

Un'analisi Statistica per la valutazione dell'efficacia farmacologica nella gestione del dolore muscolo scheletrico in pazienti anziani



A cura di

Marco Cortese

Indice

1. Analisi Descrittiva	3
2. Test	46
3. Regressione con tecniche GEE	48
Conclusioni.....	59
BIBLIOGRAFIA	61



1. Analisi Descrittiva

A partire dal questionario “Progetto TAPE” è stato creato un database su Excel contenente 40 variabili per 80 pazienti sottoposti allo studio sotto il farmaco Tapentadolo. Nel questionario sono presenti le rilevazioni di alcune variabili in differenti istanti di tempo , in particolare sono state effettuate a T0 (visita basale coincidente con l’inizio del trattamento), T7 (7 giorni dall’inizio del trattamento), T15 (15 giorni dall’inizio del trattamento), T45 (45 giorni dall’inizio del trattamento-visita finale) e T90 (90 giorni dopo l’inizio del trattamento-follow up). Sono stati registrati anche i pazienti che hanno abbandonato la terapia, con annessa informazione sulle motivazioni dell’abbandono. Prima di partire con l’analisi descrittiva concentriamo l’attenzione sulla dimensione del campione. Esso inizialmente presenta 80 pazienti, numero tuttavia destinato a diminuire a causa degli abbandoni, mostriamo perciò l’andamento numerico dei pazienti nelle varie fasi dello studio attraverso il grafico 3.1.

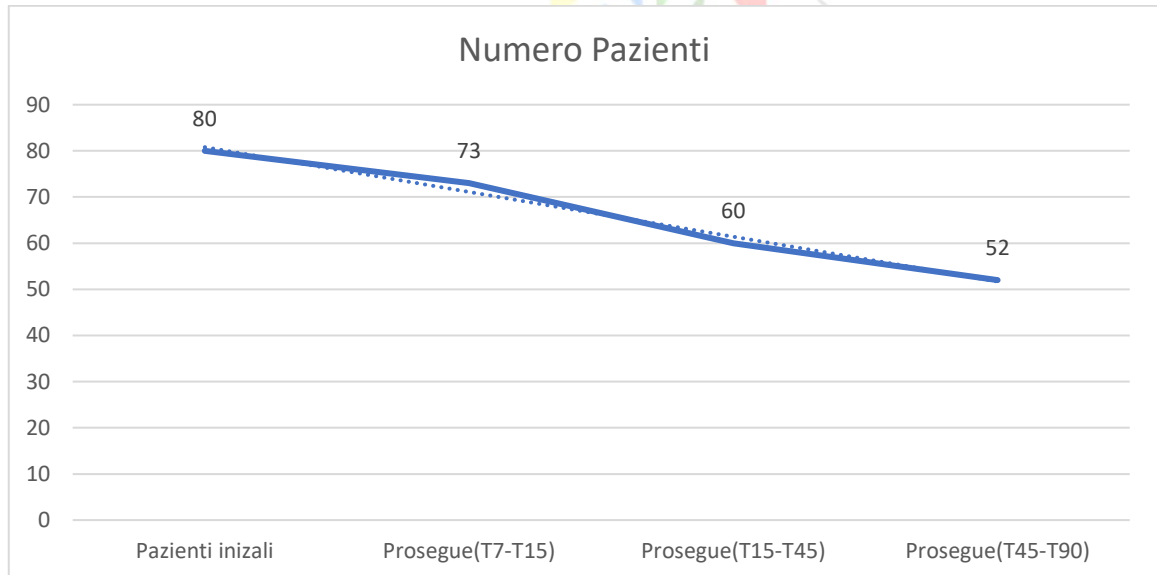


Grafico 1.1: Andamento numerico dei pazienti.

Possiamo notare come il numero iniziale decresce fino a raggiungere il numero di 52 pazienti che al momento della visita dopo 45 gg hanno deciso di proseguire il percorso per ulteriori 45 giorni per il follow up. Il dato tuttavia che risulta essere obiettivo primario

lo otteniamo guardando il numero di pazienti che alla visita dopo 15 giorni decidono di arrivare alla visita finale dopo 45 gg ovvero 60 pazienti, di questi 60 pazienti che hanno intenzione di proseguire tra T15 e T45, in 57 arrivano alla visita finale in T45 e in 52 dopo aver sostenuto la visita finale in T45 desiderano proseguire il trattamento per ulteriori 45 giorni arrivando alla visita di follow up. Viene posto come obiettivo una percentuale soddisfacente di responder alla visita dopo 45 gg, π_0 , pari a 70% da controllare mediante il test binomiale ad un intervallo di confidenza del 95%.

Sotto l'ipotesi nulla abbiamo

$$H_0: \pi = \pi_0$$

mentre sotto l'ipotesi alternativa

$$H_1: \pi < \pi_0$$

Effettuiamo, quindi, il test binomiale su un campione di 80 pazienti con 57 successi, ovvero i pazienti che risultano presenti alla visita finale in T45.

```
> binom.test(57,80,p=0.7,alternative="less")
```

```
Exact binomial test
```

```
data: 57 and 80
number of successes = 57, number of trials = 80, p-value = 0.6373
alternative hypothesis: true probability of success is less than 0.7
95 percent confidence interval:
 0.0000000 0.7948622
sample estimates:
probability of success
      0.7125
```

Il p-value è uguale a 0.6373, e dunque non si rifiuta l'ipotesi nulla.

Descriviamo ora l'informazione riguardo gli abbandoni.

Abbandoni	T7	T15	T45
Totali	7	13	8
Compromessa attività sessuale	1	0	0
Scarsa Tollerabilità	3	10	3
Non Si presenta	3	1	2
Scarsa Tollerabilità-altro	0	1	1
Inefficacia	0	1	1
Completa Guarigione	0	0	1

Tabella 1.1: Abbandoni

Le cause di abbandono risultano essere molteplici ciascuna però con una diversa percentuale di osservazione anche nei diversi istanti di tempo.

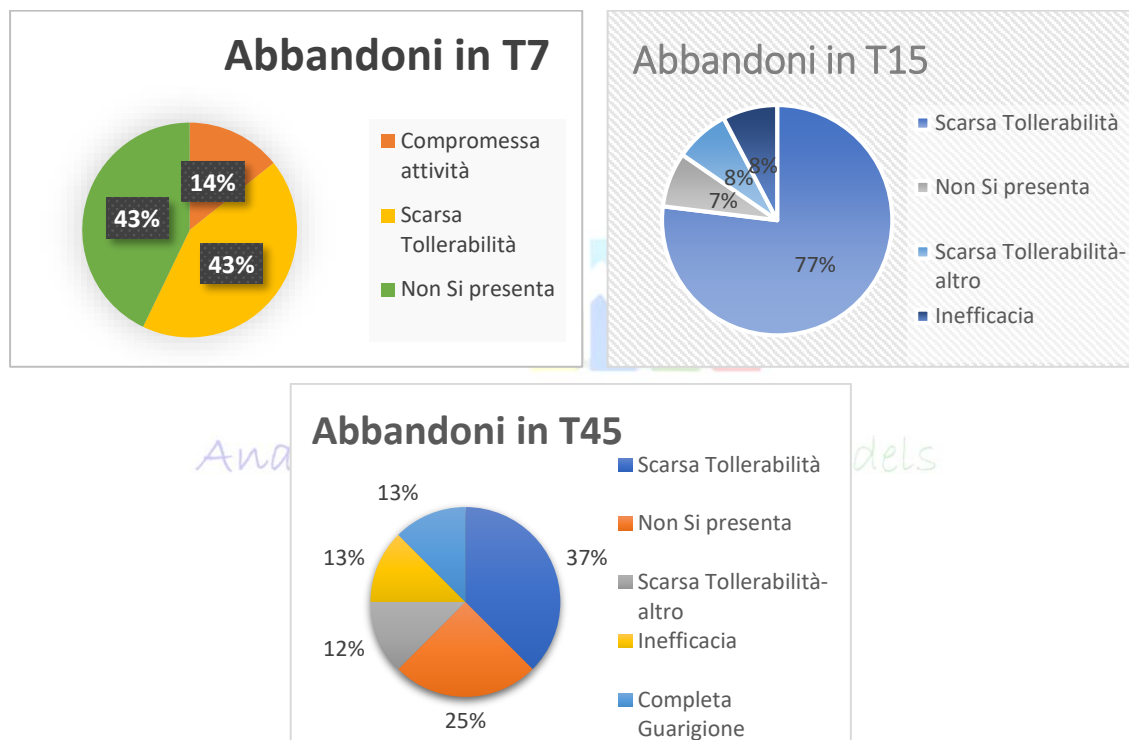


Grafico 1.2: Abbandoni nei vari istanti di tempo

La fetta più grande, in tutti gli istanti di tempo, è rappresentata da Scarsa Tollerabilità, questo perché si tratta comunque dell'immissione di un nuovo farmaco nelle abitudini di un paziente che molto probabilmente assume già diversi farmaci per sopperire ad altrettanti problemi, perciò la scarsa tollerabilità potrebbe essere dovuta all'interazione di più farmaci. Consideriamo anche che essendo il farmaco un oppioide ha la tendenza a rilassare il paziente rendendolo che potrebbe quindi avere effetti collaterali, che analizzeremo in seguito, legati alla stanchezza e al sonno.

I pazienti, per essere sottoposti allo studio, hanno superato alcuni criteri di ammissione e di esclusione; si parla di soggetti ambo i sessi con età superiore o uguale a 80 anni, affetti da dolore benigno muscolo scheletrico e con un'intensità del dolore iniziale superiore o uguale a 5 su scala NRS. I pazienti a cui è stato sottoposto il questionario hanno un'età compresa tra gli 80 e i 93 anni, la tabella che segue riporta la percentuale dei pazienti arruolati in relazione all'età.

Età	Valore Assoluto	Valore Percentuale
80	30	38%
81	6	8%
82	5	6%
83	7	9%
84	9	12%
85	3	4%
86	3	4%
87	8	10%
88	1	1%
89	3	4%
90	1	1%
91	1	1%
93	3	1%
Tot	80	100%

Tabella 1.2 Distribuzione Età nei Pazienti

Successivamente viene riportato una rappresentazione attraverso un grafico a barre.

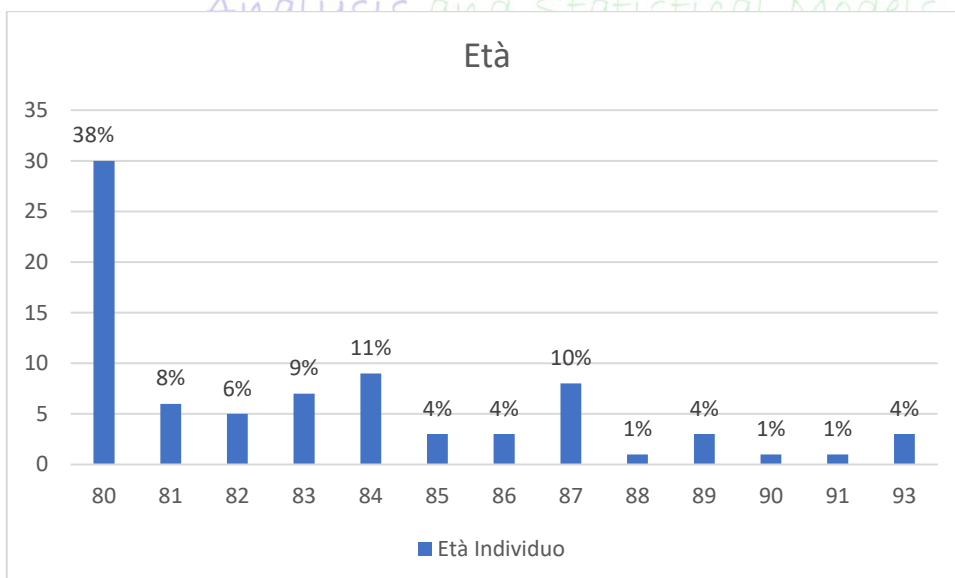


Grafico 1.3: Frequenze percentuali in base all'età

Come si evince dalla tabbella e dal grafio i pazienti, fatta eccezione per la classe di età “80 anni” risultano essere eterogenei, e rispecchiano quasi l’andamento demografico in generale in Italia nella stessa fascia di età.

Per quanto riguarda la distribuzione in base al sesso si ha una netta prevalenza di pazienti femmine rispetto ai maschi, probabilmente perché le donne sono più inclini alla sperimentazione, sebbene bisogna comunque registrare uno stato di euforia nei pazienti per l’ingresso in una sperimentazione.

Sesso	Frequenza	Percentuale
Femmine	57	71.25%
Maschi	23	28.75%
Totale	80	100%

Tabella 1.3: Distribuzione dei pazienti in base al sesso

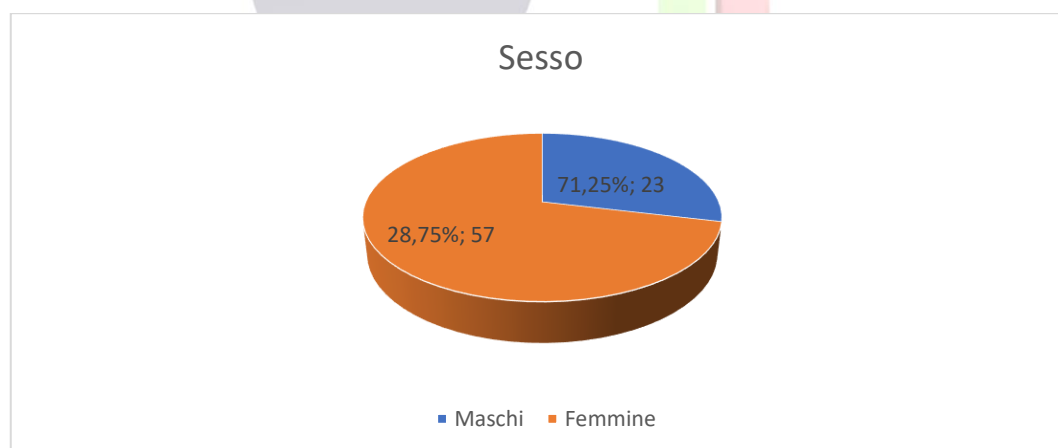


Grafico 1.4: Distribuzione in base al sesso

I pazienti riscontano diverse patologie e attraverso la variabile Patologia Primaria è possibile analizzare la distribuzione delle patologie primarie dei pazienti sottoposti al trattamento farmacologico.

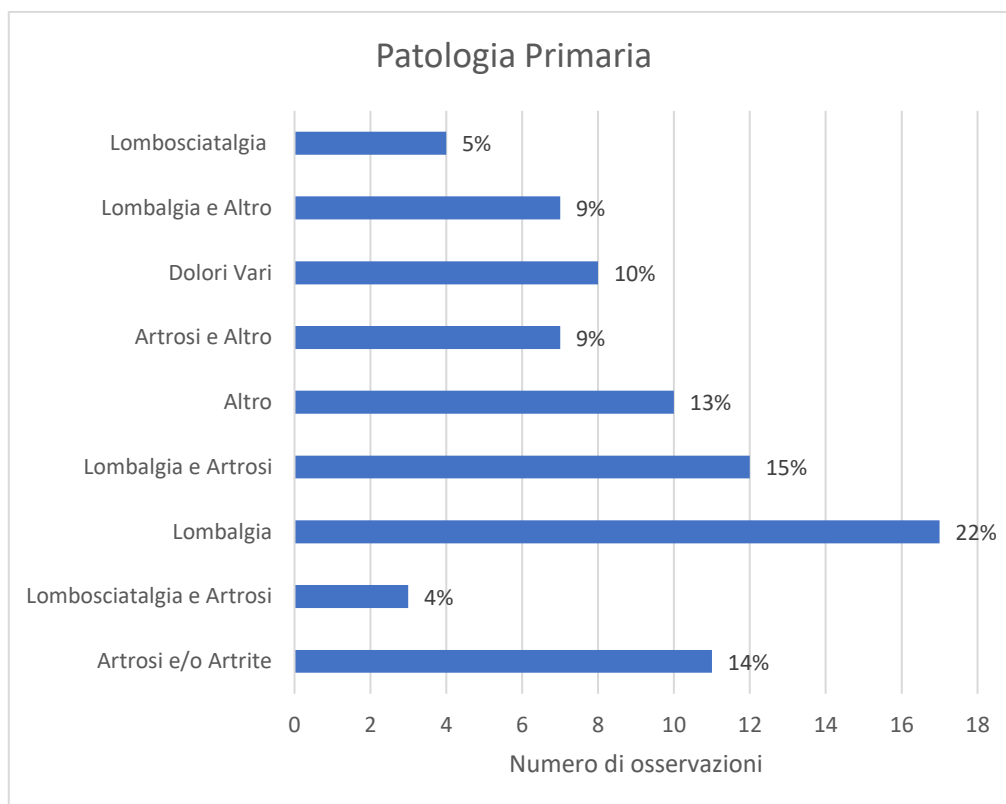


Grafico 1.5. Patologia Primaria

Tutti i pazienti, tranne uno, hanno affermato che, essendo affetti da una qualche patologia primaria iniziale, riscontrano nella loro vita la presenza di dolore in una qualsiasi rappresentazione dello stesso. Le modalità osservate sono descritte dalla seguente tabella.

Tipo di Dolore	Valore Assoluto	Valore Percentuale
Nocicettivo	38	48%
Misto	25	32%
Neuropatico	6	8%
Nocicettivo-Infiammatorio	6	8%
Nocicettivo-Neuropatico	1	1%
Nocicettivo-Colico	1	1%
Misto-Iatrogeno	1	1%
Reumatico-Infiammatorio	1	1%
Totale	79	100%

Tabella 1.5: Distribuzione del tipo di dolore nei pazienti trattati

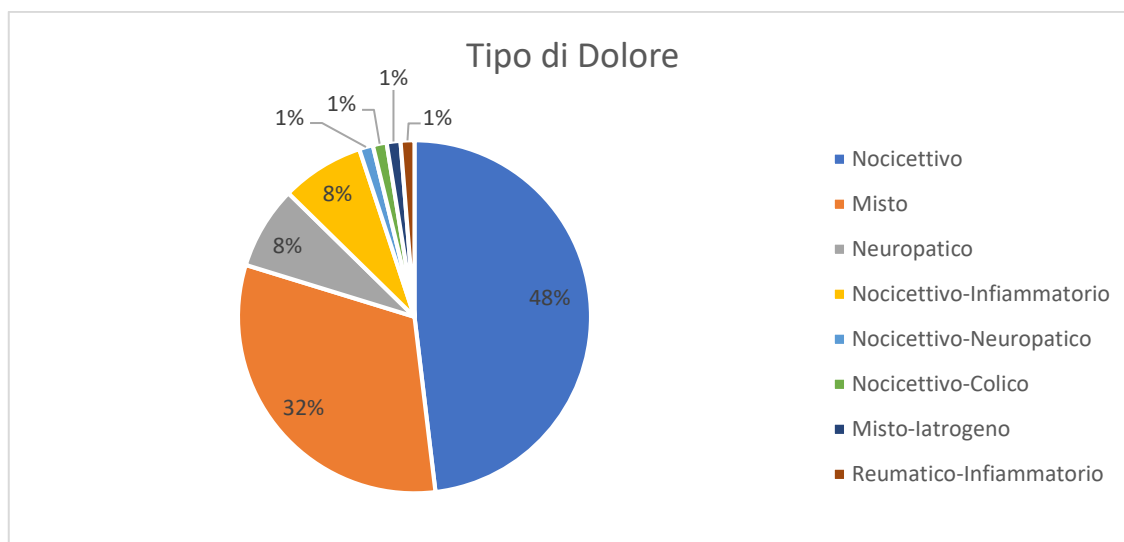


Grafico 1.6: Frequenza percentuale del tipo di dolore trattato

Il dolore più diffuso risulta essere Nocicettivo, il quale viene evocato da una serie di fattori in grado di produrre una lesione ai tessuti, prende il nome dall'attivazione dei recettori del dolore chiamati nocicettori. Le cause principali di questa tipologia di dolore sono: infezioni, infiammazioni, traumi meccanici, ustioni, allergie e degenerazioni tissutali.

