

Giugno 2007 dell
Anno 2, Numero 2

Ragionamento, Osservazione, Esperienza.
La Trinità della Scienza.
Robert G. Ingersoll (1833-99) - Avvocato americano

Editor:
Fabio Camarri
Wiki Pharma Italy

Campionare: il campionamento sistematico

Il campionamento sistematico (o campionamento ad intervalli) è un metodo utilizzato spesso per il controllo di qualità delle linee produttive, per verificare se esse assicurano un prodotto di qualità standard. Per esempio si stabilisce di controllare un campione di prodotto ogni venti, sempre stabilendo il primo della serie in modo randomizzato. Anche gli intervistatori delle ricerche di mercato utilizzano questo metodo, applicandolo, ad esempio, agli avventori di un esercizio commerciale.

I vantaggi di un campionamento simile stanno nel fatto che la selezione del campione è facile, basta avere il numero d'ordine dal quale iniziare e l'intervallo da applicare; lo svantaggio principale sta nel fatto che, se per caso, nella popolazione in esame vi è qualche struttura che possa rientrare in un ciclo, si rischia di ottenere un campione non rappresentativo della popolazione. Ad esempio, si vuole fare un'indagine in una organizzazione nella quale c'è un supervisore ogni 10 persone. Se il numero dell'intervallo è 10, rischiamo di fare un'indagine solo con i supervisori come campione.

Comunque, se vogliamo determinare un campione sistematico così possiamo fare.

Stabilito che N è la dimensione della popolazione, i suoi componenti andranno da 1 a N .

Si ottiene l'intervallo di campionamento dividendo N per la dimensione del campione desiderato.

Ad esempio: popolazione di 400, campione di 100: $400/100 = 4$, che è l'intervallo K .

Tra 1 e K occorre selezionare randomly un numero; questo sarà il random start, ovvero il primo elemento che comporrà il campione. Da qui si selezionerà un elemento ogni K .

K determina il numero dei campioni possibili. Con 4 diversi punti di inizio abbiamo 4 diversi campioni. Ciascun elemento della popolazione ha possibilità di essere selezionato per un solo campione ed ha la stessa probabilità di essere selezionato. Nel caso di $K = 4$, la probabilità è $\frac{1}{4}$.

Quest è la stessa probabilità che avremmo se selezionassimo un campione di 100 da 400 unità secondo il metodo di campionamento randomizzato semplice. Qual è la differenza? La differenza sta nel fatto che con il campionamento randomizzato semplice abbiamo aperta una possibilità di fare il campione per ogni combinazione possibile, mentre le combinazioni possibili nel campionamento sistematico sono limitate, nel nostro caso 4. Il campionamento sistematico, quindi, può risentire seriamente dell'esistenza di un ordine all'interno della popolazione, e possiamo dire che quanto più la popolazione è distribuita random, tanto più il campionamento sistematico è simile a quello randomizzato semplice.

Ricerca Clinica Pratica

Uniti per l'elettronica: FDA ed EMEA per un unico tipo di submission regolatoria

FDA ed EMEA spingono nella stessa direzione: la submission elettronica. E, quanto prima possibile: l'adozione universale del cosiddetto eCTD, "electronic Common Technical Document format. L'eCTD è uno formato elaborato dalla ICH (International Conference on Harmonization) per standardizzare tutte le submissions in US, Europa, Giappone e Canada.

Non si può dargli torto, a causa del sistema cartaceo si ritardano le approvazioni. Non solo di combatte con montagne di carta, ma tocca mantenere eserciti di persone (e relativi stipendi) a cercarvi in mezzo i documenti di interesse. Questo quando un CD rimpiazza 150 volumi. Pensiamo concretamente al fatto che l'EMEA serve 27 membri, 27 fonti di documentazione! Ma, secondo l'indagine sugli Affari Regolatori 2006 di Thomson Scientific, il 70% delle aziende farmaceutiche pianifica di usare la carta per i prossimi due anni. Perché?

