inferiore di questo paziente è edematoso e cianotico", possiamo veramente dire che queste affermazioni siano *fatti scientifici*? E,

se sono fatti scientifici, perché sono tali e in che cosa si distinguono dalle osservazioni comuni? E, insomma, in che cosa si può dire che consista un *fatto scientifico*?

Quest'ultima domanda è stata ben esemplificata da Alan Musgrave³⁹ con queste parole: “una creatura che non possiede il concetto di tavola potrà anche vedere una tavola: ma tale creatura non potrebbe apprendere da questa esperienza che qui c'è una tavola e non potrebbe formulare l'osservazione ‘qui c'è una tavola’. (...) Una persona che non possiede il concetto di galvanometro (...) può vedere un galvanometro in un laboratorio di fisica, ma non può vedere che in quel laboratorio c'è un galvanometro”. Questo passo di Musgrave mostra bene come la nostra percezione della realtà sia sempre potentemente influenzata dalle nostre conoscenze – cioè dalle teorie che abitano la nostra mente – e come quindi ciò che ad una prima considerazione ci appare come una pura descrizione di fatti, sia in realtà un'interpretazione, spesso molto sofisticata, di ciò che i nostri sensi testimoniano.

Fra il 1931 e il 1936, nell'ambito del movimento filosofico neopositivista si è sviluppato un dibattito molto approfondito su questo tema. Una volta stabilito che la descrizione dei *fatti* doveva essere fedele, completa, oggettiva e non influenzata dalle opinioni personali dello scienziato, restava ancora da chiarire quali fossero veramente i *fatti* di cui parlava la scienza e quando una descrizione fattuale fosse veramente priva di riferimenti teorici. Quando, infatti, ad esempio, un fisiologo asserisce che “l'infusione di 19 mM di arginina in presenza di 4.4 mM di glucosio in un pancreas perfuso provoca una secrezione di somatostatina nel perfusato in ambedue i gruppi, con valori medi del picco di 81 ± 9 e 59 ± 8 pg/ml nei ratti fa/fa e nei ratti magri di controllo”⁴⁰ questa asserzione, che a molti sembra descrivere un autentico fatto sperimentale, non costituisce affatto un'asserzione diretta sulla realtà, indipendente da qualsiasi assunto teorico. Basta infatti considerare che essa si basa su una serie di concetti – organo, tessuto, cellule, insule di Langerhans, carboidrati, glucosio, ormoni, somatostatina, milligrammo, millilitro, mole, minuto, obesità, e così via – che sono stati elaborati nel corso della storia del pensiero scientifico e senza i quali questa descrizione sarebbe incomprensibile e priva di significato. Ma anche asserzioni apparentemente più vicine alla realtà sollevano il medesimo problema: così, quando un medico afferma che un paziente “*presenta un'epatomegalia, dolente alla palpazione*”, questa affermazione non è affatto indipendente dalle idee del medico e rappresenta un'interpretazione di ciò che questi ha percepito visitando il malato⁴¹. Questa situazione epistemologica non riguarda soltanto la medicina ma è presente anche nelle scienze più rigorose come la fisica; così Henri Poincaré⁴² ha rilevato che quando si osserva la deviazione luminosa di un galvanometro per mezzo di uno specchio mobile che proietta un'immagine luminosa o un punto luminoso su una scala graduata, l'evento bruto è che vedo un punto luminoso spo-

starsi sulla scala, mentre l'evento scientifico è dichiarare che passa corrente nel circuito.

Di fronte a queste difficoltà Rudolf Carnap⁴³, in uno sforzo di estremo rigore, ha sostenuto che dovrebbero essere considerati *fatti scientifici* soltanto quegli enunciati semplicissimi che si limitano a descrivere i “contenuti dell'esperienza immediata, o i fenomeni, e quindi i più semplici fatti conoscibili”, come ad esempio “io adesso qui vedo rosso”, oppure “nel giorno tale all'ora tale nel luogo tale N.N. ha osservato ...”⁴⁴.

La discussione sugli enunciati protocollari, e cioè sui *fatti* che dovrebbero costituire la base empirica della scienza è stata completamente rivoluzionata quando Karl Popper ha messo in discussione tutti i principali capisaldi della metodologia tradizionale della scienza. In particolare, Popper⁴⁵ ha sostenuto che quelli che vengono chiamati *fatti scientifici* sono in realtà asseriti che sono sempre impregnati di teoria e che dipendono sempre dalle opinioni o dalle ipotesi precedenti che sono presenti nella mente del ricercatore. Senza ipotesi, infatti, lo scienziato non saprebbe verso quale fenomeno o quale oggetto indirizzare la propria attenzione e finirebbe per perdersi nell'infinito numero delle descrizioni possibili. “L'idea che noi possiamo – ha scritto Popper – volendolo, e in via preparatoria rispetto alla scoperta scientifica, purgare la nostra mente dai pregiudizi – cioè da idee o teorie preconcepite – è ingenua e sbagliata. (...) Soprattutto dalla ricerca scientifica impariamo che alcune delle nostre idee – l'idea che la terra è piatta o che il sole si muove – sono pregiudizi. Tuttavia scopriamo che una delle nostre credenze è un pregiudizio *dopo* che il progresso della scienza ci ha portato ad abbandonarla. Non esiste infatti nessun criterio in grazia del quale potremo riconoscere i pregiudizi in anticipo rispetto a questo progresso. (...) Noi operiamo sempre con teorie, anche se spesso non ne siamo consapevoli. (...) L'osservazione pura – cioè l'osservazione priva di una componente teorica – non esiste. Tutte le osservazioni – e specialmente tutte le osservazioni sperimentali – sono osservazioni di fatti compiuti alla luce di questa o di quella teoria”⁴⁵. Su questa linea di pensiero Antiseri⁴⁶ ha precisato: “Un fatto è qualcosa di osservabile che occupa un certo spazio e dura 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 a teorie. 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. Ecco quindi svelata la ragione per la quale i fatti mutano, vengono costruiti dagli scienziati, demoliti del tutto o in parte, ricostruiti”.