Oltre ad analizzare la presenza e l'assenza di dolore e il tipo dello stesso è stata registrata anche la variabile Durata del Dolore, la quale descrive da quanto il dolore si è manifestato nel paziente, essa è stata trattata come una variabile qualitativa e presenta tre modalità:

- <3 dolore presente da meno di 3 mesi
- 3-6 dolore presente da 3 a 6 mesi
- >12 dolore presenta da più di 12 mesi

Di seguito riportiamo la tabella riassuntiva completa di frequenze assolute e frequenze percentuali.

Durata	Valore Assoluto	Valore Percentuale
>12	32	43%
<3	17	23%
3-6	25	34%
Totale		100%

Tabella 1.6: Durata del dolore

I pazienti sottoposti allo studio avendo quasi tutti una qualche forma di dolore, assumono diversi farmaci analgesici con continuità o saltuariamente. Nella tabella seguente, che descrive la distribuzione di questi farmaci, sono state evidenziate alcune modalità, ovvero quelle legate all'assunzione, all'interno di una terapia analgesica precedente, di farmaci oppioidi, come il Tapentadolo. È immediato notare come l'utilizzo di farmaci Oppiacei sia limitato e spesso accompagnato da altri farmaci questo perché col tempo si è creata un'avversione all'utilizzo di questo tipo di farmaci sia da parte dei pazienti che da parte degli stessi medici che spesso e volentieri si "affezionano" a qualche farmaco e finiscono per prescrivere sempre gli stessi. Una grande fetta di farmaci oppiacei non vengono apprezzati perché a lungo andare e ad dosaggi elevati possono creare una sorta di dipendenza e rendere il paziente quasi assente alla vita intorno a sé, il Tapentadolo però, a differenza di altri sui "simili" è un farmaco a ridotto rischio dipendenza e svolge un effetto sul dolore già a bassi dosaggi. È, anche, interessante come una fetta abbastanza larga di pazienti, 11 ovvero il 14%, abbia dichiarato di non assumere alcun farmaco come terapia analgesica precedente.

Terapia Analgesica Precedente	Frequenza Assoluta	Frequenza Percentuale
Paracetamolo-FANS	11	14%
FANS	29	36%
Oppioidi	4	5%
FANS-Altro	3	4%
Altro	6	8%
Adiuvanti-Altro	2	3%
Paracetamolo-Altro	1	1%
Blocco Antalgico Articolazioni-Oppioidi	1	1%
FANS-Oppioidi	6	8%
Altro-Oppioidi	1	1%
Adiuvanti	1	1%
Adiuvanti-Oppioidi	1	1%
Paracetamolo-Oppioidi	1	1%
Paracetamolo	2	3%
Nessuna	11	14%
Totale	80	100%

Tabella 1.7: Terapia Analgesica Precedente

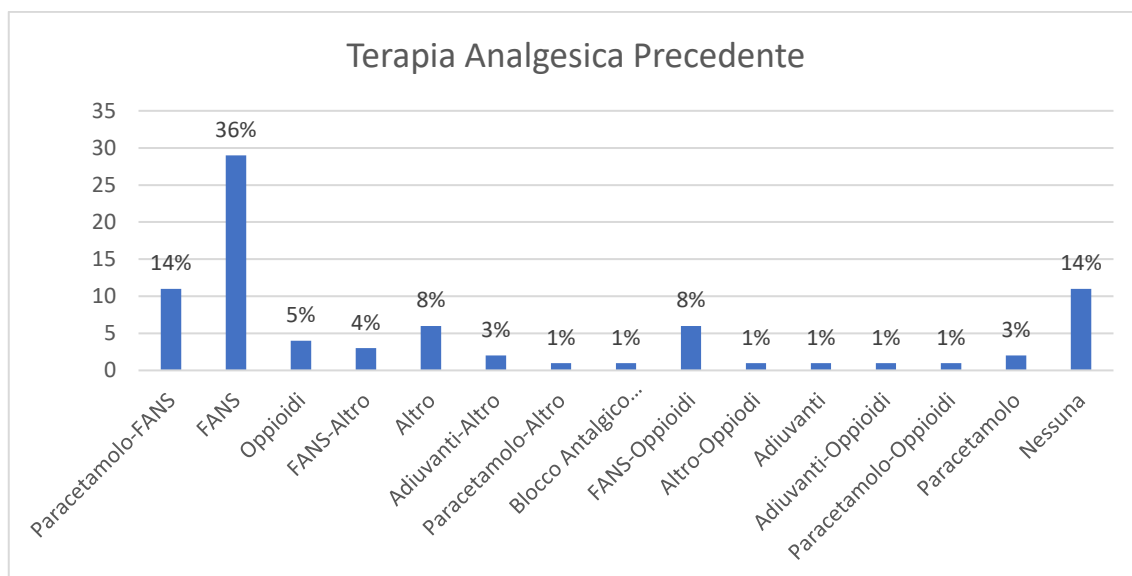


Grafico 1.7: Terapia Analgesica Precedente

Tuttavia, per i pazienti la terapia analgesica precedente non ha riscontrato successo da un punto di vista della tollerabilità e dell'efficacia. L'efficacia e la tollerabilità sono state misurate attraverso una scala da 0 a 3 dove con 0 si indicava una pessima tollerabilità e una terapia inefficace, mentre con 3 un'ottima tollerabilità e una terapia molto efficace. Le non risposte fanno riferimento agli 11 pazienti che precedentemente hanno dichiarato di non assumere farmaci per la terapia analgesica.

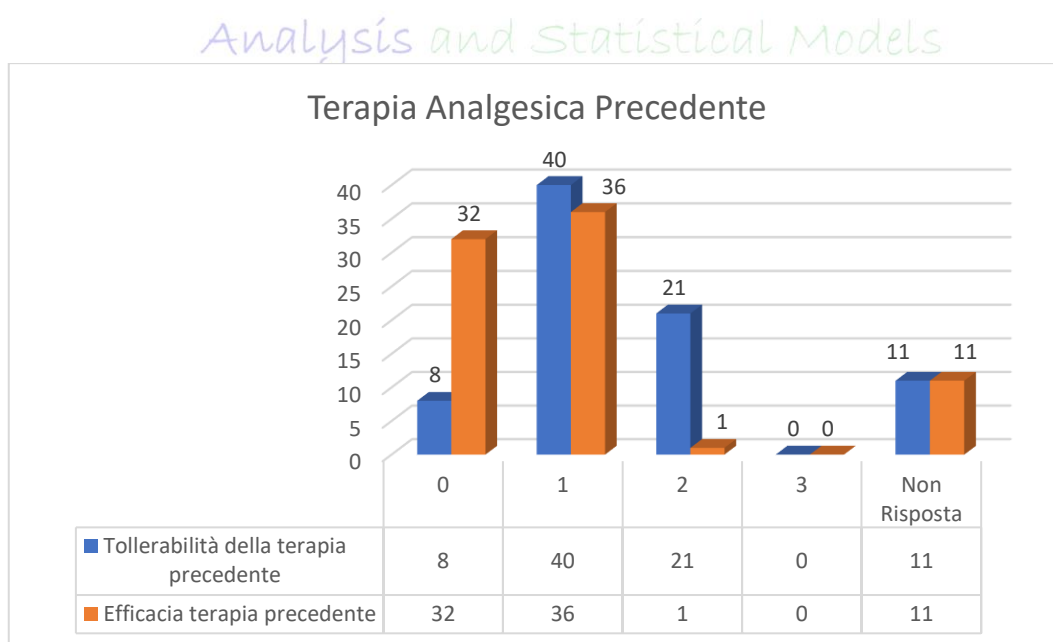


Grafico 1.8: Tollerabilità ed Efficacia della terapia analgesica precedente

Alla visita basale (T0) a tutti i pazienti sono stati somministrati i questionari DN4, SF12, HADS, MMSE. È stato successivamente registrato il valore degli stessi questionari in altre 3 occasioni, la visita finale in T45 e la visita di follow up in T90. Per i questionari SF12 e HADS sono stati analizzati rispettivamente gli aspetti fisico e mentale e ansia e depressione.

DN4	Istanti di tempo		
	T0	T45	T90
Minimo	1	0	0
Primo quartile	4	2	1
Mediana	5	3	2
Terzo quartile	6	4	2,75
Massimo	8	7	4
Media	4,875	3,192982456	1,961538462

Tabella 1.8: DN4 nei vari istati di valutazione.

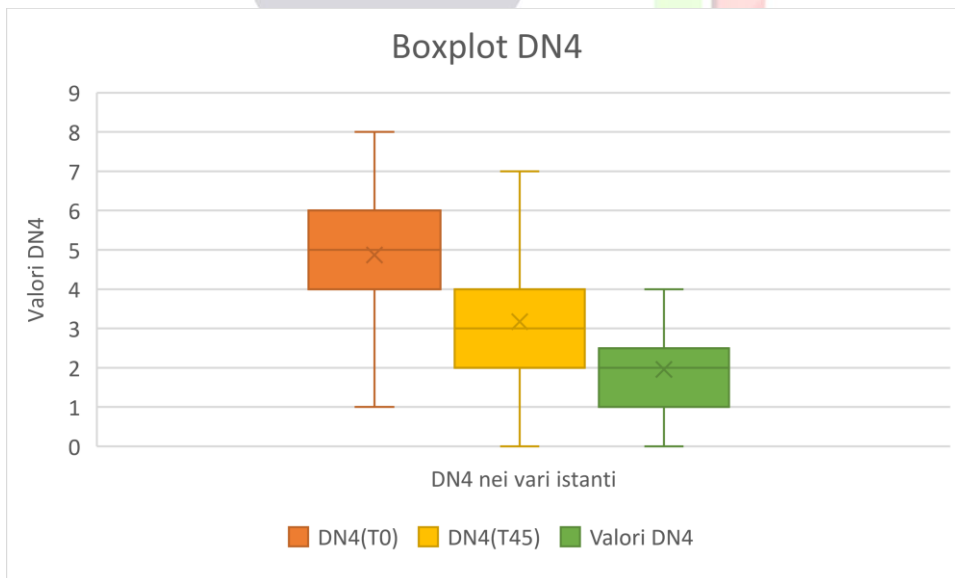


Grafico 1.9: Boxplot DN4 nei vari istanti di valutazione

Come possiamo vedere dai boxplot le distribuzioni variano decrescendo man mano che il tempo prosegue e questo decremento è di facile intuizione sia osservando il range di valori assunti dalla variabile DN4 nei vari istanti di tempo, sia dai valori delle misure di posizione riportate nella tabella precedente.

HADS(ANSIA)	Istanti di tempo		
	T0	T45	T90
Minimo	0	1	1
Primo quartile	7	6	5
Mediana	9	7	7
Terzo quartile	10	9	9
Massimo	14	11	11
Media	8,5	6,947368421	6,480769231

Tabella 1.9: HADS sotto l'aspetto Ansia nei vari istanti di valutazione.

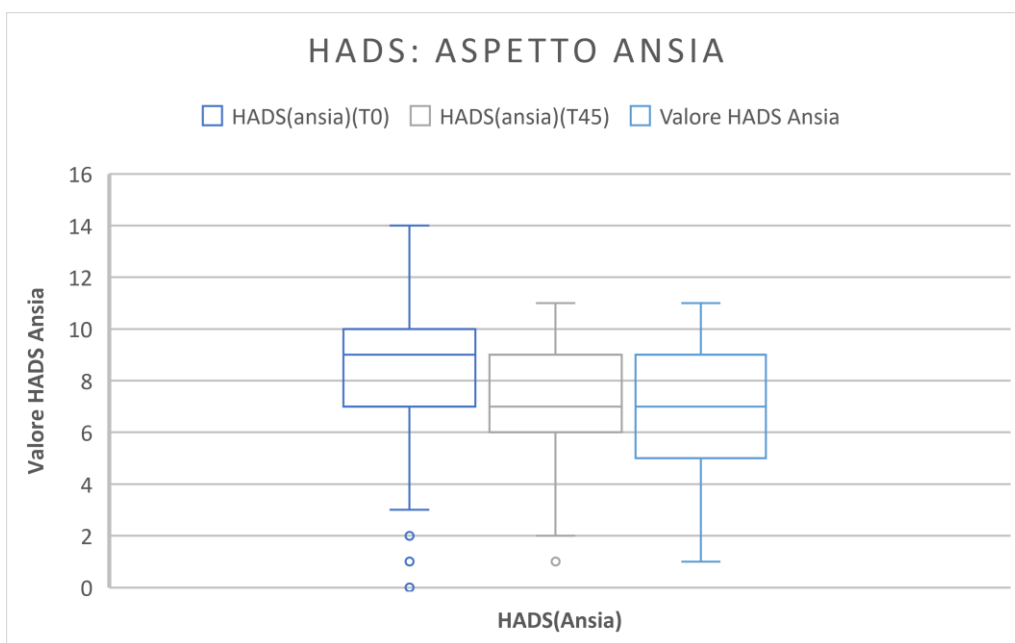


Grafico 1.10: Boxplot HADS aspetto Ansia nei vari istanti di valutazione

Come possiamo vedere dai boxplot le distribuzioni variano, anche se di poco, verso valori più piccoli man mano che il tempo prosegue. Tra T45 e T90, fatta eccezione per il primo quartile e la media, i valori sembrano non variare come evidenziato dalla tabella 1.10.

HADS(DEPRESSIONE)	Istanti di tempo		
	T0	T45	T90
Minimo	1	1	1
Primo quartile	8	6,5	6
Mediana	10	8	7,5
Terzo quartile	11	9	9
Massimo	15	15	12
Media	9,3625	7,649122807	7,057692308

Tabella 1.10: HADS sotto l'aspetto Depressione nei vari istanti di valutazione.

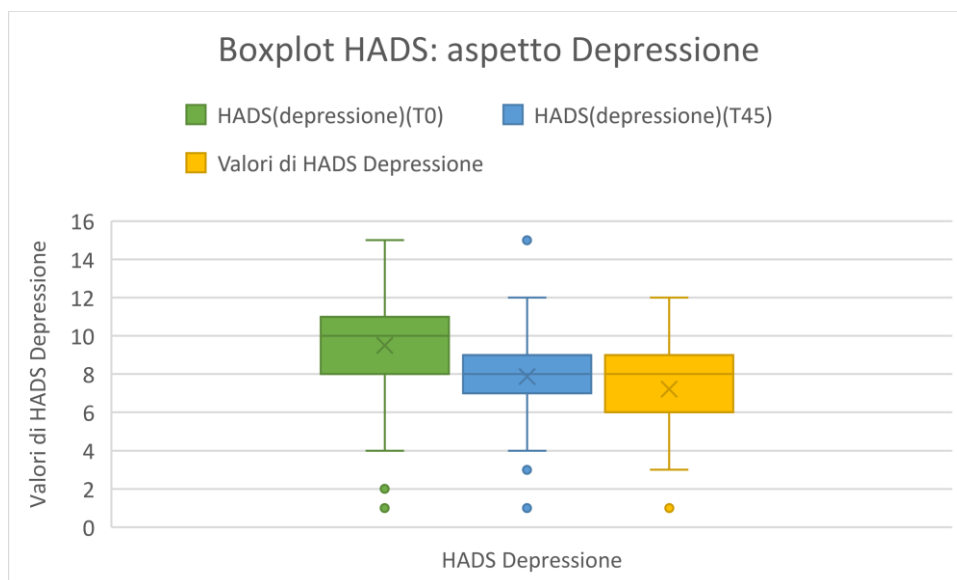


Grafico 1.11: Boxplot HADS aspetto Depressione nei vari istanti di valutazione

Le variazioni in questa occasione risultano essere decrescenti in ogni istante di osservazione e per ogni misura di posizione, come confermato dalla tabella 1.11. Per la prima volta in questo box plot si possono osservare dei valori anomali, descritti come punti all'esterno del range di osservazioni.

SF12 Fisico	Istanti di tempo		
	T0	T45	T90
Minimo	17,66	23,43	30,02
Primo quartile	23,56	33,79	36,83
Mediana	24,9	36,9	43,615
Terzo quartile	29,2075	45,445	47,5925
Massimo	36,87	50,02	51,73
Media	26,171375	38,49315789	42,39788462

Tabella 1.11: SF12 sotto l'aspetto Fisico nei vari istanti di valutazione.

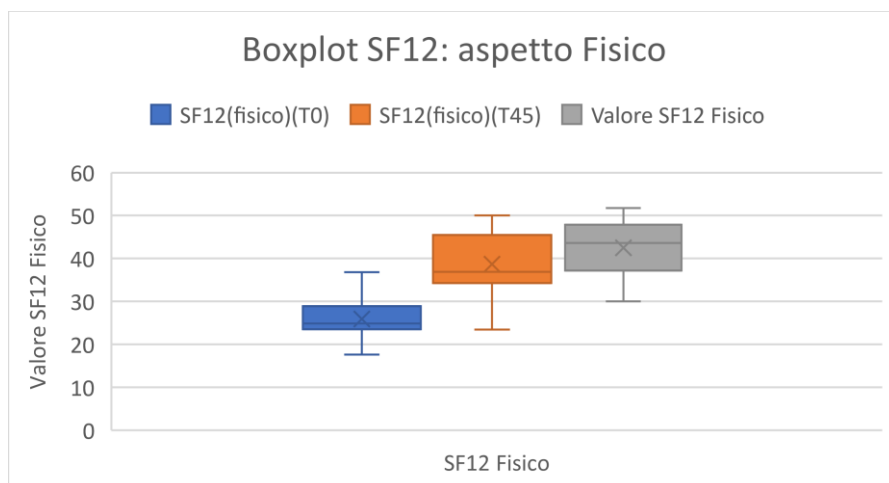


Grafico 1.12: Boxplot SF12 aspetto Fisico nei vari istanti di valutazione

A differenza dei precedenti questionari l'andamento in questo caso è in crescita, infatti un valore maggiore implica un miglioramento.

SF12 Mentale	Istanti di tempo		
	T0	T45	T90
Minimo	22,42	24,11	22,24
Primo quartile	33,2325	36,13	41,48
Mediana	36,31	43,53	45,11
Terzo quartile	41,7175	46,445	47,22
Massimo	60,39	53,99	57,81
Media	37,775375	41,24	42,39788462

Tabella 1.12: SF12 sotto l'aspetto Mentale nei vari istanti di valutazione.

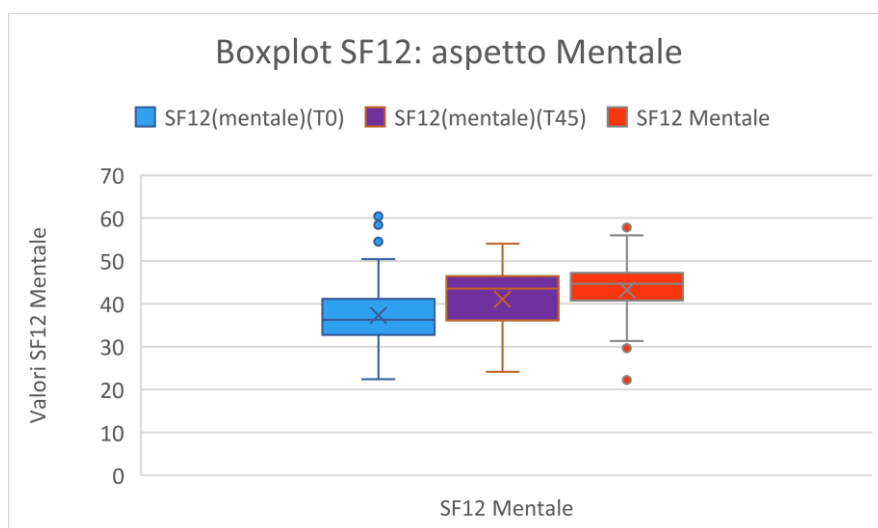


Grafico 1.13: Boxplot SF12 aspetto Mentale nei vari istanti di valutazione

Anche in questo caso un innalzamento del valore tende ad implicare un miglioramento.