Perché il progresso costa. Nuove infrastrutture tecniche: software, procedure e l'addestramento dello staff; e che addestramento. Lo staff dovrà navigare con destrezza nel software per i collegamenti, i templates, gli hyperlinks. Per questo, già, le grandi Società di outsourcing si sono fatte avanti, anticipando la proposta di soluzioni esterne alle aziende.

Intanto ci sono date certe. Dal 1 Gennaio 2008 tutte le submission al Center for Drug Evaluation and Research (CDER) della FDA dovranno essere elettroniche e in formato eCTD; dalla fine del 2007 l'EMEA programma di iniziare un processo restrittivo analogo, rimanendo il 2009 l'anno target per avere tutti gli stati membri in grado di processare submission elettroniche. Intanto UK, Olanda e Belgio hanno reso obbligatorie le submission elettroniche dal 2005.

Vero e falso

L'EFFETTO "GOLD"

L'effetto Gold è stato descritto dal Professore omonimo nel 1979. Si verifica in questo modo.

Un gruppo di persone arriva a convincersi di una nuova idea. Viene indetto un incontro per discutere le posizioni a favore e quelle contrarie; all'incontro partecipano più persone a favore di quelle contrarie. Viene eletto un comitato per preparare un libro che diffonderà l'idea. L'insieme degli articoli su quel tema darà l'impressione di un consenso crescente. Allora verrà lanciata una pubblicazione specializzata dove direttore e comitato scientifico tenderanno ad accettare e pubblicare solo gli articoli ortodossi o quasi.

Questo fenomeno si verificherebbe anche in assenza di una selezione deliberata delle persone a favore delle varie fasi. Poi la debolezza umana degli scienziati accentua tutto il processo. Una volta che l'idea è approdata alle riviste autorevoli è difficile sradicarla, poiché la maggior parte dei lettori trova innaturale mettere in dubbio il parere delle autorità. L'istinto gregario, a sua volta, tenderà a far convergere le persone che condividono le stesse convinzioni. Gli articoli modificano il linguaggio, utilizzando espressioni più convalidanti (es.: da "vi sono alcune prove che..." a "è frequentemente dimostrato che...").

Il club degli assertori a questo punto rifiuta un confronto con i detrattori, che vengono accusati di critica distruttiva. Seguono le pubblicazioni che "confermano" l'idea, fatte da ricercatori ansiosi di battere sul tempo eventuali concorrenti, e pubblicati più facilmente su riviste almeno non scettiche.

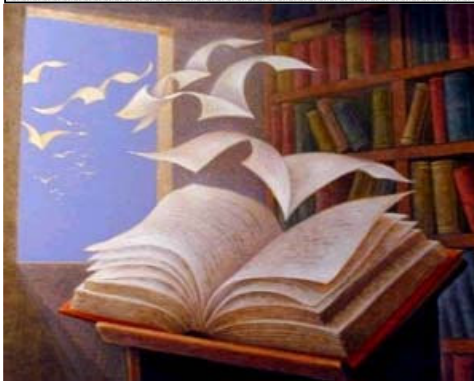
L'effetto Gold è avvertibile nelle affermazioni che traggono consistenza dal "consenso degli esperti", senza citare l'ampia area della medicina naturale/alternativa, si pensi al rapporto tra alimentazione e malattie circolatorie ischemiche. Le affermazioni in questo settore, molto spesso sono contrastanti in funzione della mancanza di valide verifiche sperimentali.