Questa tesi di Popper ha suscitato una lunga serie di discussioni metodologiche ed ha radicalmente cambiato il modo in cui oggi vengono concepiti i *fatti scientifici*. Contrariamente a quanto hanno ritenuto per secoli filosofi e medici, da Bacone e Condillac fino ad Ardigò,

e da Zimmermann fino a Bufalini, oggi non è più possibile pensare ai *fatti scientifici* come a resoconti che descrivono la natura integralmente *così come essa è*. All'opposto, essi costituiscono soltanto descrizioni attendibili di alcuni aspetti parziali della natura; e queste descrizioni traggono comunque sempre la loro credibilità dalle teorie che chi descrive i fatti ritiene valide in un certo momento storico.

Evidenza e prove

Considerati così i limiti dei resoconti scientifici nel descrivere la realtà, rimane ora da esaminare il secondo aspetto del problema dell'*evidenza* scientifica, vale a dire la capacità dei *fatti* osservati di *provare*, ovvero di confermare in modo definitivo un'ipotesi scientifica.

L'EBM concepisce solitamente l'*evidenza* come l'insieme dei resoconti osservativi che sostengono in modo sostanzialmente definitivo la verità di una certa asserzione teorica. In altre parole, nel linguaggio corrente dell'EBM portare l'*evidenza* di un'asserzione teorica significa *provare* che quella asserzione è certamente vera o che, almeno, la sua verità deve essere considerata così vicina alla certezza da dover costituire la base per un'applicazione clinica o preventiva. Così, ad esempio, si ritiene che uno studio randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo possa stabilire che la pravastatina riduce l'incidenza dell'infarto miocardico non fatale nei soggetti maschi ipercolesterolemici senza aumentare il rischio di mortalità per cause non cardiovascolari, oppure che un'emulsione gastroprotetta a base di olio di pesce riduce le ricadute e mantiene lo stato di remissione in pazienti con morbo di Crohn clinicamente inattivo⁴⁷⁻⁴⁹.

Il fatto che la nozione di *evidenza* utilizzata nell'EBM sia equivalente all'idea di *prova* solleva un problema metodologico che conduce direttamente nel cuore della discussione epistemologica odierna. Nella medicina moderna si è quasi sempre evitato di affrontare apertamente il problema della verità delle asserzioni mediche generali. Anzi i ricercatori e i clinici che hanno preso in considerazione questo problema hanno sempre manifestato la più grande cautela: Augusto Murri⁵⁰, ad esempio, ha sostenuto che "una teoria non può rispondere che alle condizioni odierne del sapere ed è destinata a diventar manchevole appena queste saranno mutate, come fatalmente o fortunatamente deve sempre avvenire" e Ettore Debenedetti⁵¹ ha scritto che "nessuna scienza è luogo di certezza definitiva" e che "le ipotesi possono essere utili, ma non sono mai perfettamente vere. (...) Come la diagnosi rispecchia, in ogni tempo, lo stato delle nostre conoscenze di patologia, così questa riflette le concezioni e le acquisizioni che si vanno accumulando nel campo delle scienze fondamentali o affini alla medicina. Dobbiamo dunque affermare che la diagnosi, sia quella giusta e sia quella erronea, rispecchia lo stato delle nostre conoscenze

scientifiche, (...) in una parola rispecchia l'orientamento spirituale di un dato periodo".

Soltanto con lo sviluppo recente dell'epidemiologia clinica i cultori dell'EBM, avventurandosi, forse senza avvedersene chiaramente, in campo filosofico e mostrando un atteggiamento epistemologico molto ottimistico e vicino a quello del primo neopositivismo, hanno mostrato di ritenere che gli studi metodologicamente più rigorosi conducono alla verità. Sackett et al.²³, ad esempio, hanno scritto che esistono tecniche standard che permettono di "valutare velocemente e in modo critico la vicinanza di un articolo potenzialmente utile alla verità", oppure che, dato un articolo, è possibile "valutare velocemente e criticamente quanto sia verosimile l'evidenza relativa alla terapia". Queste affermazioni mostrano chiaramente la totale fiducia che i cultori dell'EBM nutrono nei dati ottenuti dagli studi clinici come strumenti che permettono di pervenire a verità generali. Tuttavia una riflessione non superficiale può mostrare facilmente come queste tesi sollevino una folla di difficili problemi epistemologici che non sono stati percepiti dai sostenitori dell'EBM.