MMSE	Istanti di tempo		
	T0	T45	T90
Minimo	11,5	14,5	15,4
Primo quartile	18,4	19,4	19,4
Mediana	20,45	22,4	22,9
Terzo quartile	24,7	25,5	25,65
Massimo	29,5	28,4	28,4
Media	21,235	22,18894737	22,62884615

Tabella 1.13: MMSE nei vari istanti di valutazione.

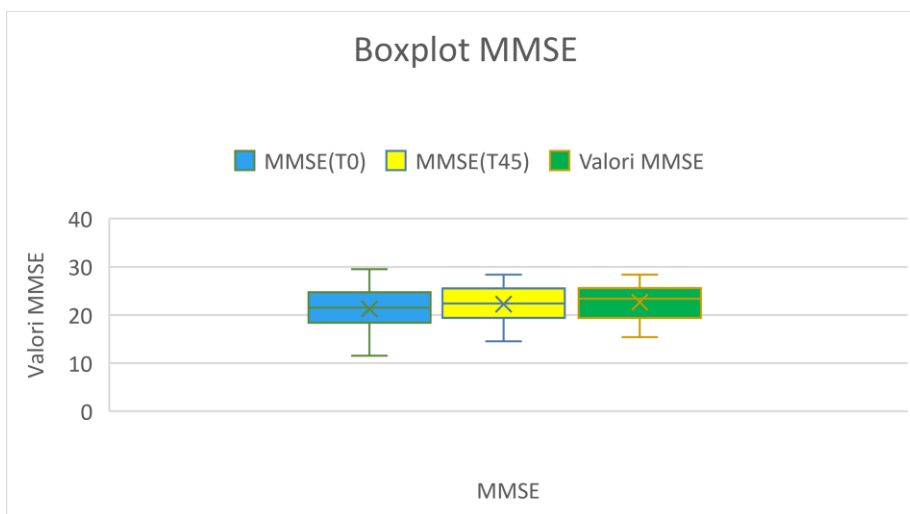


Grafico 1.14: Boxplot MMSE nei vari istanti di valutazione

Così come per il questionario SF12, i miglioramenti sono legati a valori più elevati del questionario MMSE. Un'altra variabile interessante è l'intensità del dolore valutato su NRS 0-10. Questa valutazione è stata registrata in tutti e 5 gli istanti di tempo, ovvero T0, T7, T15, T45 e T90.

Valori	NRS T0	NRS T7	NRS T15	NRS T45	NRS T90
0	0	0	0	1	0
1	0	0	0	0	0
2	0	0	2	12	16
3	0	3	10	21	18
4	0	8	22	10	10
5	1	15	14	4	3
6	2	23	8	3	2
7	15	17	5	4	2
8	35	4	4	1	0
9	18	3	0	0	0
10	8	0	0	0	0

Tabella 1.14: Frequenza assoluta rilevazione Dolore su NRS nei vari istanti di tempo

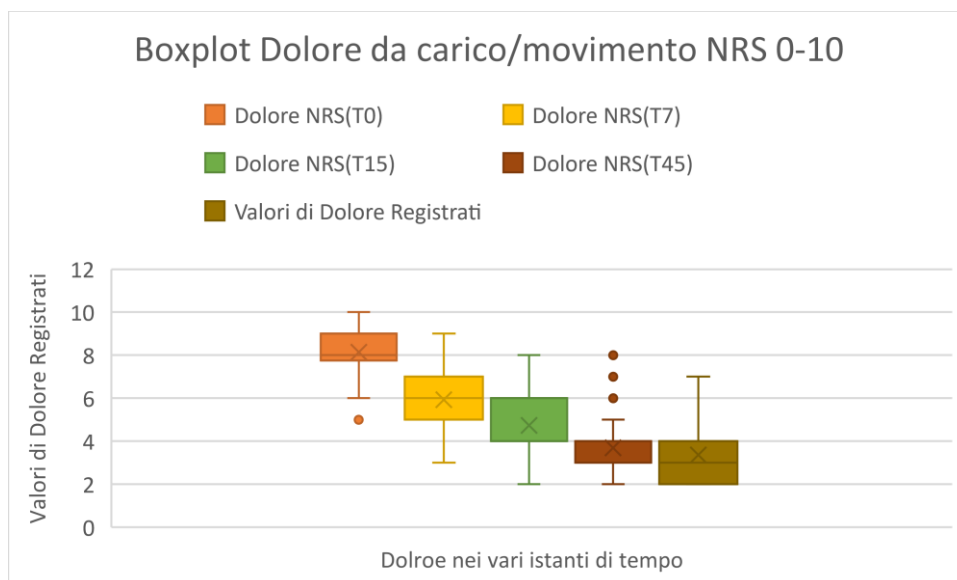


Grafico 1.15: Boxplot dei valori registrati per il Dolore su NRS nei vari istanti di tempo

L'andamento del Dolore parte da valori che oscillano tra 6 e 10 fino a raggiungere, in T90 valori nettamente più bassi con un range di valori compresi maggiormente tra 2 e 4.

Come ogni terapia presenta degli effetti collaterali ed in ogni istante di tempo ai pazienti è stato chiesto di esporre l'eventuale presenza effetti collaterali. Nella tabella sugli effetti collaterali si nota un totale pari a 36, questo valore non è da percepire con la presenza di 36 casi di effetti collaterali, poiché in realtà i pazienti che ammettono di aver avuto effetti collaterali sono 29 e in 8 occasioni si registrano 2 differenti effetti collaterali.

Effetti Collaterali in T7	Numero
Sonnolenza	12
Stipsi	12
Sopore	1
Astenia	2
Disforia	1
Lacrimazioni	1
Vertigini	1
Vomito	1
Arrossamento	1
Amnesia	1
Sudorazione	1
Capogiri	2
Totale	36

Tabella 1.15: Effetti Collaterali registrati alla visita T7

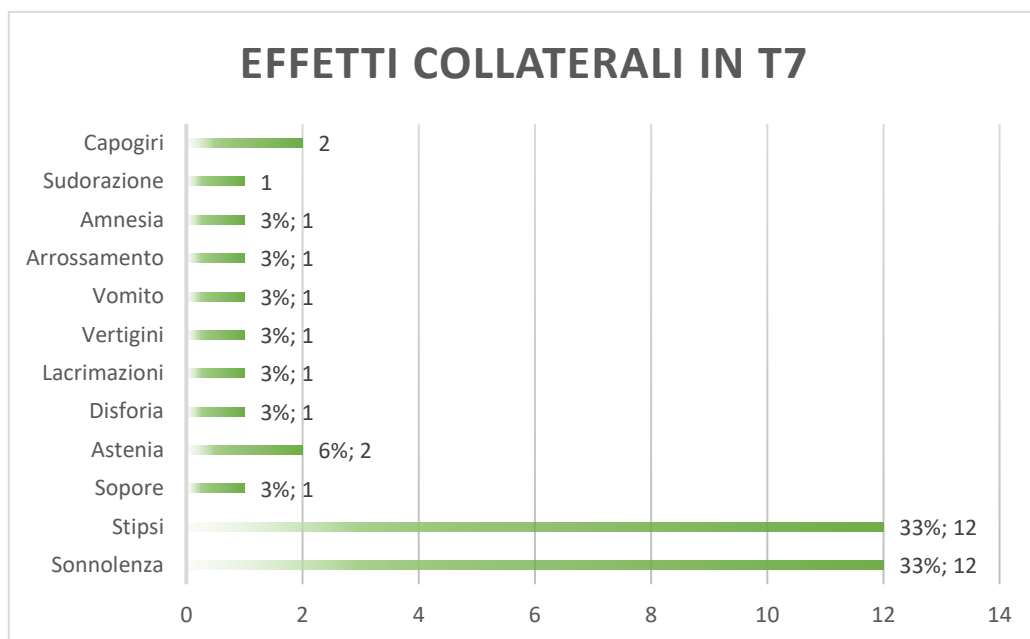


Grafico 1.16: Effetti Collaterali registrati in T7

La sonnolenza era un effetto collaterale quasi scontato visto che siamo in presenza di un farmaco che tende a rilassare, ed infatti è l'effetto collaterale con una maggiore frequenza riscontrata, come vedremo in tutti gli istanti di tempo.

Effetti Collaterali in T15		Numero
Sonnolenza		19
Stipsi		10
Sopore		1
Astenia		2
Stordimento		1
Lacrimazione		1
Vertigini		4
Vomito		1
Arrossamenti cutanei		1
Disforia		1
Ipotonia Muscolare		1
Nausea		1
Sudorazione		1
Torpore		1
Lipotimia		1
Capogiri		1
Totale		47

Tabella 1.16: Effetti Collaterali registrati alla visita T15

Egual discorso in T15 dove il totale degli effetti collaterali raggiunge quota 46 distribuiti in 36 individui e i restanti 11 sono divisi in 10 individui di cui uno afferma di aver 3 effetti collaterali.

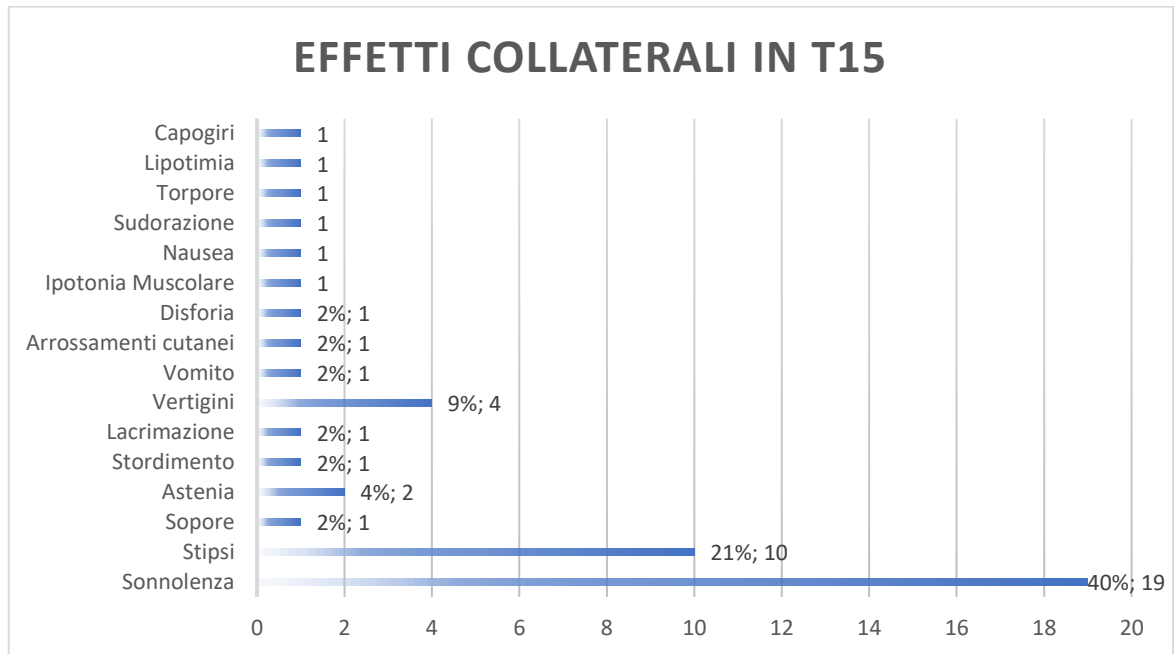


Grafico 1.17: Effetti Collaterali registrati in T15

Effetti Collaterali in T45	Numero
Sonnolenza	14
Stipsi	10
Astenia	2
Stordimento	1
Lacrimazione	1
Vertigini	2
Insonnia	1
Disforia	1
Agitazione	1
Capogiri	2
Totale	35

Tabella 1.17: Effetti Collaterali registrati alla visita T45

35 effetti collaterali derivanti da 31 persone

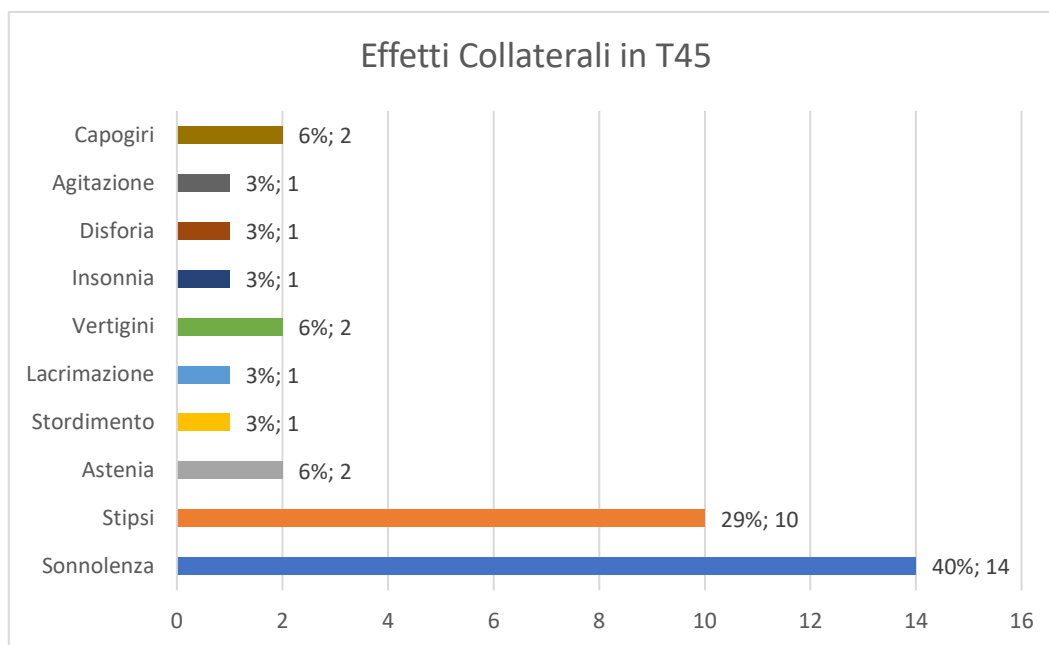


Grafico 1.18: Effetti Collaterali registrati in T45

Dopo un'analisi sugli effetti collaterali, che come abbiamo visto sono presenti nella terapia, si passa alla valutazione della stessa. Al termine dello studio, alla visita finale in T45, i pazienti sono stati chiamati ad esprimere un giudizio sul miglioramento della propria condizione dopo aver iniziato la terapia con il Tapentadolo. In questo caso i giudizi sono espressi su scala da 1 a 7, dove con 1 si intende “Migliorato moltissimo” e con 7 “Peggiorato tantissimo”.

Valore	Valutazione Paziente
1	6
2	40
3	10
4	0
5	0
6	0
7	0

Tabella 1.18: Valutazione Paziente in T45 sulla terapia con Tapentadolo

Già dalla tabella riassuntiva si può notare come nessun paziente abbia affermato di aver notato peggioramenti nella propria salute anzi la maggior parte dei pazienti rispondenti afferma di sentirsi “Molto Migliorato”.

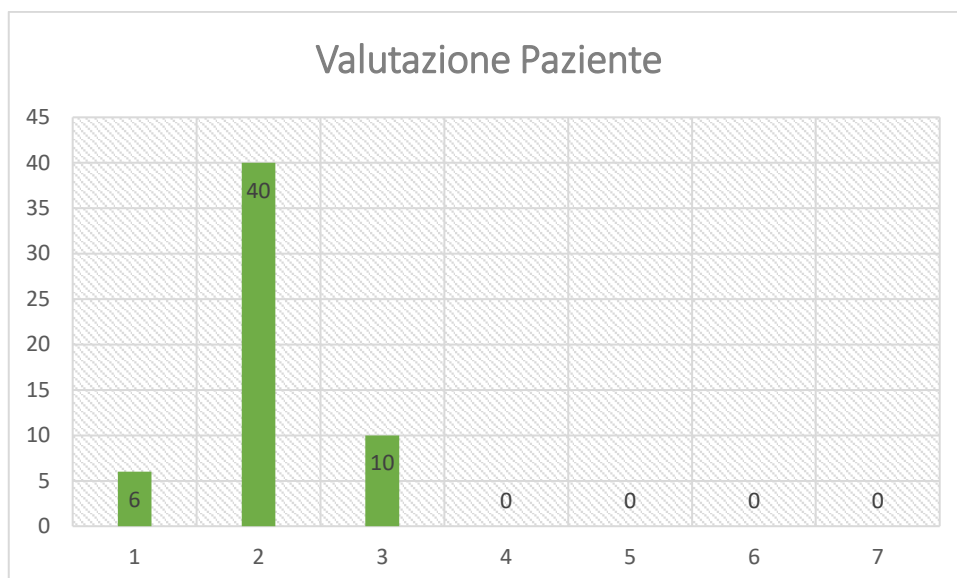


Grafico 1.19: Valutazione Paziente in T45 sulla terapia con Tapentadolo

Nella visita di follow up dopo 90 giorni dall'inizio della terapia con il Tapentadolo ai pazienti che raggiungono quel traguardo viene chiesto di esprimere un giudizio su Efficacia e Tollerabilità della terapia. Queste valutazioni espresse su scala da 0-3 possono essere confrontate con le analoghe valutazioni che i pazienti hanno espresso sulla terapia precedente.

Valore	Efficacia Terapia
0	0
1	4
2	43
3	3
Valore	Tollerabilità Terapia
0	0
1	2
2	34
3	14

Tabella 1.18: Efficacia e Tollerabilità della terapia con Tapentadolo

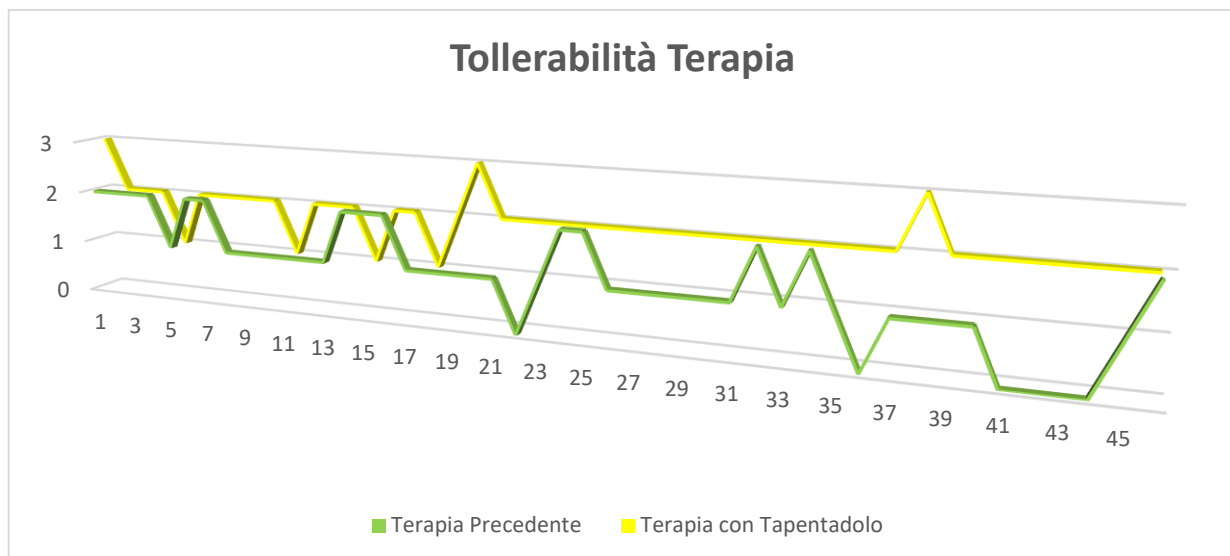


Grafico 1.20: Tollerabilità Terapia

Differenza	Tollerabilità T0-T90
0	15
-1	22
-2	8

Tabella 1.18: Differenza di tollerabilità tra Terapia Precedente e Terapia con Tapentadolo

Come possiamo notare dalla tabella 1.18, 15 persone non hanno trovato differenze sulla scala della tollerabilità tra le due terapie, 22 persone hanno dichiarato che la terapia con Tapentadolo è più tollerabile rispetto alla terapia precedente di un punto su una scala da 0-3 mentre 8 persone trovano la differenza più significativa e quindi di ben 2 punti.