Vedi

R.A. Lyttleton *The Gold Effect, in Lying Truths. A critical scrutiny of current beliefs and conventions*, a cura di R. Duncan e M. Weston-Smith, Oxford, Pergamon Press, 1979, pp. 189-198

Debito d'onore

La Presidente dell'Associazione **Thalidomidici Italiani, Nadia Malvasi**, ha fatto un appello per il sostegno e per la donazione del 5 per mille alla sua organizzazione, che raccoglie 50 dei 150 soggetti italiani danneggiati dalla Talidomide. Nel suo intervento sul *Corriere della Sera* ha ricordato che la **farmacovigilanza** è nata dalla sofferenza di quei bambini e di quei genitori, che, incolpevoli, pagarono per tutti la colpa dell'ignoranza dell'uomo. Verso di essi, come spesso accade in Italia, lo Stato (quindi noi) è stato poco o niente sensibile. Il 29 Maggio Nadia Malvasi ha presentato delle richieste in Senato. Il codice fiscale per la donazione è **92166240280**. Thaionlus. www.thalidomidicionlus.it



Suggeritore Librario

Come scrivere un lavoro scientifico

di G.M. Hall – Edizioni Minerva Medica III edizione 2005, 176 pagine, euro 16,50

Questa terza edizione descrive in maniera dettagliata e attuale le metodologie necessarie per una pubblicazione scientifica in linea con le esigenze della comunità scientifica internazionale. Ai capitoli sulla metodologia di base dello scrivere un lavoro scientifico, che costituiscono il nucleo del libro, sono stati aggiunti capitoli sulle modalità di diffusione dei lavori via internet.

Novità? in libreria

Ma perché dovrei comprare un libro come questo? Pagine 250, euro 16,50, quasi trentaduemilalire.

Perché questa gente scrive, scrive, scrive? Mi rispondo: perché non può fare altro. Mi viene un dubbio: perché non vuole fare altro. In ogni caso è bene essere informati che, in libreria, si trova (forse non per molto) **"La ricerca tradita. Analisi di una crisi e prospettive di rilancio"** a cura di Tommaso Maccacaro, Garzanti.

Si parla delle solite cose: ambizioni europee, provincialismo, cervelli in fuga, concorsi pilotati.

Non manca la storia del cinese. JMW approda a Milano all'Istituto Mario Negri, contribuisce alla scoperta delle chemochine, ma per moglie e figlio non c'è alternativa "all'immigrazione clandestina". Allora tutti e tre vanno negli Stati Uniti, dove adesso JMW dirige un laboratorio al National Cancer Institute. Domando: ma noi un laboratorio da fargli dirigere ce lo avevamo, che non abbiamo nemmeno sedie sufficienti per gli italiani?

Anche il Silvio Garattini contribuisce con la sua proposta di creare un'Agenzia Unica per la Ricerca, concludendo che, prima che essa sia tanto efficiente come i modelli stranieri dovrà lottare contro gli "egoismi ministeriali".

Alla fine del libro viene ristampato il manifesto del Gruppo 2003 "Per una rinascita della ricerca scientifica in Italia", e il suo decalogo: abolire i concorsi ed il posto fisso, liberalizzare le assunzioni, le carriere, la didattica, le tasse di iscrizione e i contributi, creare prestiti d'onore per studenti meritevoli e bisognosi, internazionalizzare, commisurare i fondi pubblici e la produttività. Gli autori del libro parteciperanno al convegno, nella Triennale di Milano, "Made in Tomorrow. Ricerca, innovazione, conoscenza". Il ministro Mussi trarrà le conclusioni a termine. Noi, forse, possiamo farlo prima. *fc*

La questione della dimensione del campione.

Tutti sanno che una sperimentazione fatta con un campione inadeguato è peggio che non fare niente, perché il risultato non solo non produce conoscenza, ma causa confusione relativamente all'interrogativo che la ricerca si pone. Questa condizione, a causa dell'uso improprio che fa dei soggetti sperimentali (ivi inclusi gli animali) e della dispersione di risorse, viene giudicata non etica, oltre che, evidentemente, irrazionale.

Il ricercatore clinico nella elaborazione del disegno dello studio si pone due domande:

- 1) quanti soggetti devono partecipare allo studio?
- 2) vale la pena di fare lo studio se sappiamo che parteciperanno solo un numero fisso n di soggetti?