A proposito della *prova* delle teorie scientifiche è infatti legittimo oggi sollevare molti interrogativi: che cosa vuol dire "portare la prova di una teoria"? È davvero possibile provare una teoria in modo definitivo? Certo – si risponde – provare una teoria vuol dire confermarla mediante una o più osservazioni; ma – si può ancora chiedere – la proposizione "*p* è confermata" implica la proposizione "*p* è vera"⁵²? E, inoltre, si deve credere che tutte le prove siano fra loro equivalenti e che quindi una prova equivalga ad un'altra, oppure si deve ritenere che vi siano *gradi* fra le prove che sostengono una teoria e che, ad esempio, due prove valgano il doppio di una prova sola? Ovvero, in parole più semplici, vi sono differenze reali fra prove ed indizi? E, ancora, la prova di una teoria dipende soltanto dalla relazione fra la teoria e i fatti osservati oppure dipende anche da elementi esterni alla teoria stessa?

È opinione diffusa fra gli scienziati che le teorie scientifiche vigenti siano state *provate* e che proprio in virtù di tale prova esse siano accettate dalla comunità scientifica. In realtà le cose non sono così elementari ed è facile vedere come l'idea di *prova* sia strettamente connessa a quella di *giustificazione*. Noi riteniamo provate certe ipotesi, quando riusciamo a mostrare certi fatti che giustificano la nostra credenza in quelle ipotesi. "L'uomo – ha scritto Herbert Feigl – spesso desidera fissare le ragioni per accettare o rifiutare le (sue) asserzioni di conoscenza. (...) E noi giustificiamo le (nostre) asserzioni di conoscenza fattuale mediante conferme empiriche. Citiamo delle *evidenze*. Ma i fatti che costituiscono ciò che chiamiamo *evidenza* stanno in relazione con l'asserzione di conoscenza solo tramite qualche principio (...). La giustificazione coinvolge perciò invariabilmente un riferimento, almeno implicito, a qualche modello o norma che, nel contesto, funge da principio"⁵³.

È noto che il neopositivismo logico ha ritenuto che gli asserti significanti potessero essere definitivamente dimostrati o veri o falsi, ovvero che le teorie scientifiche potessero venire provate in modo definitivo, e che il principio che giustificava le asserzioni di conoscenza della scienza fosse il principio di verifica⁵⁴. Secondo uno dei più autorevoli esponenti di questa corrente di pensiero, un'ipotesi è provabile solo se esistono predicati osservabili che vengono previsti dall'ipotesi, e se quei predicati vengono effettivamente osservati. Lo schema logico della verifica scientifica dovrà avere quindi la forma seguente:

$$[(t \rightarrow o) \wedge o] \Rightarrow t$$

In realtà, questa argomentazione costituisce un noto errore logico, riconosciuto già dai logici medioevali con il nome di *fallacia dell'affermare il conseguente*⁵⁵ che, quando applicato ai ragionamenti scientifici, non può fornire alcuna garanzia sulla verità di un'ipotesi.

Karl Popper e numerosi altri epistemologi contemporanei hanno invece sostenuto che per quanto le teorie scientifiche non possano venire verificate, esse possono venire confutate in modo definitivo dall'esperienza^{38,39,56-59}. L'argomentazione che conduce al rifiuto di un'ipotesi scientifica ha la forma seguente:

$$[(t \rightarrow o) \wedge \neg o] \Rightarrow \neg t$$

ed è conclusiva dal punto di vista puramente logico. Esiste quindi un'asimmetria logica tra argomentazione confermatrice e argomentazione falsificante e, poiché soltanto la seconda è logicamente valida, l'evidenza empirica può essere soltanto in grado di dimostrare gli errori contenuti nelle nostre teorie ma non può mai dimostrare in modo incontrovertibile la verità di un asserto scientifico generale⁶⁰. «La scienza – ha scritto Popper – non è un sistema di asserzioni certe o stabilite una volta per tutte, e non è neppure un sistema che avanzi costantemente verso uno stato definitivo. La nostra scienza non è conoscenza (episteme): non può mai pretendere di aver raggiunto la verità e neppure un sostituto della verità come la probabilità»⁵⁶.

Tutto ciò mette in discussione la nozione tradizionale di prova scientifica⁶¹ e diminuisce di molto l'ottimismo di chi vede nella medicina basata sulle prove un nuovo paradigma medico.

La “evidence-based medicine” e la prova scientifica

L'EBM si presenta, già con il suo stesso nome, come una medicina capace di basare le opinioni e le decisioni cliniche su “prove” più forti di quelle che venivano fornite in precedenza e non vi è dubbio che sul piano pratico essa abbia reso i medici più consapevoli della necessità che le ricerche cliniche vengano condotte con grande rigore metodologico.