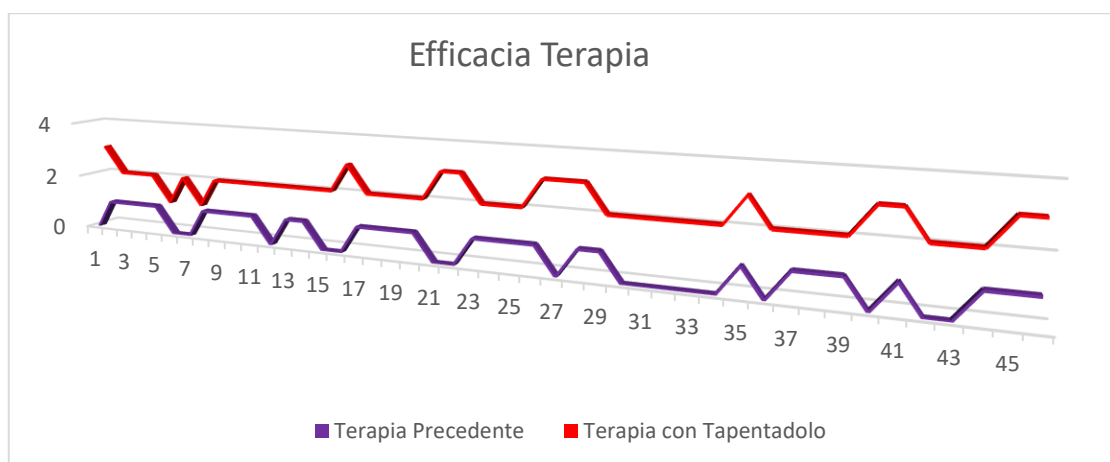


Grafico 1.21: Efficacia Terapia

Differenza	Efficacia T0-T90
0	1
-1	22
-2	17
-3	6

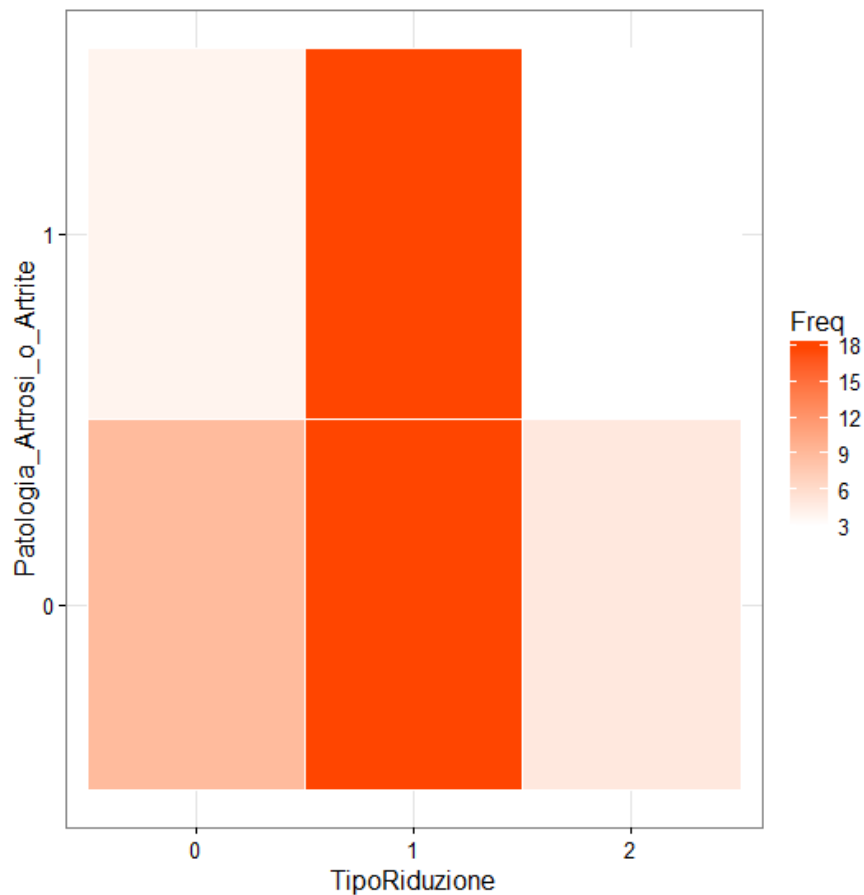
Tabella 1.19: Differenza di efficacia tra Terapia Precedente e Terapia con Tapentadolo

La tabella 1.19 mostra come 1 persona non ha trovato differenza di efficacia tra le 2 terapie giudicandole entrambe poco efficaci, 22 persone hanno trovato una differenza minima mentre 23 persone hanno riscontrato una differenza abbastanza significativa, 2 o 3 punti di differenza.

Ai fini dell'analisi è stata creata una variabile TipoRiduzione che consente di valutare le differenze percepite dai pazienti sulla scala del dolore, tra T0 e T45. Questa variabile, politoma, è definita come segue

$$Tipo\ Riduzione = \begin{cases} 1 & se\ NRST0 - NRST45 \leq 3 \\ 2 & se\ 3 < NRST0 - NRST45 \leq 6 \\ 3 & se\ NRST0 - NRST45 > 6 \end{cases}$$

Mettiamo in relazione la variabile TipoRiduzione con le altre variabili riguardanti le patologie, il tipo di dolore, la localizzazione e le patologie concomitanti così da analizzare eventuali differenze distribuzionali, con l'ausilio del metodo χ^2 e ove necessario con la correzione di Fisher, e osservare, anche grazie all'ausilio grafico, se vi sia diversa distribuzione delle osservazioni tra le coppie di modalità. Ricordiamo che la correzione di Fisher è opportuna qualora nella creazione delle tabelle di contingenza vi siano almeno il 20% di celle con una frequenza assoluta <5 . Partiamo dalle relazioni tra TipoRiduzione e Patologie, iniziando da Patologia_Artrosi_o_Artrite. Come si evince dal grafico la porzione superiore riguarda la concentrazione di individui che hanno affermato di avere come patologia primaria quella descritta dalla variabile, ovvero Artrosi e Artrite, la seconda "riga" riguarda la concentrazione del resto degli individui, e cioè di coloro i quali hanno affermato di non appartenere al gruppo precedente.



Utilizziamo il test per verificare se vi sia differenza tra le proporzioni dettate dall'avere o meno la patologia Artrosi_e_o Artrite.

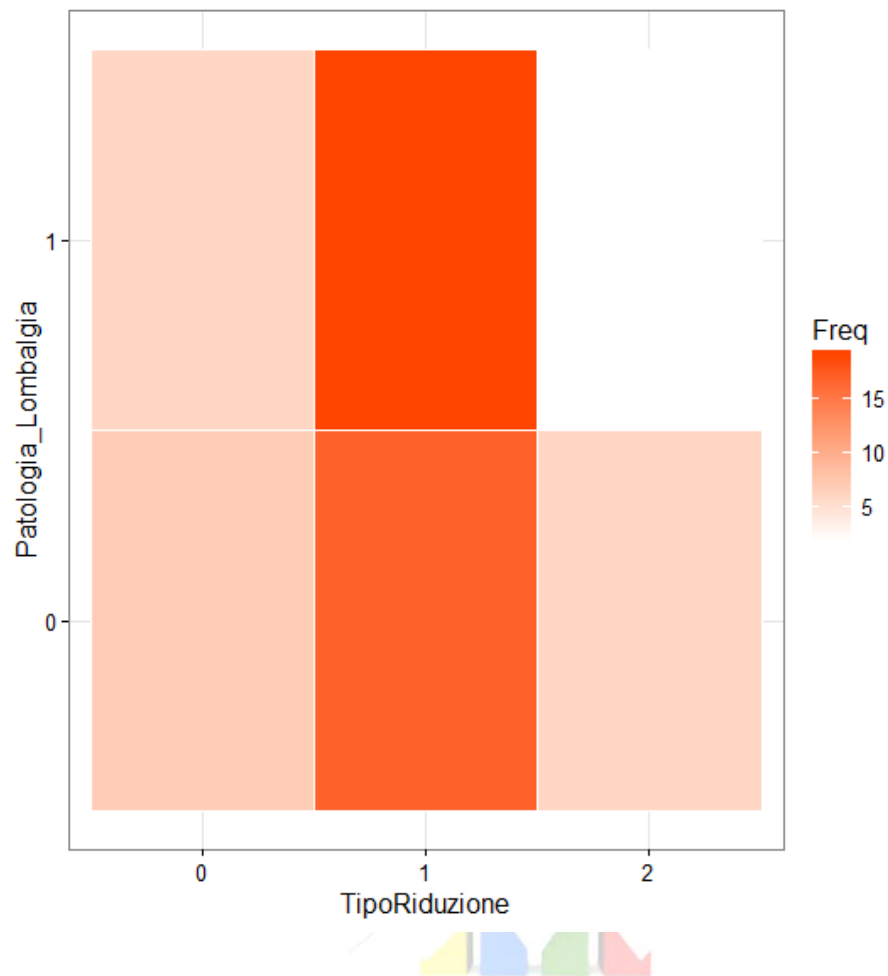
Pearson's Chi-squared test

```
data: TipoRiduzione and Patologia_Artrosi_o_Artrite
X-squared = 1.5874, df = 2, p-value = 0.4522
```

Fisher's Exact Test for Count Data

```
data: TipoRiduzione and Patologia_Artrosi_o_Artrite
p-value = 0.4713
alternative hypothesis: two.sided
```

Con un p-value di 0.4522 per il test Chi-quadro e 0.4713 per la correzione di Fisher non possiamo rifiutare l'ipotesi nulla, perciò la differenza di Tipologia di Riduzione nei gruppi 0 e 1 (assenza e presenza) non risulta essere statisticamente significativa.



Analysis and Statistical Models

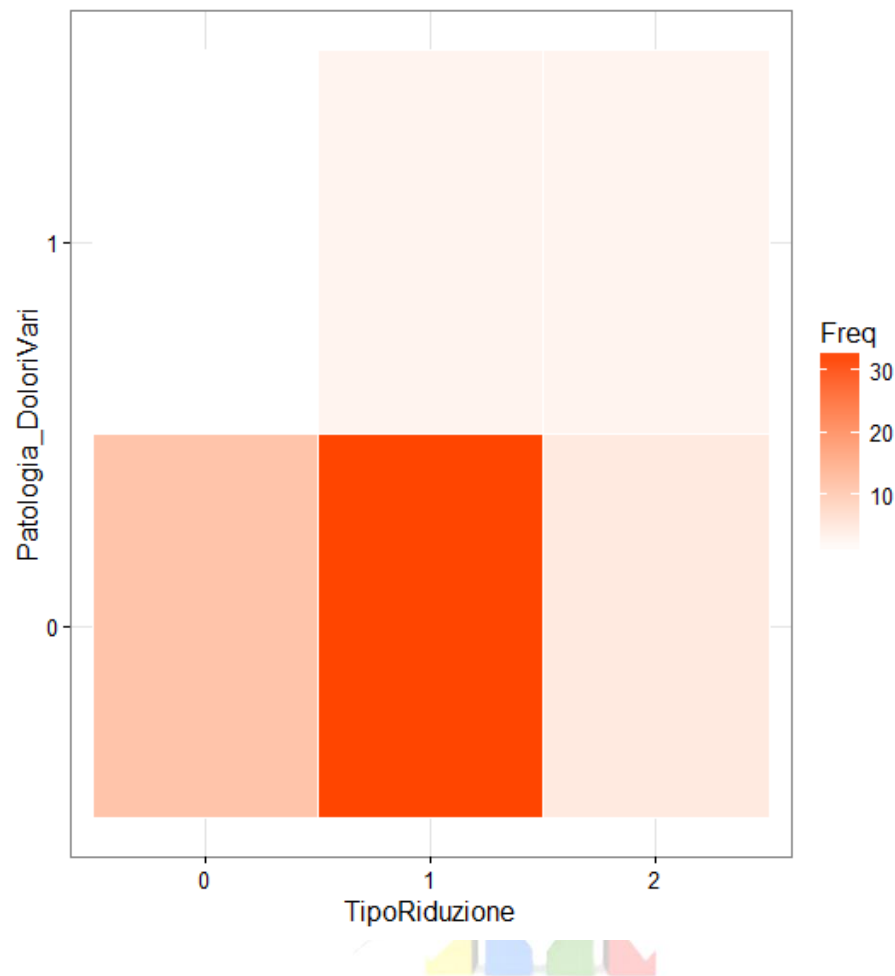
Pearson's Chi-squared test

```
data: TipoRiduzione and Patologia_Lombalgia
X-squared = 2.0358, df = 2, p-value = 0.3614
```

Fisher's Exact Test for Count Data

```
data: TipoRiduzione and Patologia_Lombalgia
p-value = 0.373
alternative hypothesis: two.sided
```

Con un p-value di 0.3614, e una correzione con p-value 0.373, accettiamo l'ipotesi nulla, perciò la differenza di Tipologia di Riduzione nei gruppi 0 e 1 (assenza e presenza) non risulta essere statisticamente significativa.



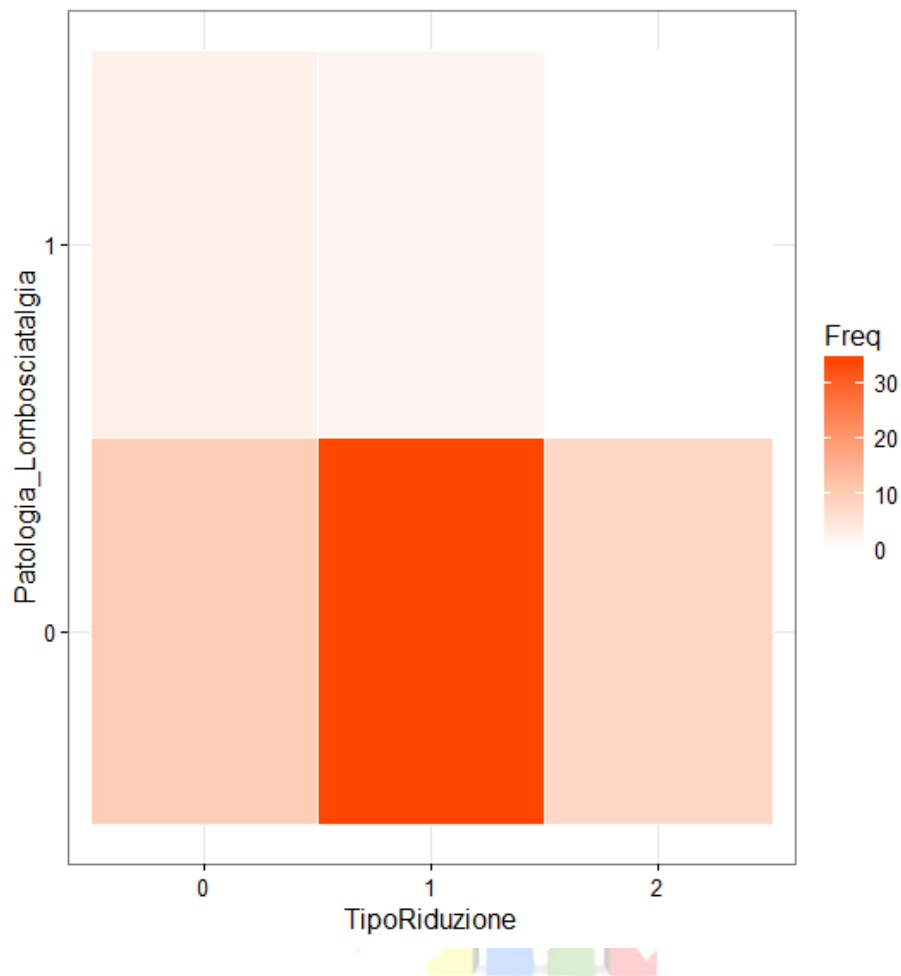
Pearson's Chi-squared test

```
data: Patologia_DoloriVari and TipoRiduzione
X-squared = 5.498, df = 2, p-value = 0.06399
```

Fisher's Exact Test for Count Data

```
data: Patologia_DoloriVari and TipoRiduzione
p-value = 0.1097
alternative hypothesis: two.sided
```

In questo caso un p-value 0.06399 e una correzione che lo porta a 0.1097, ci suggerisce che ad un livello di confidenza del 95% dobbiamo accettare l'ipotesi nulla.



Pearson's Chi-squared test

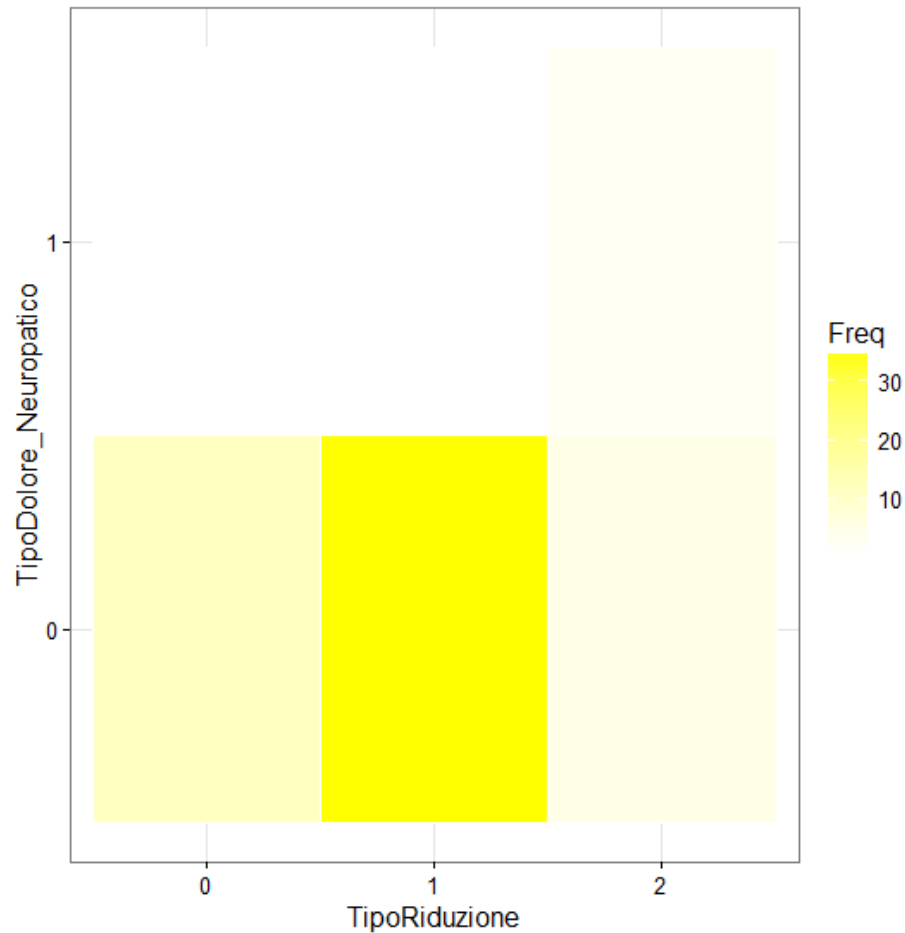
data: TipoRiduzione and Patologia_Lombosciatalgia
X-squared = 4.5589, df = 2, p-value = 0.1023

Fisher's Exact Test for Count Data

data: TipoRiduzione and Patologia_Lombosciatalgia
p-value = 0.1078
alternative hypothesis: two.sided

La presenza o l'assenza della patologia Lombosciatalgia non ci consente di avere proporzioni diverse nella tipologia di riduzione di dolore riscontrata dai pazienti.

Passiamo ora ad analizzare un altro gruppo di variabili, ovvero quelle legate al tipo di dolore provato da pazienti, verranno quindi considerati i dolori Neuropatico, Nocicettivo, Misto e Infiammatorio.