E' logica premessa che il calcolo della numerosità del campione sarà sempre un calcolo approssimato, poi l'elemento fondamentale intorno al quale si ruota è la domanda primaria dello studio e il modo con il quale si

risponde ad essa. Ad esempio, in uno studio comparativo parallelo di efficacia (A cura meglio di B lo stesso tipo di soggetto nello stesso setting) la domanda di superiorità di un trattamento sull'altro può essere espressa con la dimensione "differenza clinicamente rilevante". L'ipotesi statistica nulla (H_0) è che tra i due trattamenti non vi sia differenza nella popolazione, e lo studio è fatto per verificare quanto il risultato finale sia consistente con questa ipotesi. Per convenzione, infatti, noi ragioniamo che se non riusciamo a dimostrare che è molto improbabile che la differenza osservata nel campione si verifichi, non possiamo respingere l'ipotesi zero, e dobbiamo ritenerla vera.

A fronte di una situazione reale, dunque, che mai conoscerà oggettivamente, il ricercatore può concludere solo in due modi: che H_0 è vera, che H_0 è falsa. Per ciascuno dei due casi potrà avere torto o ragione. I casi si incrociano nella tabella.

Situazione reale	Conclusione del ricercatore	
H_0 è vera	H_0 è vera	H_0 è falsa (falso positivo) Errore Tipo I
H_0 è falsa	H_0 è vera (falso negativo) Errore Tipo 2	H_0 è falsa

Naturalmente ogni caso ha la sua probabilità di accadere.

Situazione reale	Conclusione del ricercatore	
H_0 è vera	$1-\alpha$	α
H_0 è falsa	β	$1-\beta$

Almeno nel 50% dei casi il ricercatore ha possibilità di raggiungere una conclusione giusta! Ma non è consolante!

Se non esiste nessuna differenza tra i trattamenti, allora α è la probabilità di ottenere un risultato improbabile di differenza, e, pertanto, decidere, erroneamente che la H_0 è respinta. In questo caso, quella probabilità α è il valore "p", il valore di significatività dei risultati, che abbiamo scelto in partenza, nello stesso momento in cui abbiamo disegnato lo studio. Se esiste realmente, nella popolazione, una differenza tra i trattamenti, la probabilità che il ricercatore centri la conclusione giusta è di $1-\beta$. Questa probabilità è dipendente dalla numerosità del campione e dalla grandezza reale della differenza tra i trattamenti. E la ragione di questo fatto è intuitiva se io ho un campione grande ed una grande differenza ho un substrato operativo con più informazione e con una informazione più visibile, quindi sarà più facile dimostrare che H_0 è falsa. $(1-\beta) + \beta = 1$, se il primo addendo cresce il secondo diminuisce, quindi aumentare la numerosità del campione è un valido metodo per ridurre la probabilità di fare un falso negativo, quando è vero che c'è una differenza. Ora siamo nella condizione di riproporci le domande iniziali in un altro modo.

1) Se, nel nostro studio, fissiamo ad α la probabilità di trarre una conclusione che è un falso positivo, quale numerosità del campione è richiesta, a fronte di una differenza clinicamente rilevante di δ , per assicurarsi che la probabilità di concludere un falso negativo sia $(1-\beta)$?

Oppure

2) Se, nel nostro studio, fissiamo ad α la probabilità di trarre una conclusione che è un falso positivo, è un numero fisso N rappresenta la numerosità del campione impiegato, qual è la probabilità $1-\beta$ che lo studio centri la conclusione vera che una differenza clinicamente rilevante δ esista?

A fronte di una tripletta di dati fissi, nel primo caso si deve individuare N del campione; nel secondo $(1-\beta)$. In entrambi i casi la risposta non è un singolo valore, ma una griglia, una tabella di valori.