In realtà tuttavia, l'EBM, per quanto sia certamente molto precisa ed accurata nel dettare le regole del cam-

pionamento dei soggetti e della raccolta dei dati clinici, non ha portato alcun sostanziale avanzamento metodologico rispetto a ciò che è noto da tempo. Il campionamento casuale dei soggetti e una raccolta dei dati non influenzata da errori sistematici rappresentano soltanto le prime fasi della ricerca scientifica che sono ormai ben codificate nei manuali di statistica e in quelli di metodologia scientifica; pertanto le raccomandazioni dell'EBM sono già ben conosciute da coloro che si interessano di ricerca⁶²⁻⁶⁴.

Sul piano operativo, poi, le posizioni dell'EBM non sono esenti da limitazioni e da critiche. Recentemente alcuni studi hanno messo in discussione i trial clinici controllati e randomizzati ed hanno sollevato alcuni dubbi sulla loro reale superiorità rispetto agli studi puramente osservativi⁶⁵⁻⁷⁰; inoltre in diverse occasioni è stato rilevato che anche ricerche cliniche condotte in modo rigoroso hanno dato risultati contrastanti⁷¹⁻⁷⁴. Tutto ciò dimostra che la complessità dell'organismo umano e le relazioni che si stabiliscono fra questo e l'ambiente possono ostacolare ogni semplificazione sperimentale, e che spesso anche gli studi metodologicamente più rigorosi non permettono di giungere a quella verità condivisa che rappresenta la meta ideale degli scienziati.

Tuttavia, al di là di queste insufficienze operative, il limite più serio dell'EBM è di carattere teorico e risiede nel valore che essa attribuisce all'*evidenza* scientifica.

È stato scritto che l'EBM si contrappone ad una medicina fondata sulle opinioni e vuole basarsi su elementi netti ed indiscutibili, sull'oggettività dei dati che descrive la realtà delle cose. Inoltre, essa è nata pretendendo di “rigettare speculazioni teoriche” nell'assunto che “negli ultimi decenni la natura della evidenza scientifica sia profondamente mutata e che la raccolta delle informazioni cliniche e gli strumenti per la loro analisi siano oggi profondamente diversi da quelli che vivevano pochi decenni or sono”⁷⁴.

La convinzione di fondo dell'EBM è che i trial clinici controllati forniscano veramente la “prova” conclusiva dell'efficacia o dell'inefficacia di un trattamento, e che questa “prova” sia “indipendente da ogni pregiudizio e da ogni ipotesi” e sia perciò obiettiva. Il presupposto epistemologico dell'EBM appare quindi costituito dall'idea che esistano descrizioni fattuali neutrali ed oggettive che rappresentano le prove indiscutibili delle nostre teorie. In altre parole tutta l'EBM è animata dall'idea che nella medicina, grazie alle osservazioni pure ed obiettive che vengono compiute dai clinici e dagli epidemiologi, vi siano ipotesi che possono essere provate al di là di ogni dubbio.

L'EBM si presenta dunque come una concezione metodologica che spesso pretende di fornire al medico certezze. Essa si propone di “selezionare i dati attendibili da quelli meno attendibili” – obiettivo questo certamente legittimo e raggiungibile – ma subito dopo ritiene che, poiché certi dati sono attendibili – o più atten-

dibili di altri – allora essi devono fornire al medico la verità e la certezza di averla raggiunta.

È però proprio a questo punto che l'EBM, oltrepassando senza avvedersene i propri limiti metodologici, si trasforma da una tecnica di analisi dei dati in una vera dottrina epistemologica. Nonostante Sackett e i suoi collaboratori abbiano dichiarato di essersi ispirati alla metodologia ipotetico-deduttivista e di aver fatto uso dei concetti popperiani per generare delle evidenze valide⁷⁵, la filosofia su cui l'EBM si fonda è tipicamente osservativista e induttivista e le sue argomentazioni sono per la maggior parte verificazioniste. Il passaggio dai resoconti osservativi alla conferma delle ipotesi presuppone infatti una fiducia nella validità dei procedimenti induttivi e nella loro capacità di fornire conclusioni vere che è tipica della filosofia empirista.

In realtà, le ambizioni dell'EBM sono in netto contrasto con le conclusioni dell'intera epistemologia contemporanea. Infatti, come si è già visto, alla luce della concezione ipotetico-deduttivista il concetto stesso di *prova scientifica* è divenuto oggi molto più problematico che in passato e l'idea che vi siano *prove* veramente neutrali e definitive di una teoria scientifica appare oggi estremamente ingenua.

Quelle che noi chiamiamo *prove* empiriche di un'ipotesi non costituiscono affatto constatazioni definitive e decisive, ma sono sempre registrazioni di eventi *relative* agli strumenti di controllo che vengono usati e all'insieme delle teorie ritenute vere in un certo momento storico. Pertanto, sul piano epistemologico, ciò che noi chiamiamo *evidenza* può essere concepito soltanto in relazione ad un'ipotesi o ad una teoria e lo stesso termine di *evidence*, considerato isolatamente e al di fuori di una serie di concetti di riferimento, appare privo di un vero significato⁷⁶.