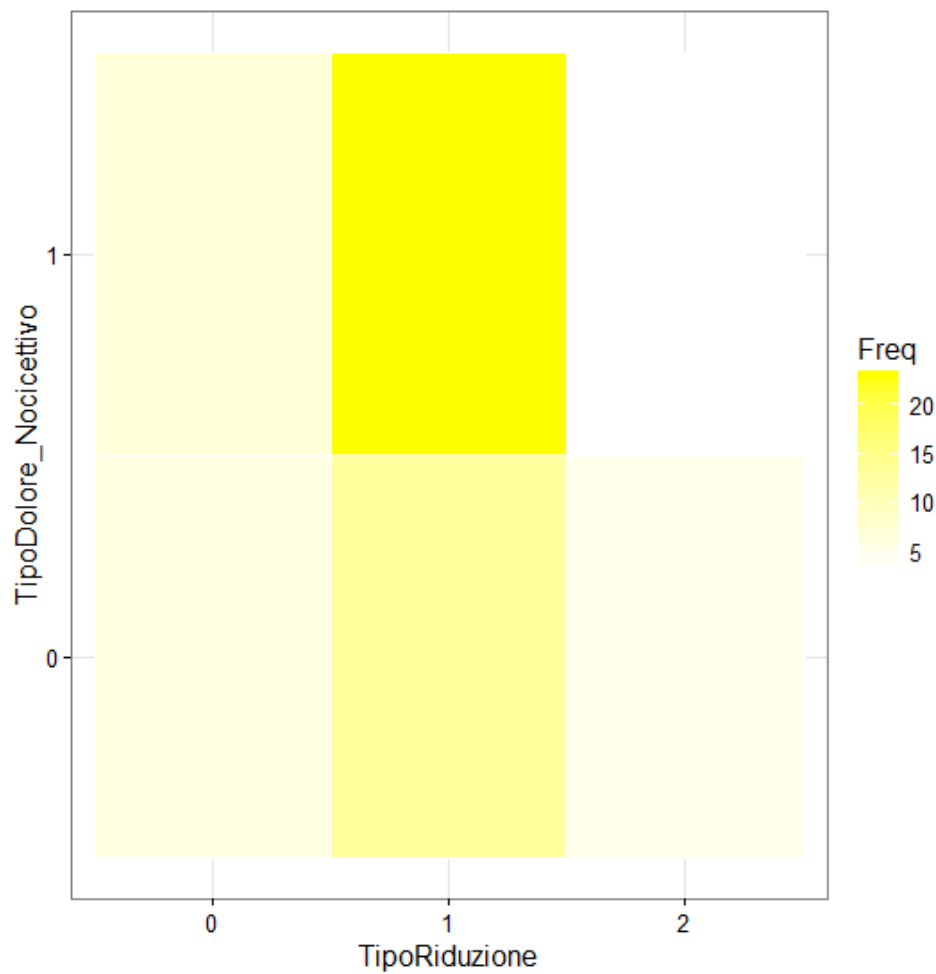
Pearson's Chi-squared test

```
data: TipoRiduzione and TipoDolore_Neuropatico
X-squared = 9.8858, df = 2, p-value = 0.007134
```

Fisher's Exact Test for Count Data

```
data: TipoRiduzione and TipoDolore_Neuropatico
p-value = 0.01787
alternative hypothesis: two.sided
```

Nonostante con l'ausilio della correzione di Fisher si passi da un p-value di 0.007134 ad uno di 0.01787, siamo portati a rifiutare l'ipotesi nulla accettando quindi l'ipotesi di diversa proporzione nella tipologia di riduzione del dolore per i pazienti nel caso in cui siano affetti da dolore Neuropatico piuttosto che un altro tipo di dolore.



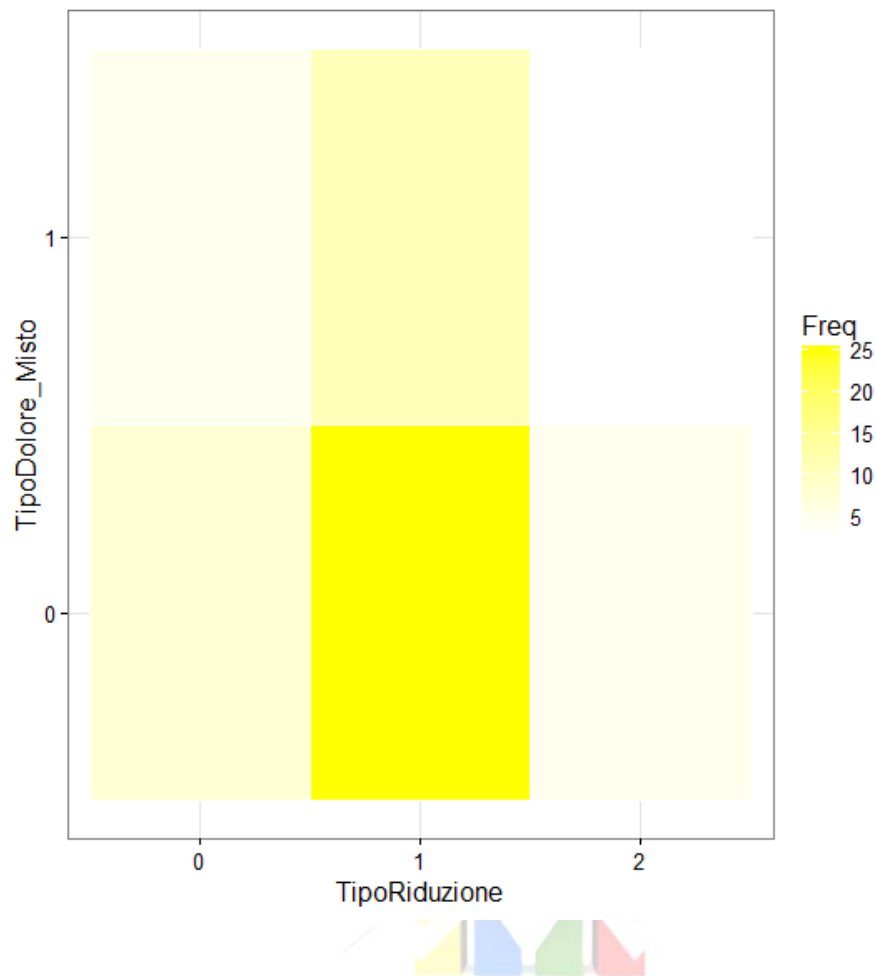
Assessing goodness of fit of the model
 Pearson's Chi-squared test

```
data: TipoRiduzione and TipoDolore_Nocicettivo
X-squared = 1.9831, df = 2, p-value = 0.371
```

Fisher's Exact Test for Count Data

```
data: TipoRiduzione and TipoDolore_Nocicettivo
p-value = 0.3623
alternative hypothesis: two.sided
```

Il livello di riduzione del dolore non assume modalità con proporzione diversa se il paziente risconta dolore Nocicettivo o no, infatti un p-value di 0.371, corretto a 0.3623, ci impone di rifiutare l'ipotesi alternativa.



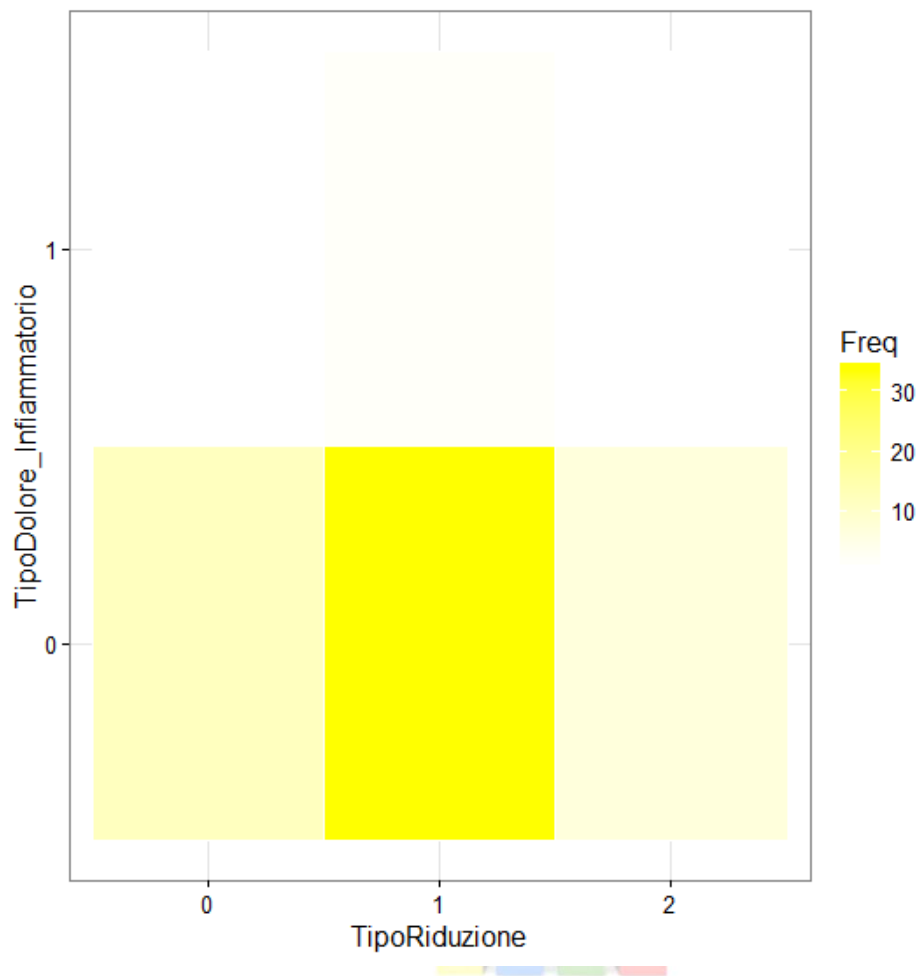
Pearson's Chi-squared test

```
data: TipoRiduzione and TipoDolore_Misto
X-squared = 0.3413, df = 2, p-value = 0.8431
```

Fisher's Exact Test for Count Data

```
data: TipoRiduzione and TipoDolore_Misto
p-value = 0.7779
alternative hypothesis: two.sided
```

Un p-value di 0.8431 è da ritenersi molto alto, nell'affermare che vi sia una differenza distribuzionale delle modalità di riduzione del dolore, tra i pazienti che percepiscono dolore di tipo misto o altro tipo, si commetterebbe un errore 84 volte su 100.



Pearson's Chi-squared test

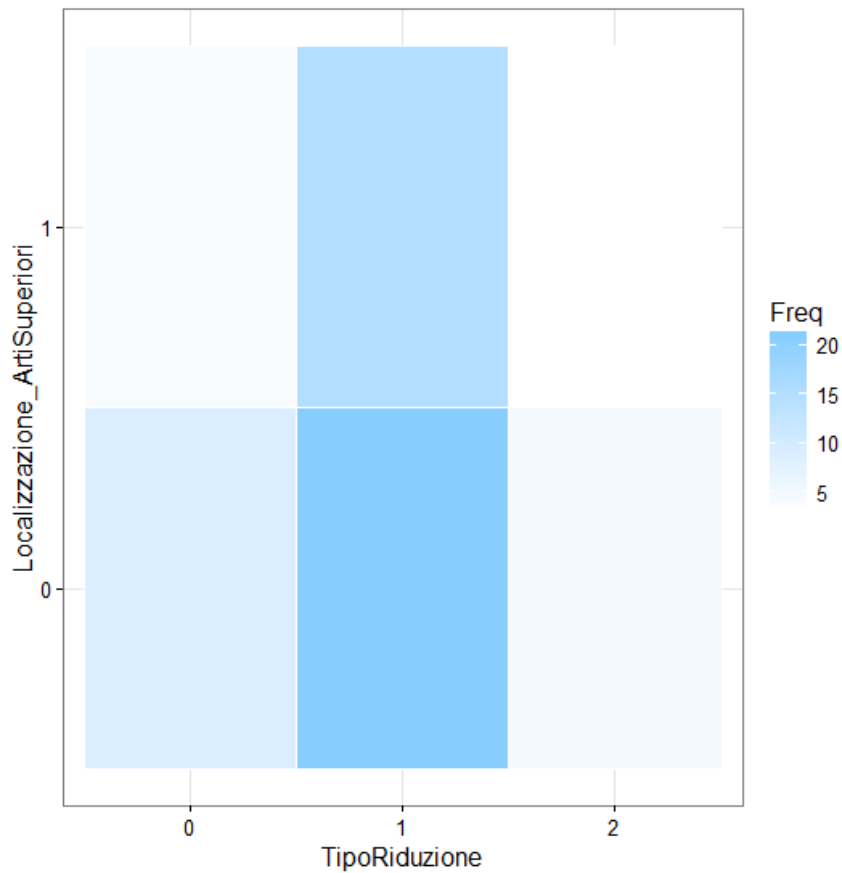
```
data: TipoRiduzione and TipoDolore_Inflammatorio
X-squared = 0.4955, df = 2, p-value = 0.7806
```

Fisher's Exact Test for Count Data

```
data: TipoRiduzione and TipoDolore_Inflammatorio
p-value = 0.765
alternative hypothesis: two.sided
```

Analogo discorso visto precedentemente. Non vi è differenza sulla manifestazione della tipologia di riduzione in presenza o in assenza di dolore infiammatorio.

Ulteriore gruppo di variabili è quello legato alla localizzazione del dolore; essa si distingue in arti superiori, arti inferiori, schiena e tronco.



Analysic and Statistical Models

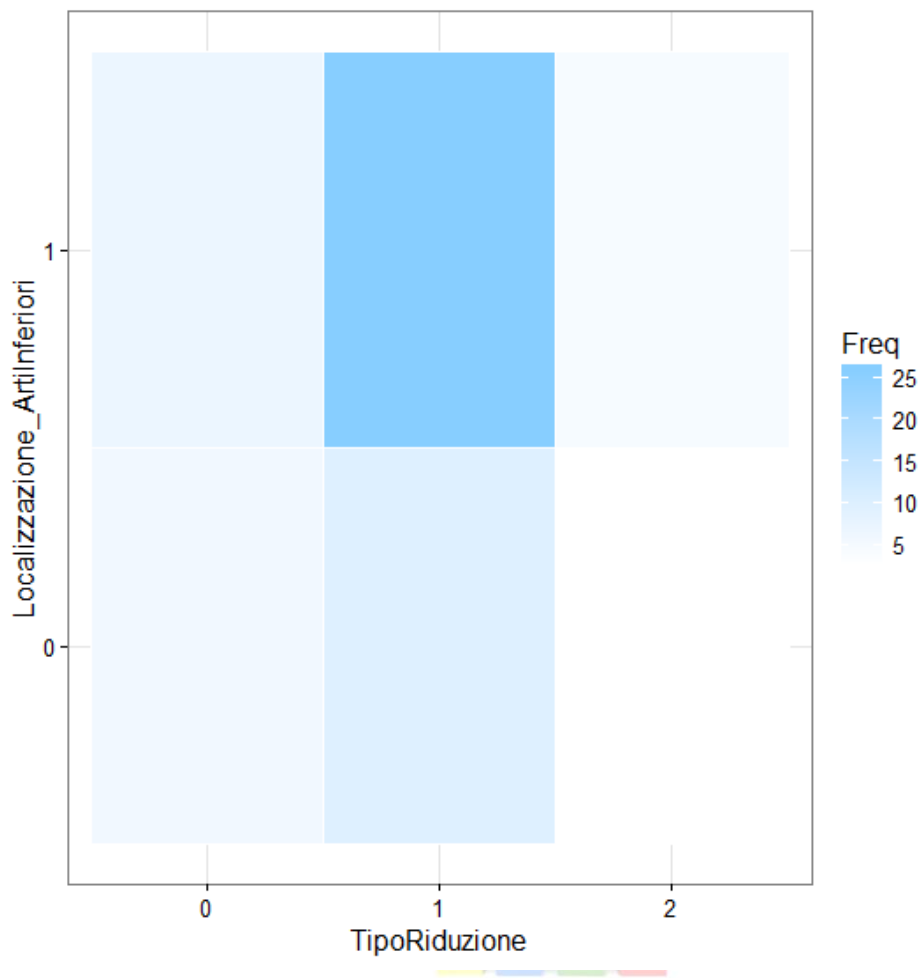
Pearson's Chi-squared test

```
data: TipoRiduzione and Localizzazione_ArtiSuperiori  
X-squared = 0.4833, df = 2, p-value = 0.7853
```

Fisher's Exact Test for Count Data

```
data: TipoRiduzione and Localizzazione_ArtiSuperiori  
p-value = 0.9216  
alternative hypothesis: two.sided
```

Una localizzazione del dolore negli arti superiori non comporta una diversa distribuzione delle modalità con cui si manifesta la riduzione del dolore e anzi un p-value corretto allo 0.9216 è un indicatore molto alto del grado di errore commesso se decidessimo di rifiutare l'ipotesi nulla.



```

Pearson's Chi-squared test

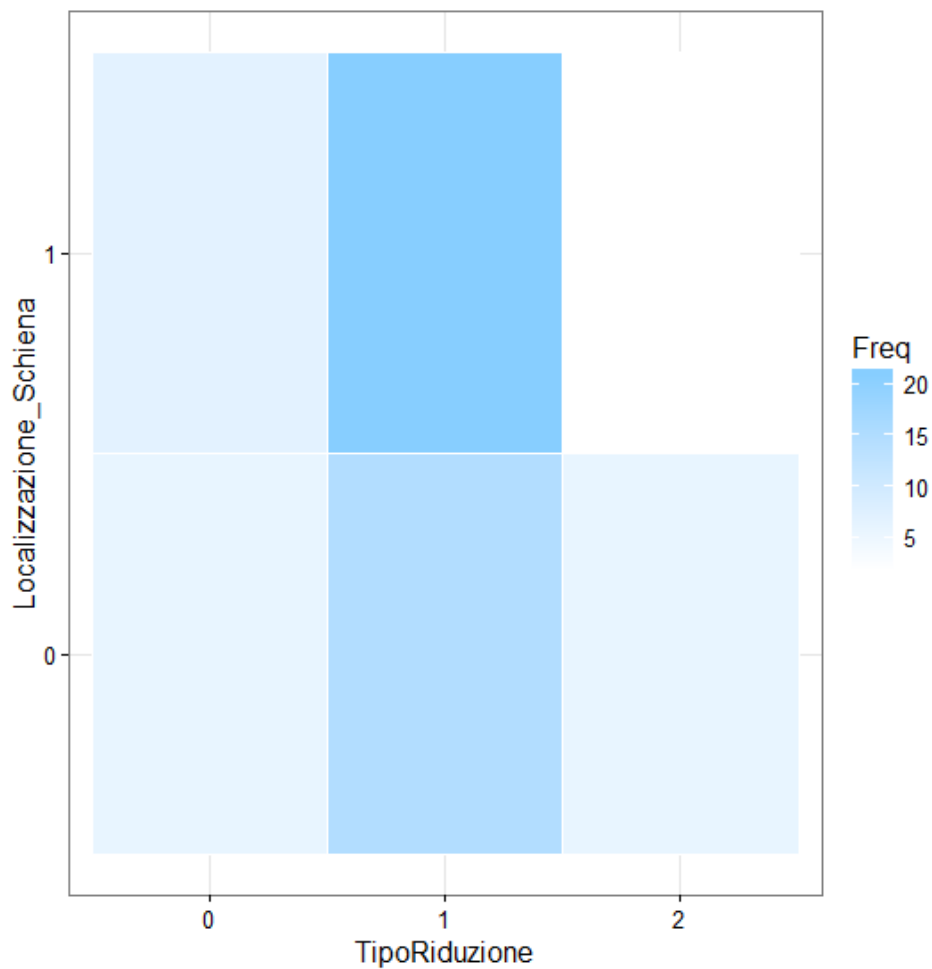
data: TipoRiduzione and Localizzazione_ArtiInferiori
X-squared = 1.524, df = 2, p-value = 0.4667

Fisher's Exact Test for Count Data

data: TipoRiduzione and Localizzazione_ArtiInferiori
p-value = 0.4722
alternative hypothesis: two.sided