Si noti che α e β rappresentano entrambi una probabilità di trarre una conclusione sbagliata, quindi, teoricamente, vorremmo che tendessero a zero. Ma se tengo fisso N , l'abbassamento dell'una determina l'innalzamento dell'altra; pertanto, l'unico modo per abbassarle tutt'e due è quello di aumentare N del campione. Ora, tipicamente, essendo α il "p", e quindi fissa, l'aumento di N del campione produce l'abbassamento del valore di β , quindi l'incremento della probabilità di trovare una differenza significativa quando la differenza veramente c'è. Per questo $(1-\beta)$ è detta "potere dello studio", il potere di trovare veramente una differenza.

Naturalmente anche altre fattori, oltre al metodo di valutazione e la differenza clinica rilevante influenzano il calcolo della numerosità del campione. Tra essi: la numerosità relativa dei gruppi di trattamento, il tasso di drop-out in questi gruppi, è l'incidenza della non-compliance. E a questi si può aggiungere molto

pericolosamente la mancanza di standard nell'osservazione delle variabili di outcome, con ulteriore incremento nella variabilità.

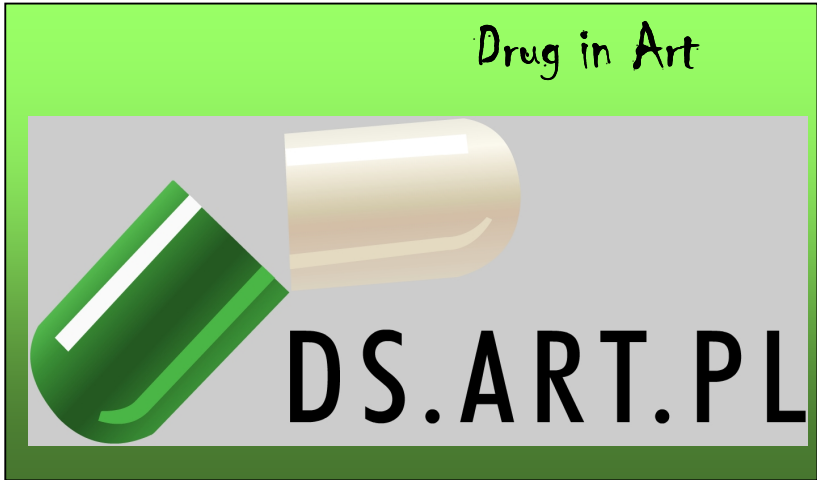
Attenzione: il calcolo della numerosità del campione (e del potere dello studio) sono elementi importanti per il "disegno dello studio", non per l'analisi statistica dello

studio; perché quello che conta in quella fase sono i risultati di significatività statistica e le stime. Se per una differenza tra due trattamenti è fornito un intervallo di confidenza, allora il "potere dello studio" non fornisce nessuna informazione in più.

Parole
LOG

Log in inglese significa tronco di legno; nel gergo nautico del 1700 era il pezzo di legno fissato ad una fune con nodi a distanza regolare, lanciato in mare e lasciato galleggiare. Il numero di nodi fuori bordo, entro un intervallo fisso di tempo indicava, la velocità della nave (da qui la convenzione di indicare la velocità di una nave in nodi). Il logbook (1800) era il registro di navigazione, presente in ogni nave, su cui veniva segnata, ad intervalli regolari la velocità, il tempo, la forza del vento, oltre a eventi significativi che accadevano durante la navigazione. Con il significato di giornale di bordo, o semplicemente giornale, su cui vengono registrati gli eventi in ordine cronologico il termine è stato importato nell'informatica (1963) per indicare: la registrazione cronologica delle operazioni man mano che vengono eseguite, il file su cui tali registrazioni sono memorizzate. Oggi è un termine universalmente accettato con questo significato di base, con le sfumature necessarie nel contesto specifico.

Happy Science



To no one's surprise, they ran head-on into one another.