Ciò che noi *descriviamo* non proviene esclusivamente dalle impressioni che il mondo esterno imprime sui nostri organi di senso, ma dipende in larga parte dal modo in cui noi vediamo o concepiamo il mondo. Noi osserviamo oggi certi *fatti* perché la nostra mente è abitata da certe teorie e li osserviamo in un certo modo perché possediamo certi strumenti (lo sfigmomanometro, l'elettrocardiografo, l'endoscopio, la gamma-camera, ecc.) i quali a loro volta presuppongono altre conoscenze teoriche (anatomiche, fisiche, chimiche, biochimiche, fisiologiche, ecc.) dalle quali dipendono. Inoltre, anche le descrizioni di certi fenomeni semplici che vengono percepiti direttamente o quasi direttamente (la tumefazione di un'articolazione, il colorito della pelle o un soffio cardiaco) vengono effettuate in un certo linguaggio che è il prodotto di una lunga tradizione culturale e delle nostre conoscenze attuali. Quando queste conoscenze muteranno – come certamente prima o dopo avverrà – con esse cambieranno anche i termini e i concetti dai quali il nostro linguaggio è costituito e conseguentemente cambieranno le descrizioni stesse dei fenomeni.

La debolezza dell'EBM è data soprattutto dal fatto che essa non tiene conto che, con il cambiare delle teorie biomediche, un'osservazione che inizialmente rafforza un'ipotesi, potrà in un secondo tempo avvalorare un'ipotesi completamente diversa (vedi Appendice). Appare quindi chiaramente che l'*evidenza* non può costituire quel criterio oggettivo e assoluto di verità che i cultori dell'EBM ritengono sia, e che essa vada sempre valutata in relazione all'orizzonte teorico entro il quale un ricercatore o una comunità di ricercatori si muovono.

Contrariamente a quello che molti pensano, l'oggettività e la correttezza delle osservazioni non possono affatto garantire la *verità* delle conclusioni. A questo proposito Peter Kosso⁷⁷ ha affermato che le virtù esterne di una teoria – cioè la sua capacità esplicativa, quella predittiva, la capacità di superare controlli rigorosi e così via – “non ne determinano la verità o la falsità” e che “le osservazioni del mondo, ossia i resoconti dei fenomeni palesi non danno sufficienti informazioni per isolare la teoria vera da quello che succede dietro le apparenze”. Come aveva già compreso nel 1906 il fisico Pierre Duhem⁷⁸, non esistono prove sperimentali di una teoria che siano prive di ambiguità perché ogni ipotesi scientifica è indissolubilmente legata ad una serie di altre ipotesi ausiliarie, di presupposti metodologici e di teorie degli strumenti di misura, che costituiscono un sistema ipotetico coerente e coeso. Pertanto, quando uno scienziato allestisce un esperimento egli “non può mai sottoporre al controllo dell'esperienza un'ipotesi isolata, ma soltanto tutto un insieme di ipotesi”. Ed è appunto per tali ragioni metodologiche che l'interpretazione dei risultati delle esperienze mediche costituisce spesso un'impresa difficile i cui esiti a volte possono cambiare nel tempo.

Queste ed altre analoghe riflessioni epistemologiche hanno portato nella seconda metà del '900 ad un mutamento profondo sia nella concezione dell'*evidenza* che in quella della *verità scientifica*, che non possono più essere considerate come evidenza e verità assolute ma che devono essere viste come *relative* ad un ristretto settore di oggetti e di concetti, i quali hanno un significato delimitato che viene determinato dal *contesto teorico* nel quale sono immersi⁷⁹.

Il procedimento della ricerca è costituito da un iter operativo e concettuale molto complesso nel quale resoconti descrittivi, congetture, confutazioni, conferme parziali e provvisorie, interpretazioni, riclassificazioni dei concetti, elementi personali, disponibilità di strumenti, interazioni sociali e fattori economici contribuiscono alla costruzione di un edificio concettuale che mira a dare una rappresentazione vera o almeno verosimile del mondo e nel quale le credenze devono essere razionalmente giustificate^{27,53,56-58,77,80-88}. La metodologia della scienza e quella della medicina non corrispondono affatto all'idea ipersemplificata che ne dà l'EBM per la quale di fatto, in una disciplina complessa come la medicina, l'esecuzione di esperimenti rigo-

rosi sarebbe condizione necessaria e sufficiente per conoscere la realtà.

L'EBM, non tenendo conto che la scienza è un sapere congetturale e fallibile che non è in grado di fornire la certezza di aver raggiunto la verità, rischia di generare nel medico un pericoloso senso di falsa sicurezza nelle proprie convinzioni, quando queste abbiano trovato un sostegno nell'evidenza empirica. Essa dimentica l'avvertimento metodologico fondamentale che Augusto Murri⁸⁹ ha rivolto a tutti i medici: "Nella clinica, come nella vita, bisogna dunque avere un preconcetto, uno solo, ma inalienabile – il preconcetto che tutto ciò che si afferma e che par vero può essere falso. Bisogna farsi una regola costante di criticare tutto e tutti; prima di credere bisogna domandarsi sempre come primo dovere *perché devo io credere questo?*".