```

In questo caso le intensità più alte di colore legate alla frequenza riguardano la prima riga, questo perché nel campione di pazienti la localizzazione del dolore negli arti inferiori è molto frequente, tuttavia, in proporzione i gruppi risultano avere analoga distribuzione per ciò che riguarda le modalità di riduzione del dolore.



```

# Pearson's Chi-squared test for independence
Pearson's Chi-squared test

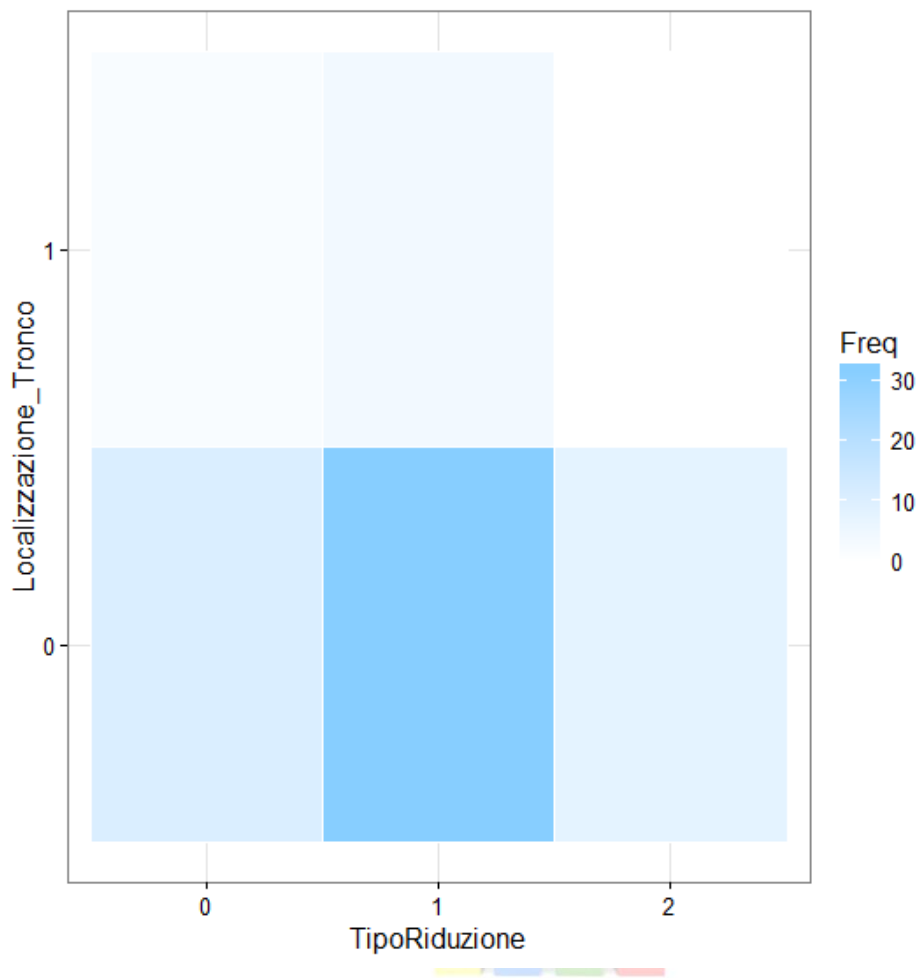
data:  TipoRiduzione and Localizzazione_Schiena
X-squared = 2.9271, df = 2, p-value = 0.2314

# Fisher's Exact Test for Count Data
Fisher's Exact Test for Count Data

data:  TipoRiduzione and Localizzazione_Schiena
p-value = 0.2552
alternative hypothesis: two.sided

```

Accettiamo, anche in questo caso l'ipotesi nulla, di identica distribuzione nei due gruppi legati alla localizzazione del dolore nella schiena piuttosto che altrove considerando le modalità di TipoRiduzione.



Pearson's Chi-squared test

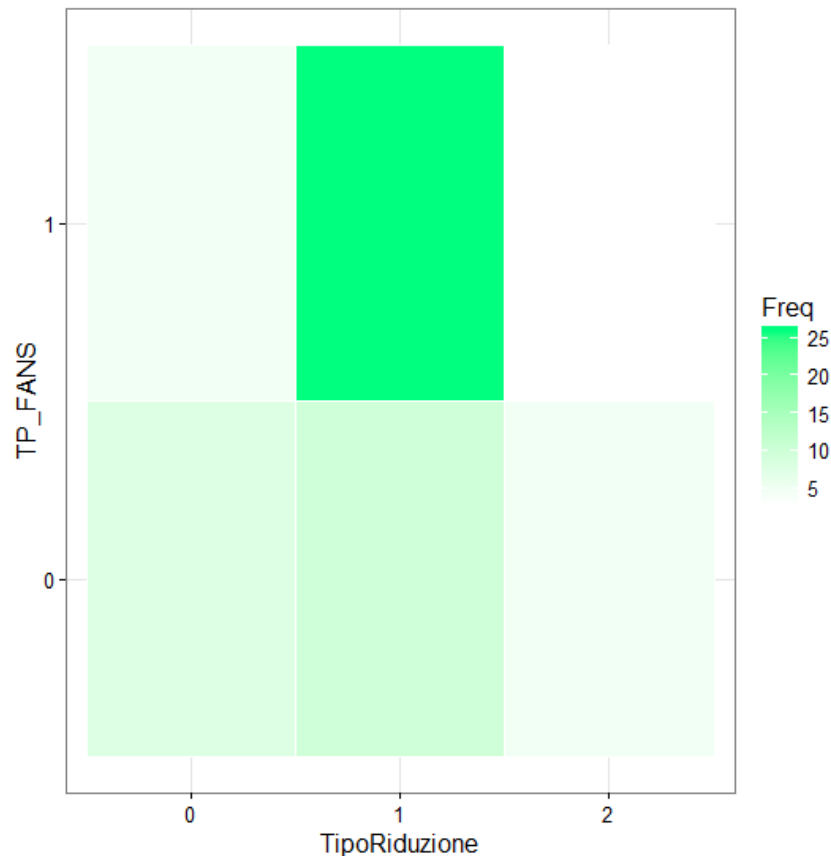
```
data: TipoRiduzione and Localizzazione_Tronco
X-squared = 1.28, df = 2, p-value = 0.5273
```

Fisher's Exact Test for Count Data

```
data: TipoRiduzione and Localizzazione_Tronco
p-value = 0.6961
alternative hypothesis: two.sided
```

La tipologia di riduzione del dolore espressa nelle modalità 0, 1, 2 per i nostri pazienti, non varia se la localizzazione del dolore è nel tronco o in altre parti del corpo.

Passiamo ora ad analizzare se le modalità con cui si manifesta la riduzione del dolore abbiamo in qualche modo una relazione distribuzionale con il tipo di farmaco utilizzato nella terapia precedente.



Analysis and Statistical Models

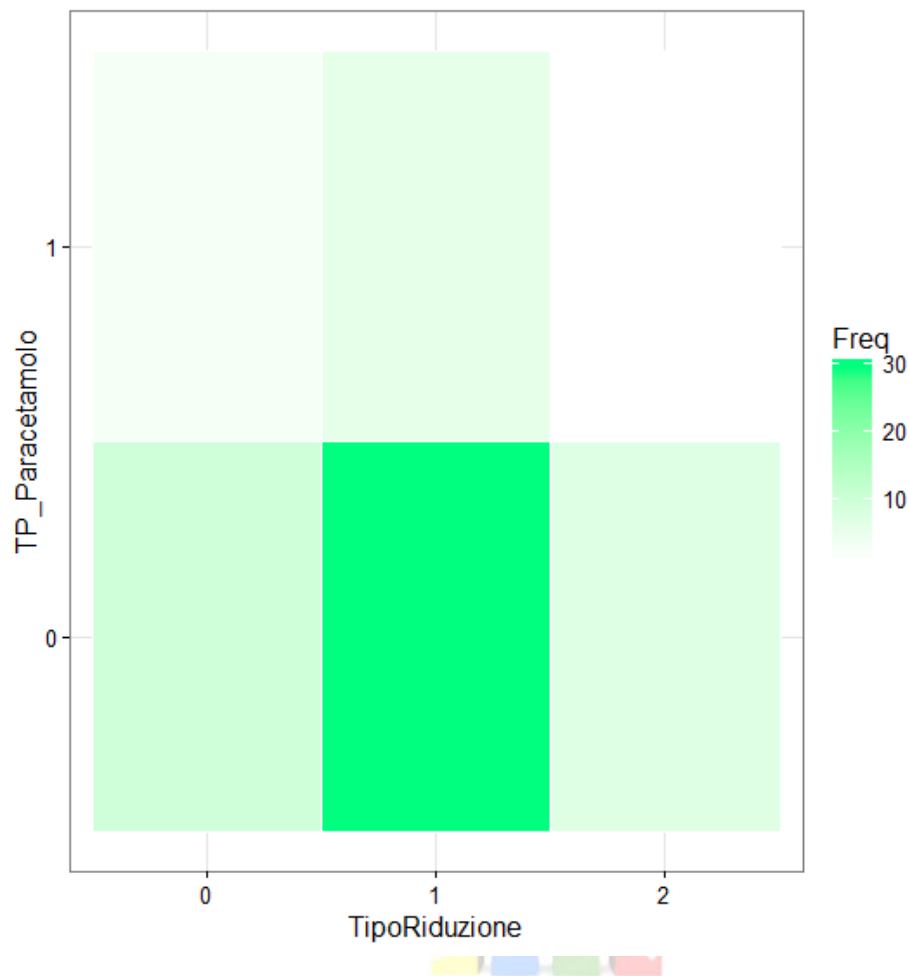
Pearson's Chi-squared test

```
data: TipoRiduzione and TP_FANS  
X-squared = 6.4197, df = 2, p-value = 0.04036
```

Fisher's Exact Test for Count Data

```
data: TipoRiduzione and TP_FANS  
p-value = 0.03995  
alternative hypothesis: two.sided
```

In questo caso, il primo riscontro sembra positivo e la proporzione delle modalità di riduzione tra i pazienti che hanno utilizzato nella terapia i FANS risulta essere diversa dalla distribuzione per i pazienti che hanno utilizzato altri farmaci.



```

Pearson's Chi-squared test

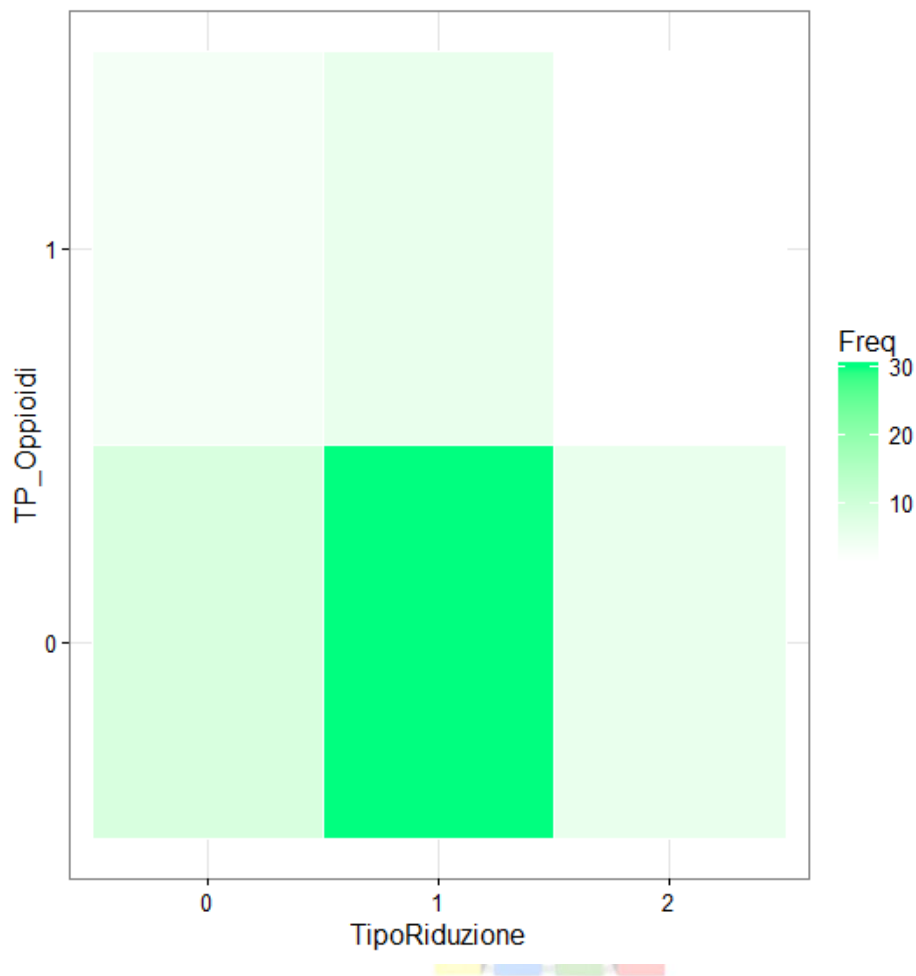
data: TipoRiduzione and TP_Paracetamolo
X-squared = 0.435, df = 2, p-value = 0.8045

Fisher's Exact Test for Count Data

data: TipoRiduzione and TP_Paracetamolo
p-value = 0.8794
alternative hypothesis: two.sided

```

L'utilizzo del paracetamolo non sembra invece essere un indicatore, o avere un effetto diversificante per la proporzione della riduzione del dolore tra i pazienti e con un p-value di 0.8045 accettiamo l'ipotesi nulla.



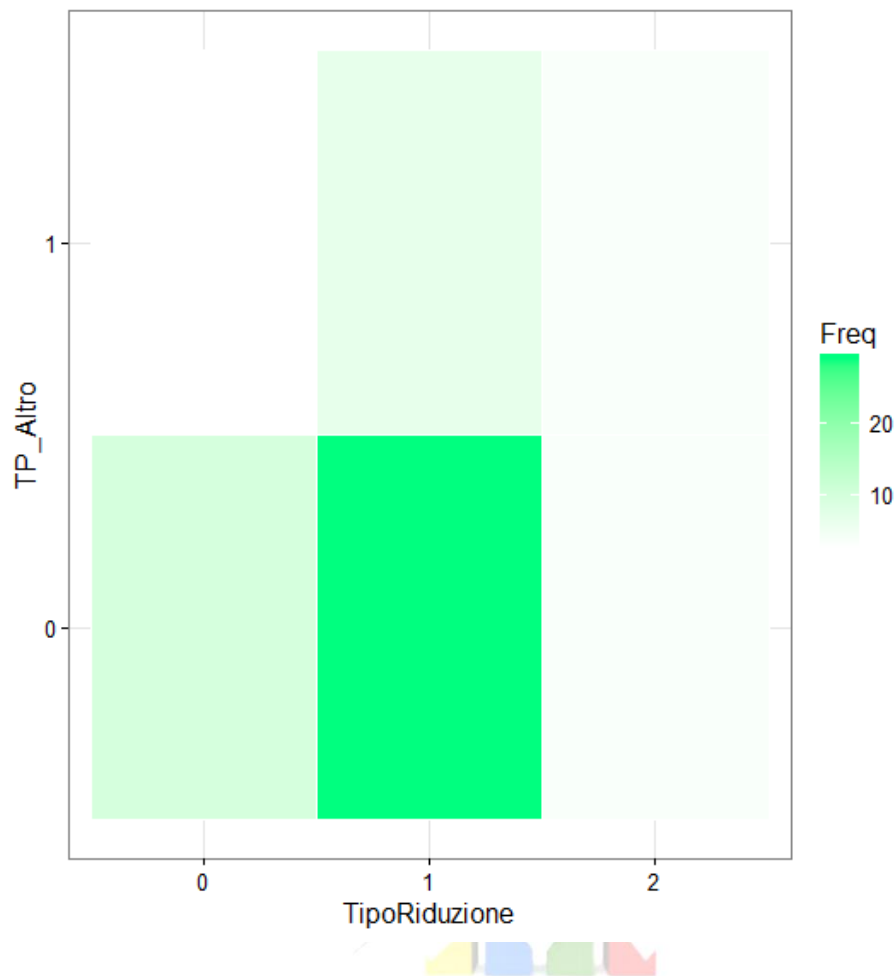
Pearson's Chi-squared test

data: TipoRiduzione and TP_Oppioidi
X-squared = 1.2301, df = 2, p-value = 0.5406

Fisher's Exact Test for Count Data

data: TipoRiduzione and TP_Oppioidi
p-value = 0.5636
alternative hypothesis: two.sided

Come già visto precedentemente l'utilizzo di oppioidi è quasi assente nel nostro campione ed in più non comporta una diversa distribuzione delle modalità osservate per la variabile TipoRiduzione.



Pearson's Chi-squared test

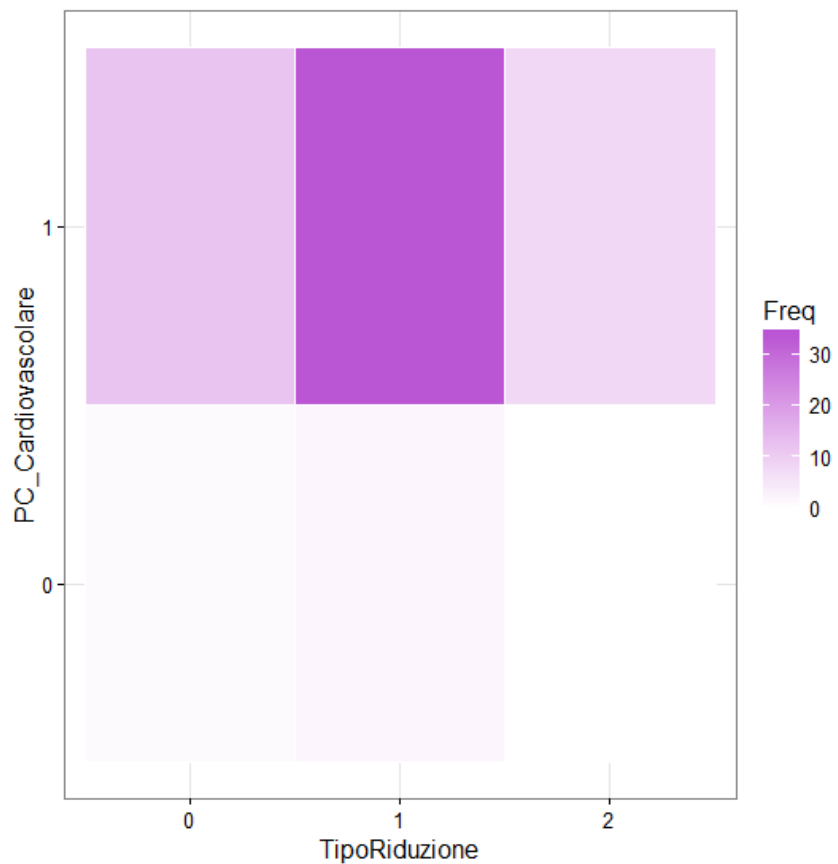
```
data: TipoRiduzione and TP_Altro
X-squared = 3.3182, df = 2, p-value = 0.1903
```

Fisher's Exact Test for Count Data

```
data: TipoRiduzione and TP_Altro
p-value = 0.219
alternative hypothesis: two.sided
```

All'aumentare del valore della funzione χ^2 aumenta il grado di dipendenza tra le variabili e decresce il valore del p-value, questa riduzione, però, non è ancora sufficiente per rifiutare l'ipotesi nulla.

È opportuno osservare anche le relazioni con le tipologie di patologie concomitanti dei pazienti (cardiovascolare, respiratoria, endocrinologia, neurologica e altro).



