

Qui alcune osservazioni alle mie critiche nei confronti di uno studio (http://www.dissensomedico.it/early_vs_deferred.htm) da parte di un valente statistico epidemiologo che preferisce mantenere l'anonimato in questa occasione. Questi commenti mantengono hanno un carattere informale e sono evidenziati in giallo - rosso.

In questo caso non direi che la statistica è creativa, semmai che gli autori sono stati poco chiari nei metodi nel descrivere cosa hanno fatto. L'analisi in sé (analisi della sopravvivenza multivariata di Cox) sembra appropriata al disegno di studio. I metodi sono invece fumosi e di difficile comprensione

Vi sono diverse critiche da opporre a questo studio: [...]

Questo studio non è un trial, bensì uno studio osservazionale di coorte in cui lo ricercatore si limita a osservare ciò che è avvenuto nella realtà, senza intervenire per modificarla.

Chi avesse iniziato la terapia precoce il giorno uno ed il giorno due avesse [...]

Il termine ITT è in effetti riservato ai trial controllati. Il senso che gli autori hanno dato al termine è quello, come già hai segnalato, di considerare in trattamento i soggetti che lo hanno iniziato, indipendentemente se lo abbiano poi continuato, concluso, compliance, ecc.

La cosa è quindi discutibile, specie se gli autori non riportano informazioni su quanti soggetti nei gruppi che vengono confrontati abbiano in effetti realizzato pienamente la terapia. Se fossero sbilanciati tra i gruppi, questo potrebbe influenzare l'esito. Trattandosi di studio osservazionale, questa informazione è fondamentale e l'analisi ITT non serve (non va salvata la randomizzazione)

*2) I risultati non confortano le conclusioni: **la mortalità risulta circa doppia** [...]*

L'analisi dei dati che gli autori realizzano è un'analisi della sopravvivenza multivariata di Cox molto complessa.

I tassi di incidenza vanno calcolati come % per anno-persona (quindi ad esempio 1,3 per 100 anni-persona nel gruppo early) e non come percentuale assoluta n° morti/ n° totale paz. In questo tipo di analisi bisogna infatti considerare anche per quanto tempo le persone rimangono in follow up. I tassi di incidenza non possono essere calcolati nel gruppo deferred, perché gli anni persona sono influenzati dai troppi censored.

Questo problema però viene superato nella analisi di regressione di Cox che infatti "pesa" i risultati in base ai censurati (secondo un metodo di probabilità inversa). Maggiori dettagli su questo sono disponibili in un allegato ma si tratta di analisi molto complesse sulla cui correttezza bisognerebbe contattare persone con esperienza in questo genere di analisi.

In conclusione temo che ci dobbiamo fidare dei risultati della regressione di Cox che mettono in evidenza un aumento del rischio nel gruppo deferred

4) I "dati sulle cause della mortalità vennero ottenuti per il 16% dei pazienti deceduti".

E gli altri 84%? Non si sa.

5) "La maggioranza" (il 60%? o il 70%? o il 98%?) dei decessi derivavano da condizioni non-definienti-l'AIDS. Sarebbe stato interessante capire quanto tali malattie avevano colpito chi era in terapia (precoce o differita) e quanti - nella terapia differita - non l'avevano ancora cominciata. Questi dati non sono riportati anche se, per definizione loro, si partiva da soggetti asintomatici con CD4 sopra i 350 ed i 500/mL e la prevalenza delle cause erano non-AIDS.

Non è riportato neppure quanti di loro avevano contratto malattie che caratterizzano l'AIDS.

Su questi ultimi due punti hai perfettamente ragione: l'outcome primario può essere in teoria appropriato, ma comunque gli autori avrebbero dovuto descrivere adeguatamente le cause di morte e fare vedere se in quelle direttamente collegate a HIV i risultati si mantengono. Questo è un importante limite dello studio.

6) Una percentuale (22%) di un numero imprecisato di pazienti (*) ha iniziato la terapia fuori [...]

Tali risultati, riportati nel sommario, sono stati ottenuti grazie ad una nuova metodologia statistica che possiamo chiamare appropriatamente "statistica creativa".

Cercherei di smorzare un po' le conclusioni. Il problema principale, come hai detto giustamente tu all'inizio, è che questo non è un trial controllato randomizzato, che è il disegno più appropriato per valutare l'efficacia di un trattamento. Trattandosi di uno studio osservazionale, questo ha tutte le limitazioni dello studio osservazionale, tra cui quella di non sapere esattamente perché la terapia è stata iniziata, se è stata realizzata compiutamente, ecc e di non avere i pazienti randomizzati nei gruppi. Rispetto all'analisi statistica mi sembra difficile attaccarla, mentre puoi mettere in evidenza gli altri limiti (i metodi fumosi e poco chiari, la mancanza di informazioni su quanti soggetti nei gruppi che vengono confrontati abbiano in effetti realizzato pienamente la terapia, sulle cause di morte, ecc).

La conclusione è che sarebbe meglio basarsi su RCT (Randomized Controlled Trials) per decidere se fare prima o dopo la terapia. Se non ci sono vanno realizzati.

Statistico-Epidemiologo 20090422