Riassunto

Attualmente è in corso un vivace dibattito, al quale partecipano studiosi di varia formazione culturale, sulla "evidence-based medicine" (EBM). Per chiarire i termini della discussione il presente lavoro affronta il problema del significato del termine e del concetto di *evidenza*.

Dopo una breve storia dell'idea di evidenza dall'antichità ad oggi, viene sottolineato come il pensiero moderno abbia riconosciuto l'esistenza di due tipi di evidenza: l'evidenza razionale, sostenuta per primo da Cartesio, e quella sensibile, difesa per primo da Bacon.

Nell'epistemologia contemporanea l'idea di *evidenza* è stata concepita soprattutto come evidenza sensibile ed è strettamente connessa all'idea di *fatto*. Viene quindi analizzato il concetto di *fatto scientifico* e viene rilevato come, contrariamente all'opinione prevalente, nella scienza i *fatti puri* praticamente non esistano e come i *fatti* di cui parlano gli scienziati nelle loro ricerche siano sempre "fatti dipendenti da teorie". Successivamente viene presa in esame la capacità dei *fatti*, cioè dei resoconti osservativi, di provare le ipotesi scientifiche. Alla luce delle più recenti riflessioni epistemologiche viene sostenuta la tesi secondo la quale i *fatti* non sono in grado di provare in modo certo e definitivo la verità di una teoria. Tali riflessioni portano a concludere che in medicina l'evidenza, comunque venga intesa, è sempre dipendente dal contesto teorico e operativo nel quale il ricercatore si trova ad operare.

Nell'ultima parte del lavoro vengono esaminati i presupposti epistemologici e le ambizioni dell'EBM. Questa analisi conduce a concludere che l'epistemologia sulla quale si fonda l'EBM non coglie la reale complessità della metodologia scientifica e può attenuare nel medico il benefico stimolo costituito dal dubbio.

Parole chiave: Certezza; Evidenza; Fatti; Ipotesi; Metodologia scientifica; Prova; Verità.

Appendice

Si considerino i seguenti casi:

Primo caso

Ipotesi H1.1. La malattia M1 è provocata dal germe G1.

Argomentazione: se H1.1 è vera, se M1 è presente allora si dovrà osservare G1.

Osservazione: M1 è presente e si osserva G1.

Conclusione: H1.1 è vera.

Ipotesi H1.2. La malattia M1 è provocata dal germe G2. La malattia M1 facilita l'infezione del germe G1.

Argomentazione: se H1.2 è vera, allora se M1 è presente si dovrà dimostrare G1.

Osservazione: M1 è presente e si dimostra G1.

Conclusione: H1.2 è vera.

Commento. Lo stesso fenomeno suffraga due teorie diverse. Le teorie possono cambiare nel tempo, ma le diverse teorie possono venire avvalorate dalla medesima osservazione. La corroborazione di una teoria, cioè l'evidenza, è quindi *contestuale* e non assoluta.

Secondo caso

Ipotesi H2.1. La malattia M1 è provocata da C1.

Ipotesi ausiliarie: il farmaco F1 elimina C1. C1 è osservabile nei soggetti affetti da M1.

Argomentazione: se H2.1 è vera, allora se somministro F1 non osserverò C1.

Osservazione: somministro F1 e non osservo C1.

Conclusione: H2.1 è vera.

Ipotesi H2.2. La malattia M1 è provocata da C2 e provoca C1.

Ipotesi ausiliarie: il farmaco F1 elimina C2. Il farmaco F1 elimina quindi anche C1. C1 è osservabile nei soggetti affetti da M1.

Argomentazione: se H2.2 è vera, allora se somministro F1 non osserverò C1.

Osservazione: somministro F1 e non osservo C1.

Conclusione: H2.2 è vera.

Commento. Lo stesso effetto terapeutico è compatibile con due situazioni patologiche diverse. Pertanto l'osservazione di un effetto terapeutico non può provare una specifica ipotesi eziopatogenetica.

Bibliografia

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268: 2420-5.
2. Rosenberg W, Donald A. Evidence-based medicine: an approach to clinical problem-solving. BMJ 1995; 310: 1222-6.
3. Ramirez G. Evidence-based medicine: the Cochrane Collaboration. Hosp Pract (Off Ed) 1996; 31: 11-4.
4. Sackett DL. Perché è necessaria la evidence-based medicine. Evidence-Based Medicine 1997; 1: 4-5.
5. Liberati A. La medicina delle prove di efficacia. Roma: Il Pensiero Scientifico, 1997.
6. Gensini GF. La medicina basata sulle evidenze nella pratica medica. Evidence-Based Medicine 1997; 1: 3.
7. Mulrow C, Langhorne P, Grimshaw J. Integrating heterogeneous pieces of evidence in systematic reviews. Ann Intern Med 1997; 127: 989-95.
8. Liberati A, Penna A, D'Amico R, Telaro E. L'evidence-