Analisi statistica

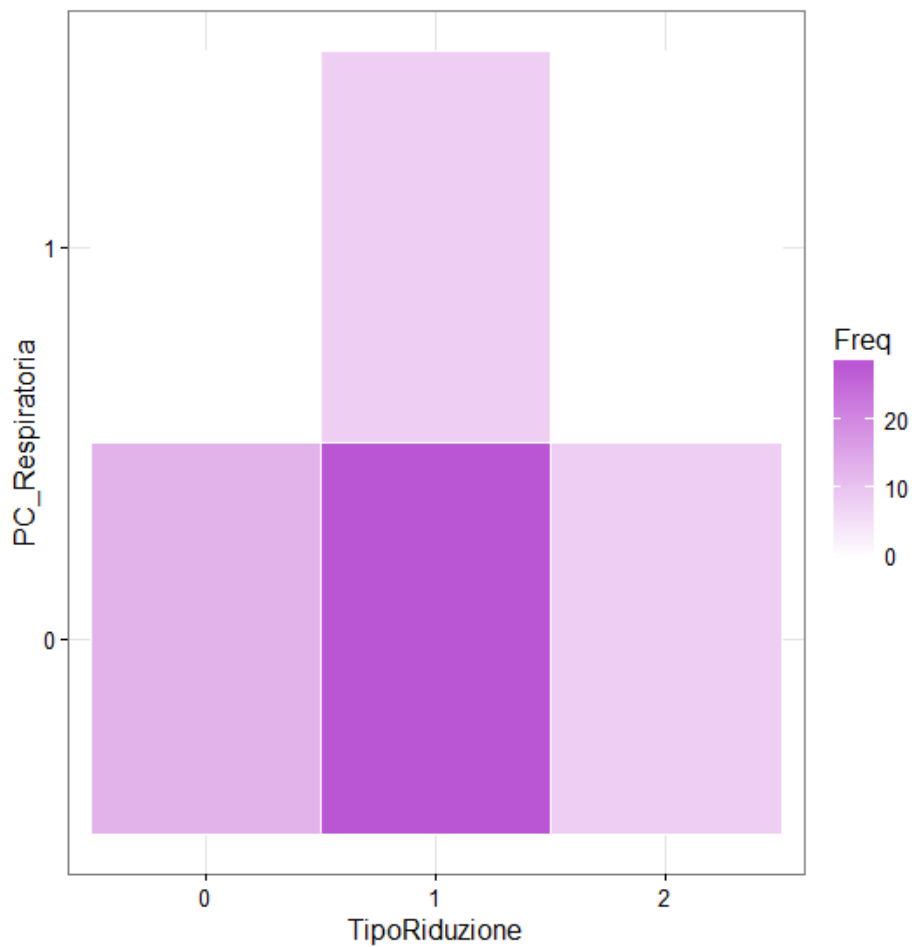
Pearson's Chi-squared test

data: TipoRiduzione and PC_Cardiovascolare
X-squared = 0.6045, df = 2, p-value = 0.7392

Fisher's Exact Test for Count Data

data: TipoRiduzione and PC_Cardiovascolare
p-value = 1
alternative hypothesis: two.sided

La quasi totalità del nostro campione di pazienti presenta un valore per la variabile dicotomica PC_Cardiovascolare pari a 1, ovvero presenza della patologia concomitante, nonostante l'elevata differenza campionaria per la patologia cardiovascolare in proporzione le modalità per la variabile riduzione del dolore non risultano significativamente differenti.



Analysis and Statistical Models

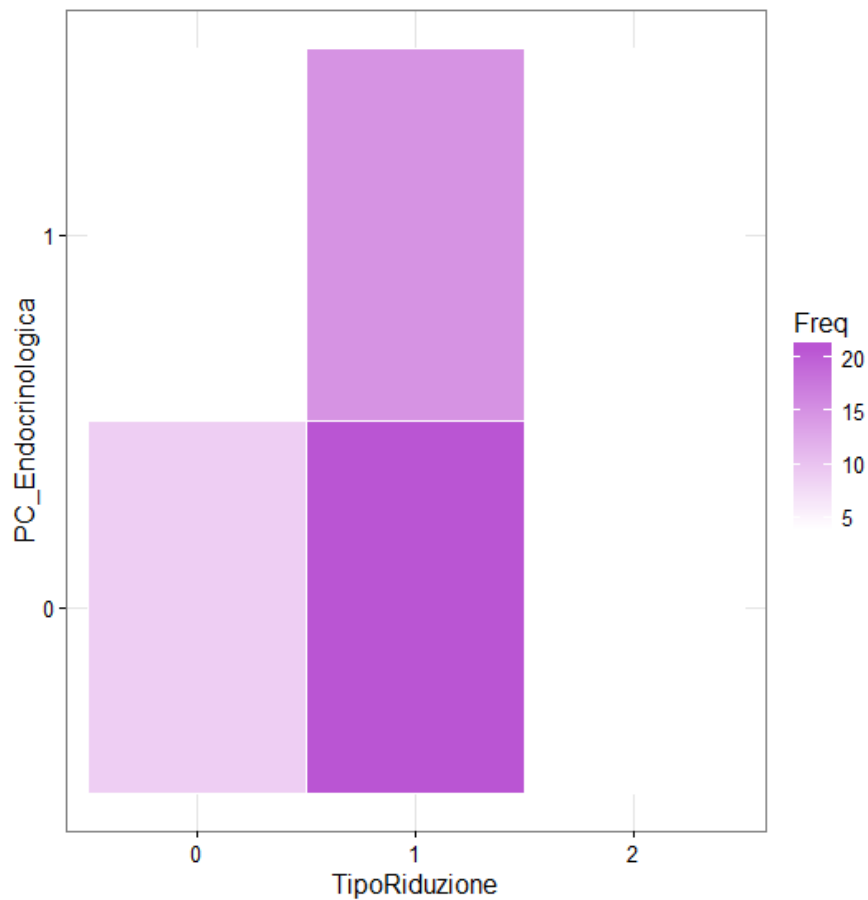
Pearson's Chi-squared test

```
data: TipoRiduzione and PC_Respiratoria  
X-squared = 5.4286, df = 2, p-value = 0.06625
```

Fisher's Exact Test for Count Data

```
data: TipoRiduzione and PC_Respiratoria  
p-value = 0.06666  
alternative hypothesis: two.sided
```

Sebbene il p-value non sembrerebbe essere elevato, assumendo un livello di confidenza del 95% siamo portati ad accettare l'ipotesi nulla.



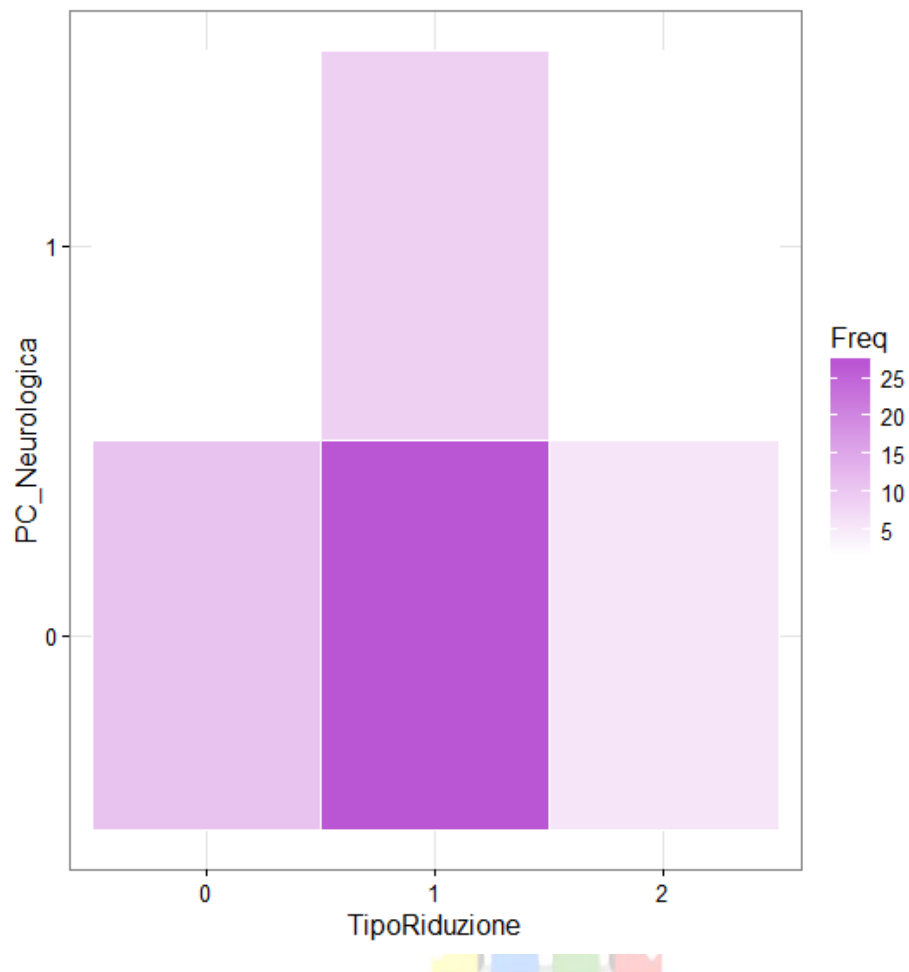
Pearson's Chi-squared test

```
data: TipoRiduzione and PC_Endocrinologica
X-squared = 0.8312, df = 2, p-value = 0.6599
```

Fisher's Exact Test for Count Data

```
data: TipoRiduzione and PC_Endocrinologica
p-value = 0.7362
alternative hypothesis: two.sided
```

Accettiamo l'ipotesi nulla di identica distribuzione fra i due gruppi di pazienti ovvero coloro che soffrono di patologie endocrinologiche e coloro che non ne sono affetti per la tipologia di riduzione del dolore.



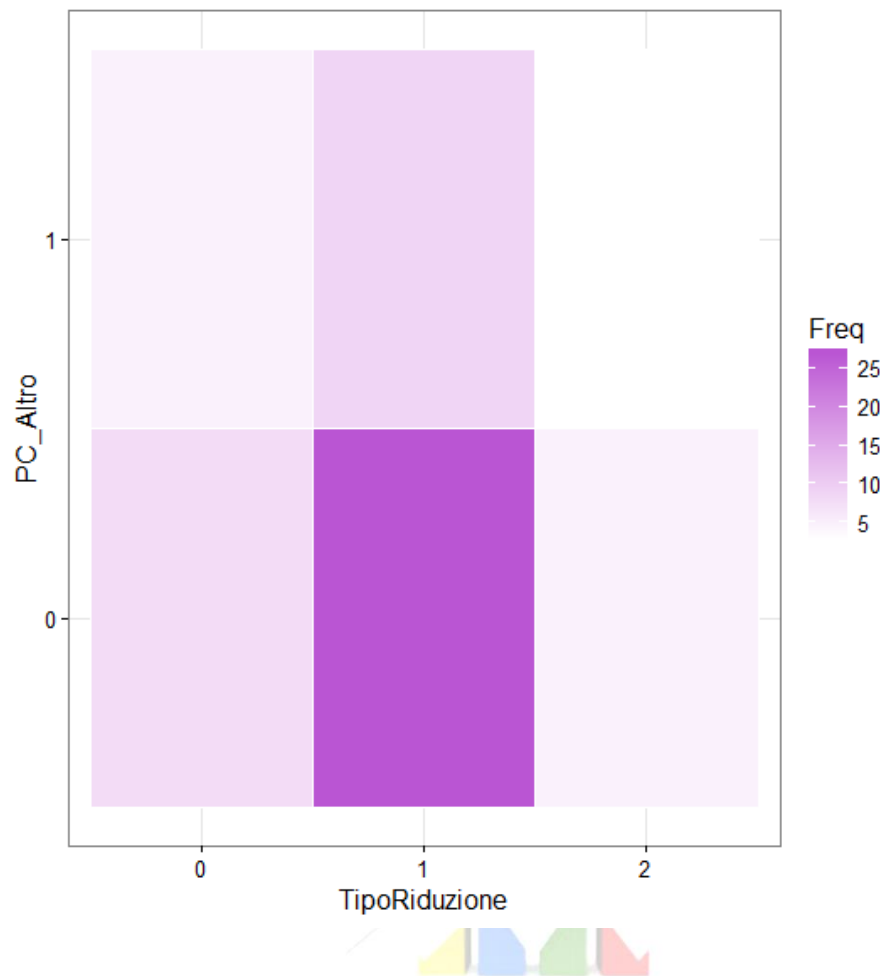
Pearson's Chi-squared test

```
data: TipoRiduzione and PC_Neurologica
X-squared = 0.527, df = 2, p-value = 0.7684
```

Fisher's Exact Test for Count Data

```
data: TipoRiduzione and PC_Neurologica
p-value = 0.813
alternative hypothesis: two.sided
```

Un p-value di 0.7684 corretto a 0.813 ci impone di accettare anche in questo caso l'ipotesi nulla affermando quindi che la presenza o meno di patologie neurologiche non sia oggetto di distinzione tra le modalità di riduzione del dolore.



Pearson's Chi-squared test

```
data: TipoRiduzione and PC_Altero
X-squared = 1.0889, df = 2, p-value = 0.5802
```

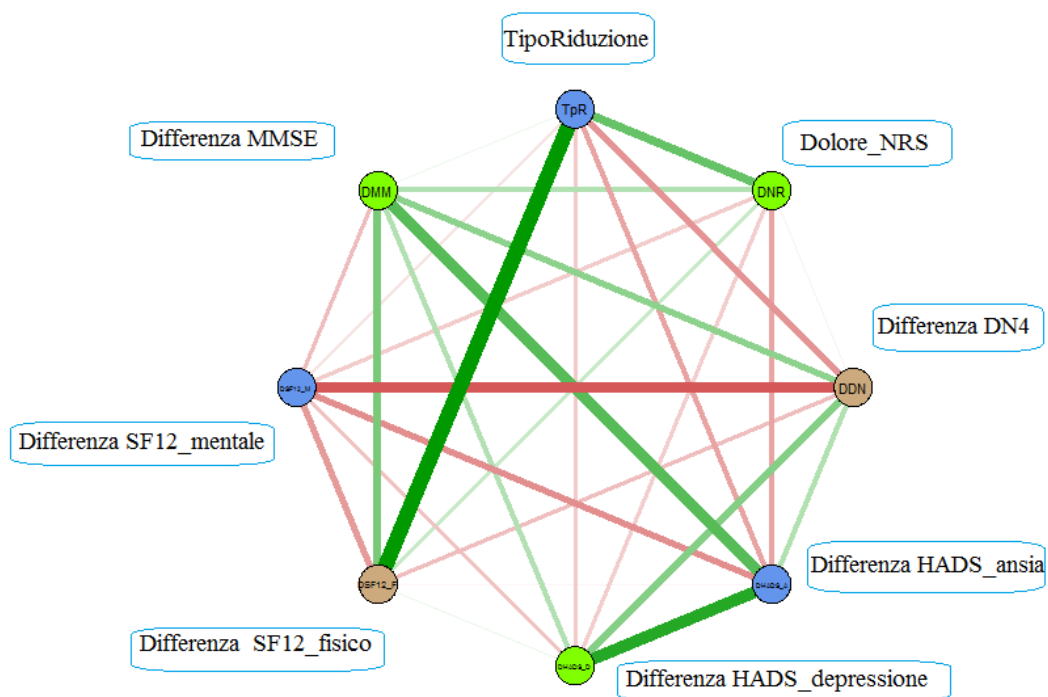
Fisher's Exact Test for Count Data

```
data: TipoRiduzione and PC_Altero
p-value = 0.5834
alternative hypothesis: two.sided
```

Il p-value, anche dopo la correzione, assume un valore elevato, 0.5834, per cui accettiamo l'ipotesi nulla di identica distribuzione.

Calcoliamo ora la matrice di correlazione tra alcune variabili quantitative come le differenze assolute fatte registrare dai pazienti nell'intervallo di tempo per le variabili oggetto dei questionari medici, DN4, SF12, HADS e MMSE ed il TipoRiduzione, ed estrapoliamo un grafico attraverso la library(qgraph) di R che ci consente di valutare le relazioni tra più variabili del tipo “tutto con tutto”. Lo spessore delle linee indica la forza della relazione mentre il colore indica il verso della correlazione (rosso se negativa e verde se positiva).

Utilizzando il coefficiente rho di Spearman è possibile valutare la correlazione tra le variabili discrete e a poche modalità, anche se comporta una perdita di informazioni per le variabili distribuite su scala continua.



	TipoRiduzione	DoloreNRS_T0	DiffDN4	DiffHADS_A	DiffHADS_D	DiffSF12_F	DiffSF12_M	DiffMMSE
TipoRiduzione	1.00000000	0.32726217	-0.22899801	-0.19704540	-0.11406234	0.54720406	-0.05967786	0.03889581
DoloreNRS_T0	0.32726217	1.00000000	-0.02778321	-0.19774904	-0.10664379	0.11936323	-0.11107191	0.16788450
DiffDN4	-0.22899801	-0.02778321	1.00000000	0.16640473	0.26204123	-0.14083280	-0.35990094	0.24773160
DiffHADS_A	-0.19704540	-0.19774904	0.16640473	1.00000000	0.46788606	-0.02103118	-0.24272803	0.35973918
DiffHADS_D	-0.11406234	-0.10664379	0.26204123	0.46788606	1.00000000	0.04450426	-0.13027161	0.16414366
DiffSF12_F	0.54720406	0.11936323	-0.14083280	-0.02103118	0.04450426	1.00000000	-0.21539327	0.28860785
DiffSF12_M	-0.05967786	-0.11107191	-0.35990094	-0.24272803	-0.13027161	-0.21539327	1.00000000	-0.14289008
DiffMMSE	0.03889581	0.16788450	0.24773160	0.35973918	0.16414366	0.28860785	-0.14289008	1.00000000

2. Test

Il protocollo di azione prevede come Endpoint secondario la valutazione delle variazioni che le variabili DN4, SF12, HADS e MMSE fanno registrare tra la visita basale in T0, la visita finale in T45 e la visita di follow-up in T90.

Le differenze tra i valori basali e i valori dopo il trattamento con Tapentadolo sono stati valutati mediante l'utilizzo del test non parametrico di Friedman e il Test di Wilcoxon

	T0	T45	T90
Variabile	Rango Medio	Rango Medio	Rango Medio
DN4	2,9	1,93	1,16
HADS_A	2,79	1,77	1,44
HADS_D	2,8	1,77	1,43
SF12_F	1	2,23	2,77
SF12_M	1,35	2,21	2,44
MMSE	1,58	2,11	2,32

	T0	T7	T15	T45	T90
Variabile	Rango Medio	Rango Medio	Rango Medio	Rango Medio	Rango Medio
NRS	4,98	3,78	2,9	1,74	1,6

Variabile	Chi-quadrato	P-Value
DN4	87,989	<0,0001
HADS_A	68,359	<0,0001
HADS_D	69,278	<0,0001
SF12_F	88,96	<0,0001
SF12_M	36,12	<0,0001
MMSE	35,348	<0,0001
NRS	177,139	<0,0001

Tabella 2.1 Tabella riassuntiva Test di Friedman

Possiamo affermare che vi è una significativa differenza tra i ranghi medi dei relativi gruppi, perciò dobbiamo rifiutare l'ipotesi in cui le distribuzioni sono identiche.

Successivamente è stato effettuato il test di Wilcoxon per confronti multipli.