- based medicine: origini e prospettive. *Tendenze Nuove* 1997; 1: 6-10.
9. Tenenbaum SJ. What physicians know. *N Engl J Med* 1993; 329: 1268-71.
 10. Naylor CD. Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine. *Lancet* 1995; 345: 840-2.
 11. Blau JN. Evidence-based medicine. (letter) *Lancet* 1995; 346: 1300.
 12. Cagli V. Criteri vecchi e nuovi per una metodologia terapeutica. *Il Policlinico Sezione Pratica* 1997; 104: 157-69.
 13. Federspil G. Premessa a "La medicina basata sull'evidenza". In: Sackett DL, Richardson W, Rosenberg W, Haynes RB, eds. *La medicina basata sull'evidenza. Come praticare e insegnare la EBM*. Torino: Centro Scientifico Torinese, 1998: XV-XXIII.
 14. Federspil G, Scandellari C. La medicina basata sulle evidenze. Un'analisi epistemologica. *MEDIC* 1999; 7: 32-6.
 15. Micheli E. Evidence-based medicine: un nuovo riflusso empirista. *Ecologia della Mente*, in press.
 16. Terlizzi R, Canel F, Desideri A, Suzzi GL. Ciò che è evidente non è sempre vero. Riflessioni epistemologiche sull'evidence-based medicine. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 1041-3.
 17. Terlizzi R. Casi clinici, trial e il problema delle calze colorate. Ovvero il problema dell'induzione in medicina. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 1052-4.
 18. Cavicchi I. *La medicina della scelta*. Torino: Bollati Boringhieri, 2000.
 19. Timio M, Antiseri D. La medicina basata sulle evidenze: realtà e illusioni. Estensione delle riflessioni epistemologiche. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 1092-5.
 20. Antiseri D, Timio M. *La medicina basata sulle evidenze. Analisi epistemologica*. Cosenza: Edizioni Memoria, 2000.
 21. Conti A, Galanti C, Gensini GF. La medicina basata sulle evidenze è davvero una moda? Sicuramente è di moda criticarla. Un commento metodologico del Centro Italiano per la Medicina Basata sulle Prove. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 361-71.
 22. Feinstein AR, Horwitz RI. Problems in the "evidence" of "evidence-based medicine". *Am J Med* 1997; 103: 529-35.
 23. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *La medicina basata sull'evidenza. Come praticare e insegnare l'EBM*. Torino: Centro Scientifico Torinese, 1998.
 24. *Dizionario inglese-italiano e italiano-inglese*. Torino: SEI, 1981.
 25. Zingarelli N. *Vocabolario della lingua italiana*. Bologna: Zanichelli, 1994.
 26. Livi A. *La filosofia e la sua storia*. Vol III. Città di Castello: Società Editrice Dante Alighieri, 1997.
 27. Geymonat L. *Lineamenti di filosofia della scienza*. Milano: Ed Scienze e Tecniche Mondadori, 1985.
 28. Abbagnano N. *Dizionario di filosofia*. Milano: TEA, 1998.
 29. Mazzantini C. *Evidenza (voce)*. In: *Dizionario delle idee*. Firenze: Sansoni Editore, 1977.
 30. Descartes R. *Discorso sul metodo*. Firenze: La Nuova Italia, 1969.
 31. Husserl E. *Fenomenologia e teoria della conoscenza*. Milano: Bompiani, 2000.
 32. Bacone F. *Novum Organum*. Roma: Laterza, 1968.
 33. *Dizionario delle idee*. Firenze: Sansoni Editore, 1977.
 34. Reale G, Antiseri D. *Il pensiero occidentale dalle origini ad oggi*. Vol II. Brescia: La Scuola, 1983.
 35. Magendie F. *Précis élémentaire de physiologie*. Paris, 1816-7.
 36. Bufalini M. Delle più essenziali ragioni del metodo scientifico. In: Mariotti F, ed. *Ricordi della vita e delle opere di Bufalini*. Firenze: Le Monnier, 1876.
 37. Bernard C. *Introduzione allo studio della medicina sperimentale*. Padova: Piccin, 1994.
 38. Baldini M. *Epistemologia contemporanea e clinica medica*. Firenze: Città di Vita, 1975.
 39. Musgrave A. *Senso comune, scienza e scetticismo*. Milano: Cortina, 1995.
 40. Seino S, Seino Y, Jiro S, et al. Somatostatin, insulin and glucagon secretion from isolated perfused pancreas of obese rats. *Am J Physiol* 1981; 241: E146-E150.
 41. Viola G. *Introduzione alla semeiotica*. In: Viola G, ed. *Trattato di semeiotica*. Milano: Vallardi, 1933: 3-14.
 42. Poincaré H. *Il valore della scienza*. Bari: Edizioni Dedalo, 1992.
 43. Carnap R. *Erkenntnis* 2, 437, 1932. Citato da K. Popper in "Logica della scoperta scientifica". Torino: Einaudi, 1970: 89.
 44. von Mises R. *Manuale di critica scientifica e filosofica*. Milano: Longanesi, 1950.
 45. Popper KR. *Problemi, scopi e responsabilità della scienza*. In: Popper KR, ed. *Scienza e filosofia*. Torino: Einaudi, 1969: 121-58.
 46. Antiseri D. Il problema fondamentale della evidence-based medicine: ma i "fatti" da chi e da che cosa vengono fatti? *Clin Ter* 1999; 150: 347-50.
 47. Shepherd J, Cobbe, SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
 48. Editoriale. *Evidence-Based Medicine*. Edizione Italiana 1997; 1: 12.
 49. Belluzzi A, Brignolo C, Campieri M, et al. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1557-60.
 50. Murri A. *Pensieri e precetti*. Bologna: Zanichelli, 1924.
 51. Debenedetti E. *Le vie dell'errore clinico*. Torino: Minerva Medica, 1947.
 52. Pap A. *Introduzione alla filosofia della scienza*. Bologna: Il Mulino, 1967.
 53. Feigl H. *Induzione e empirismo*. Roma: Armando, 1979.
 54. Misak CJ. *Il verificazionismo. Protagonisti, problemi, teorie*. Roma: Armando, 2000.
 55. Salmon WC. *Logica elementare*. Bologna: Il Mulino, 1969.
 56. Popper KR. *Logica della scoperta scientifica*. Torino: Einaudi, 1970.
 57. Antiseri D. *Teoria unificata del metodo*. Padova: Liviana, 1980.
 58. Radnitzky G. *Scienza: teoria della scienza*. In: *Enciclopedia del Novecento*. Roma: Istituto dell'Enciclopedia Italiana, 1982.
 59. Oldroyd D. *Storia della filosofia della scienza*. Milano: Il Saggiatore, 1989.
 60. Antiseri D. Prova di una teoria ed educazione al riconoscimento dell'errore. *Medicina nei Secoli* 1976; 2: 307-64.
 61. Gil F. *Prove. Attraverso la nozione di prova/dimostrazione*. Milano: Jaca Book, 1990.
 62. Pearson K. *Grammar of science*. London: Adam and Charles Black, 1911.
 63. Hamilton M. *Lectures on the methodology of clinical research*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1974.
 64. Cuschieri A, Baker PR. *Introduction to research in medical sciences*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1977.
 65. Schulz KF. Randomised trials, human nature and reporting guidelines. *Lancet* 1996; 348: 596-8.
 66. Glasziou PP, Irwing LM. An evidence based approach to individualising treatment. *BMJ* 1995; 311: 1356-9.
 67. Targerson DJ, Roberts C. Understanding controlled trials. Randomisation methods: concealment. *BMJ* 1998; 319: 375-6.
 68. McCormack J, Greenhalgh T. Seeing what you want to see in a randomised controlled trial: versions and perversions of UKPDS data. *BMJ* 2000; 320: 1720-3.

69. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342: 1878-86.
70. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342: 1887-92.
71. Greenberg PD, Cello JP. Lack of effect of treatment for *Helicobacter pylori* on symptoms of non-ulcer dyspepsia. *Arch Intern Med* 1999; 189: 2283-8.
72. Mc Call K, Murray L, El Omar E, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 2269-74.
73. Connolly JJ. Meta-analysis of antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1999; 84: 90R-93R.
74. Guyatt GH, Cook DJ, Sackett DL, et al. Gradi delle raccomandazioni per l'utilizzo dei farmaci antitrombotici. *Chest* (edizione italiana) 1998; 114: 4-9.
75. Sackett DL. Presentazione all'edizione italiana di "La medicina basata sull'evidenza. Come praticare ed insegnare la EBM". Torino: Centro Scientifico Editore, 1998: VII.
76. Mahner M, Bunge M. *Foundations of biophilosophy*. Berlin: Springer-Verlag, 1997.
77. Kosso P. *Leggere il libro della natura*. Bologna: Il Mulino, 1995.
78. Duhem P. *La teoria fisica: il suo oggetto e la sua struttura*. Bologna: Il Mulino, 1978.
79. Agazzi E. Tra scientismo e scetticismo. In: Pera M, ed. *Il mondo incerto*. Roma: Laterza, 1994: 85-105.
80. Selvaggi F. *Scienza e metodologia*. Roma: Editrice Università Gregoriana, 1962.
81. Hempel CG. *Filosofia delle scienze naturali*. Bologna: Il Mulino, 1968.
82. Nagel E. *La struttura della scienza*. Milano: Feltrinelli, 1968.
83. Pasquinelli A. *Nuovi principi di epistemologia*. Milano: Feltrinelli, 1970.
84. Carnap R. *I fondamenti filosofici della fisica*. Milano: Il Saggiatore, 1971.
85. Lakatos I. La falsificazione e la metodologia dei programmi di ricerca scientifici. In: Giorello G, ed. *Critica e crescita della conoscenza*. Milano: Feltrinelli, 1976: 164-276.
86. Blandino G. *Il problema della conoscenza*. Roma: Edizioni Abete, 1978.
87. Pera M. *Apologia del metodo*. Roma: Laterza, 1996.
88. Thagard P. *La spiegazione scientifica della malattia*. Milano: McGraw-Hill Italia, 2001.
89. Murri A. *Quattro lezioni e una perizia. Il problema del metodo in medicina e biologia*. Bologna: Zanichelli, 1972.