	Ranghi Positivi	Ranghi Negativi	Valori Pari Merito	Z	P-Value
DN4(T45)-DN4(T0)	1	51	5	-6,088	<0,0001
DN4(T90)-DN4(T45)	0	39	13	-5,657	<0,0001
HADS_A(T45)-HADS_A(T0)	1	43	13	-5,363	<0,0001
HADS_A(T90)-HADS_A(T45)	3	19	30	-2,973	0,00295
HADS_D(T45)-HADS_D(T0)	3	44	10	-5,54	<0,0001
HADS_D(T90)-HADS_D(T45)	2	17	33	-3,002	0,002682
SF12_F(T45)-SF12_F(T0)	36	8	8	-6,567	<0,0001
SF12_F(T90)-SF12_F(T45)	44	13	8	-4,567	0,000007
SF12_M(T45)-SF12_M(T0)	44	13	0	-3,985	0,000068
SF12_M(T90)-SF12_M(T45)	28	16	8	-2,253	0,024287
MMSE(T45)-MMSE(T0)	21	2	34	-3,484	0,000495
MMSE(T90)-MMSE(T45)	8	0	44	-2,636	0,008386

Tabella 2.2 Tabella riassuntiva Test di Wilcoxon

Nel caso di confronti multipli non parametrici vi sono delle procedure che hanno l'intento di analizzare e correggere gli eventuali risultati. La logica è che se vengono eseguiti molti test sui medesimi dati, come accade nel caso dei confronti multipli, l'errore a priori di ogni singolo test è 0.05 ma complessivamente l'errore cresce in proporzione al numero di test effettuati. Il metodo di Bonferroni dimostra mediante una disuguaglianza che, utilizzando un diverso livello pari ad α diviso per il numero di test si ha la garanzia di ottenere un errore complessivo che ha come limite superiore 0.05. Nel nostro caso i confronti per ogni variabile sono due perciò il nostro livello di significatività sarà da rapportare per il numero di confronti. Per essere significativo il nostro test dovrà essere quindi inferiore ad un α dimezzato:

$$\alpha_{adjusted} = \frac{\alpha}{2} = \frac{0.05}{2} = 0.025$$

Nonostante la correzione di Bonferroni, considerando le comparazioni multipli, possiamo affermare, comunque, che tutte le differenze risultano essere significative.

3. Regressione con tecniche GEE

Essendo in presenza di alcune variabili registrate in più epoche passiamo ad un'analisi di tipo G.E.E. che tiene conto dell'evolversi del tempo. L'analisi è stata effettuata attraverso il pacchetto *multgee* e l'utilizzo della funzione *ordLORgee* per lo studio di una variabile risposta multinomiale ordinale. In questo modello utilizzeremo come variabile risposta Dolore_NRS, variabile quantitativa ordinale a nove livelli, ovvero il dolore carico/movimento percepito dal paziente durante i vari istanti di tempo, avranno il ruolo di predittori le variabili:

- Eta
Variabile quantitativa discreta con valori compresi tra 80 e 93;
- Sesso
Variabile qualitativa con realizzazione M e F;
- Dose
La dose di Tapentadolo prescritto ai pazienti nei vari istanti di tempo;
- DN4
Variabile quantitativa discreta che indica il valore del questionario DN4 registrato nei vari istanti di tempo;
- HADS_ansia
Variabile quantitativa discreta che indica il valore del questionario HADS sotto l'aspetto ansia registrato nei vari istanti di tempo;
- HADS_depressione
Variabile quantitativa discreta che indica il valore del questionario HADS sotto l'aspetto depressione registrato nei vari istanti di tempo;
- SF12_fisico
Variabile quantitativa continua che indica il valore del questionario SF12 sotto l'aspetto fisico registrato nei vari istanti di tempo;
- SF12_mentale
Variabile quantitativa continua che indica il valore del questionario SF12 sotto l'aspetto mentale registrato nei vari istanti di tempo;

- MMSE
Variabile quantitativa continua che indica il valore del questionario MMSE registrato nei vari istanti di tempo;
- EfficaciaTP
Variabile quantitativa discreta che tiene conto dell'efficacia della terapia usata fino al momento dell'osservazione, perciò in 0 indicherà l'efficacia della terapia precedente al trattamento;
- Giorni
Variabile distintiva per le tecniche a misura ripetuta che assume valori 0,45 e 90;
- Patologia_
Gruppo di 4 variabili dicotomiche con valori 0 e 1 per l'assenza o la presenza di patologia iniziale come: Lombalgia, Lombosciatalgia, Artrosi o Artrite e Dolori vari, invariante nel tempo;
- TipoDolore
Gruppo di 4 variabili dicotomiche con valori 0 e 1 per l'assenza o la presenza di una tipologia di dolore come: Neuropatico, Nocicettivo, Misto o Infiammatorio, invariante nel tempo;
- Localizzazione
Gruppo di 4 variabili dicotomiche con valori 0 e 1 per l'assenza o la presenza di dolore localizzato in alcune parti del corpo: Arti inferiori, Arti superiori, Schiena o Tronco, invariante nel tempo;
- TP
Gruppo di 4 variabili dicotomiche con valori 1 e 0 per l'assunzione o no di alcuni farmaci come terapia precedente come: FANS, Paracetamolo, Oppioidi o Altro, invariante nel tempo;
- PC
Gruppo di 5 variabili dicotomiche con valori 0 e 1 per l'assenza o la presenza di una patologia concomitante come: Cardiovascolare, Respiratoria, Endocrinologica, Neurologia e Altro, invariante nel tempo;

La variabile ID, finora inutilizzata inizia ad avere un ruolo nell'applicazione, poiché serve ad individuare i diversi pazienti e dà l'informazione al software per la gestione delle altre variabili intese come osservazioni ripetute per lo stesso individuo.

La procedura utilizzata per la ricerca dei modelli è una procedura *stepwise* modificata: in questo lavoro si partirà con il modello full come prevede l'approccio *backward elimination* ma si darà la possibilità alle variabili di essere riutilizzate ed entrare a far parte dei modelli anche dopo altre variazioni. Successivamente tra i modelli candidati ad essere il "miglior modello" viene effettuato il test di Wald attraverso la funzione `waldts()`, essa fornisce un test di idoneità tra due modelli GEE nidificati e cioè ottenibili l'uno dall'altro.

Essendo le tecniche GEE applicabile ai modelli lineari generalizzati vi è l'ausilio di una funzione link, ed in questo caso è stata scelta, perché più appropriata una funzione link Cumulative logit, per cui il modello marginale può essere scritto come

$$\text{logit} [P(Y_t \leq j | \mathbf{x})] = \beta_j + \gamma' \mathbf{x}$$

Questo modello corrisponde alla regressione parallela, che è anche chiamato modello proporzionale delle probabilità, in cui esiste una diversa intercetta ma pendenze comuni tra le categorie della variabile risposta.

I vari β_j che vedremo nei modelli sono crescenti in j dato che $[P(Y_t \leq j | \mathbf{x})]$ cresce in j , fissato \mathbf{x} e il logit è una funzione crescente di tale probabilità.

Di seguito saranno presentati solo i modelli che sono risultati tra i più accettabili.

FIT9

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta01	-19.50333	2.99181	-6.5189	< 2e-16 ***
beta02	-17.14654	2.82023	-6.0798	< 2e-16 ***
beta03	-15.49058	2.82255	-5.4882	< 2e-16 ***
beta04	-14.51311	2.79045	-5.2010	< 2e-16 ***
beta05	-13.43309	2.82712	-4.7515	< 2e-16 ***
beta06	-10.67979	2.62490	-4.0686	5e-05 ***
beta07	-7.89274	2.49387	-3.1649	0.00155 **
beta08	-6.21483	2.46659	-2.5196	0.01175 *
factor(Giorni) 45	6.17527	1.16775	5.2882	< 2e-16 ***
factor(Giorni) 90	5.75477	1.28358	4.4834	1e-05 ***
DN4	-0.19142	0.16003	-1.1962	0.23163
HADS_ansia	0.08937	0.07688	1.1624	0.24508
SF12_fisico	0.18477	0.04148	4.4541	1e-05 ***
SF12_mentale	0.02983	0.03256	0.9162	0.35955
TP_FANS	0.68973	0.39769	1.7343	0.08286 .
TP_Paracetamolo	-0.83559	0.48163	-1.7349	0.08276 .
TP_Oppiodi	1.65283	0.58995	2.8016	0.00508 **
Patologia_Lombosciatalgia	-1.36579	0.93399	-1.4623	0.14365
Patologia_Artrosi_o_Artrite	-0.78708	0.42164	-1.8667	0.06194 .
TipoDolore_Neuropatico	1.08998	0.57523	1.8949	0.05811 .
TipoDolore_Misto	0.61616	0.51924	1.1866	0.23537
TipoDolore_Infiammatorio	3.00185	0.83431	3.5980	0.00032 ***
Localizzazione_ArtiSuperiori	1.21148	0.42774	2.8323	0.00462 **
Localizzazione_ArtiInferiori	0.83785	0.54617	1.5340	0.12502
Localizzazione_Tronco	1.26634	0.61031	2.0749	0.03799 *
PC_Cardiovascolare	1.11958	0.56720	1.9739	0.04840 *
PC_Respiratoria	1.11184	0.65428	1.6993	0.08926 .

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Analysis and Statistical Models

Modello caratterizzato dalle variabili DN4, HADS_ansia, SF12_fisico, SF12_mentale, TP_FANS, TP_Paracetamolo, TP_Oppiodi, Patologia_Lombosciatalgia, Patologia_Artrosi_o_Artrite, TipoDolore_Neuropatico, TipoDolore_Misto, TipoDolore_Infiammatorio, PC_Cardiovascolare, PC_Respiratoria, Localizzazione_ArtiSuperiori, Localizzazione_ArtiInferiori, Localizzazione_Tronco. Nella prima colonna possiamo osservare i valori dei coefficienti stimati dal modello mentre l'ultima colonna è indicativa della significatività di ciascun coefficiente.

FIT12

```

Coefficients:
                Estimate      san.se      san.z Pr(>|san.z|)
beta01          -17.08877      2.22938    -7.6653    < 2e-16 ***
beta02          -14.76157      2.05597    -7.1798    < 2e-16 ***
beta03          -13.16736      2.01158    -6.5458    < 2e-16 ***
beta04          -12.21944      1.98522    -6.1552    < 2e-16 ***
beta05          -11.16125      1.88567    -5.9190    < 2e-16 ***
beta06           -8.42542      1.66423    -5.0626    < 2e-16 ***
beta07           -5.68518      1.47391    -3.8572    0.00011 ***
beta08           -4.02549      1.45040    -2.7754    0.00551 **
factor(Giorni)45      6.26353      1.16420     5.3801    < 2e-16 ***
factor(Giorni)90      5.93754      1.26176     4.7058    < 2e-16 ***
DN4                -0.16322      0.14942    -1.0923    0.27468
SF12_fisico         0.17005      0.03851     4.4157    1e-05 ***
TP_FANS             0.78753      0.38737     2.0330    0.04205 *
TP_Paracetamolo     -0.68639      0.45994    -1.4924    0.13560
TP_Oppioidi         1.86794      0.60286     3.0985    0.00195 **
Patologia_Lombosciatalgia -1.12489      0.97842    -1.1497    0.25027
Patologia_Artrosi_o_Artrite -0.80466      0.43431    -1.8527    0.06392 .
TipoDolore_Neuropatico 1.09864      0.53880     2.0391    0.04144 *
TipoDolore_Infiammatorio 2.66556      0.94102     2.8326    0.00462 **
Localizzazione_ArtiSuperiori 1.13128      0.41497     2.7262    0.00641 **
Localizzazione_ArtiInferiori 0.84400      0.54884     1.5378    0.12410
Localizzazione_Tronco 1.32242      0.50847     2.6008    0.00930 **
PC_Cardiovascolare  1.10444      0.58772     1.8792    0.06022 .
PC_Respiratoria     1.15544      0.69174     1.6703    0.09485 .
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

Come possiamo vedere la differenza tra i due modelli è l'assenza in quest'ultimo della variabile SF12_mentale, HADS_ansia e TipoDolore_Misto. Procediamo con l'analisi del Wald test per la scelta del modello tra i due presentati finora.

```

> waldts(fit9,fit12)
Goodness of Fit based on the Wald test

Model under H_0: Dolore_NRS ~ factor(Giorni) + DN4 + SF12_fisico + TP_FANS + TP_Paracetamolo +
  TP_Oppioidi + Patologia_Lombosciatalgia + Patologia_Artrosi_o_Artrite +
  TipoDolore_Neuropatico + TipoDolore_Infiammatorio + Localizzazione_ArtiSuperiori +
  Localizzazione_ArtiInferiori + Localizzazione_Tronco + PC_Cardiovascolare +
  PC_Respiratoria
Model under H_1: Dolore_NRS ~ factor(Giorni) + DN4 + HADS_ansia + SF12_fisico +
  SF12_mentale + TP_FANS + TP_Paracetamolo + TP_Oppioidi +
  Patologia_Lombosciatalgia + Patologia_Artrosi_o_Artrite +
  TipoDolore_Neuropatico + TipoDolore_Misto + TipoDolore_Infiammatorio +
  Localizzazione_ArtiSuperiori + Localizzazione_ArtiInferiori +
  Localizzazione_Tronco + PC_Cardiovascolare + PC_Respiratoria

Wald Statistic=2.5286, df=3, p-value=0.4702

```

L'ipotesi nulla è formalizzata in modo da descrivere il modello più parsimonioso, ovvero con meno parametri. La statistica di Wald ci invita ad accettare l'ipotesi nulla con un p-value pari a 0.4702. Tra i due modelli viene quindi scelto il modello FIT12.

FIT19

```

Coefficients:
              Estimate      san.se      san.z Pr(>|san.z|)
beta01         -14.91694      1.57556    -9.4677    < 2e-16 ***
beta02         -12.75497      1.48736    -8.5756    < 2e-16 ***
beta03         -11.32071      1.36118    -8.3168    < 2e-16 ***
beta04         -10.39936      1.43421    -7.2509    < 2e-16 ***
beta05          -9.32766      1.26544    -7.3711    < 2e-16 ***
beta06          -6.73689      1.04781    -6.4295    < 2e-16 ***
beta07          -4.08475      0.97239    -4.2008     3e-05 ***
beta08          -2.47690      1.00993    -2.4526     0.01418 *
factor(Giorni) 45           6.25009      1.00303     6.2312    < 2e-16 ***
factor(Giorni) 90           6.07872      1.07350     5.6626    < 2e-16 ***
SF12_fisico           0.16498      0.03612     4.5677    < 2e-16 ***
TP_Paracetamolo      -0.71676      0.50335    -1.4240     0.15445
TP_Oppiodidi         1.04837      0.59402     1.7649     0.07758 .
Patologia_Artrosi_o_Artrite -0.62658      0.42648    -1.4692     0.14178
TipoDolore_Infiammatorio  2.49408      0.66157     3.7699     0.00016 ***
Localizzazione_ArtiSuperiori  0.95511      0.41917     2.2786     0.02269 *
Localizzazione_Tronco    1.15925      0.53240     2.1774     0.02945 *
PC_Respiratoria       1.40807      0.79922     1.7618     0.07810 .
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

La differenza con il modello finora definito migliore è che in FIT19 non sono presenti le variabili Patologia_Lombosciatalgia, DN4, Localizzazione_ArtiInferiori, TipoDolore_Neuropatico, TP_FANS, PC_Cardiovascolare il modello più parsimonioso quindi risulta ora essere questo, perciò nel test di Wald che seguirà sarà FIT19 ad essere il modello sotto H_0 .

```

> waldts(fit12,fit19)
Goodness of Fit based on the Wald test

Model under H_0: Dolore_NRS ~ factor(Giorni) + SF12_fisico + TP_Paracetamolo +
  TP_Oppiodidi + Patologia_Artrosi_o_Artrite + TipoDolore_Infiammatorio +
  Localizzazione_ArtiSuperiori + Localizzazione_Tronco + PC_Respiratoria
Model under H_1: Dolore_NRS ~ factor(Giorni) + DN4 + SF12_fisico + TP_FANS + TP_Paracetamolo +
  TP_Oppiodidi + Patologia_Lombosciatalgia + Patologia_Artrosi_o_Artrite +
  TipoDolore_Neuropatico + TipoDolore_Infiammatorio + Localizzazione_ArtiSuperiori +
  Localizzazione_ArtiInferiori + Localizzazione_Tronco + PC_Cardiovascolare +
  PC_Respiratoria

Wald Statistic=14.3804, df=6, p-value=0.0257

```

Il criterio da seguire nella scelta tra due modelli, non vi è solo il criterio della parsimonia, ma bisogna comunque tenere presente l'adattamento ai dati e alle volte, come capita in questo caso, bisogna accettare un modello meno parsimonioso, infatti la scelta suggerita

dal Wald test con un p-value di 0.0257 è di rifiutare l'ipotesi nulla, mantenendo ancora FIT12 come il nostro modello "migliore".

FIT20

```

Coefficients:
              Estimate      san.se    san.z Pr(>|san.z|)
beta01         -14.73887      1.52983  -9.6343    < 2e-16 ***
beta02         -12.60314      1.44865  -8.6999    < 2e-16 ***
beta03         -11.21834      1.35072  -8.3055    < 2e-16 ***
beta04         -10.34408      1.42656  -7.2511    < 2e-16 ***
beta05          -9.28867      1.26732  -7.3294    < 2e-16 ***
beta06          -6.71631      1.05065  -6.3925    < 2e-16 ***
beta07          -4.08036      0.98408  -4.1464     3e-05 ***
beta08          -2.47851      1.00799  -2.4589     0.01394 *
factor(Giorni) 45          6.14601      0.98003   6.2712    < 2e-16 ***
factor(Giorni) 90          5.97245      1.04865   5.6954    < 2e-16 ***
SF12_fisico       0.16259      0.03621   4.4899     1e-05 ***
TP_Oppioidi       1.02432      0.60211   1.7012     0.08890 .
Patologia_Artrosi_o_Artrite -0.62223      0.42889  -1.4508     0.14684
TipoDolore_Infiammatorio  2.56296      0.67423   3.8013     0.00014 ***
Localizzazione_ArtiSuperiori 0.85650      0.41492   2.0642     0.03899 *
Localizzazione_Tronco    1.02727      0.56573   1.8158     0.06940 .
PC_Respiratoria    1.10882      0.65799   1.6851     0.09196 .
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

Questo modello risulta analogo al modello FIT19, fatta eccezione per l'assenza della variabile TP_Paracetamolo.

Analysis and Statistical Models

```

> waldts(fit12,fit20)
Goodness of Fit based on the Wald test

Model under H_0: Dolore_NRS ~ factor(Giorni) + SF12_fisico + TP_Oppioidi + Patologia_Artrosi_o_Artrite +
  TipoDolore_Infiammatorio + Localizzazione_ArtiSuperiori +
  Localizzazione_Tronco + PC_Respiratoria
Model under H_1: Dolore_NRS ~ factor(Giorni) + DN4 + SF12_fisico + TP_FANS + TP_Paracetamolo +
  TP_Oppioidi + Patologia_Lombosciatalgia + Patologia_Artrosi_o_Artrite +
  TipoDolore_Neuropatico + TipoDolore_Infiammatorio + Localizzazione_ArtiSuperiori +
  Localizzazione_ArtiInferiori + Localizzazione_Tronco + PC_Cardiovascolare +
  PC_Respiratoria

Wald Statistic=22.7035, df=7, p-value=0.0019

```

Il p-value continua ad assumere valori sempre più piccoli ed ancora una volta rifiutiamo l'ipotesi nulla contenente il modello più parsimonioso (FIT20). Passiamo ora alla rappresentazione dell'ultimo modello mostrato e alla conseguente scelta finale.

FIT26

```
Coefficients:
              Estimate      san.se      san.z Pr(>|san.z|)
beta01        -13.39558      1.36152    -9.8387    < 2e-16 ***
beta02        -11.40100      1.25554    -9.0806    < 2e-16 ***
beta03        -10.09305      1.21454    -8.3102    < 2e-16 ***
beta04         -9.25891      1.25163    -7.3975    < 2e-16 ***
beta05         -8.29527      1.14422    -7.2497    < 2e-16 ***
beta06         -5.97180      1.02354    -5.8345    < 2e-16 ***
beta07         -3.51442      0.97573    -3.6018    0.00032 ***
beta08         -1.96629      1.01729    -1.9329    0.05325 .
factor(Giorni) 45          5.73777      0.85863     6.6825    < 2e-16 ***
factor(Giorni) 90          5.58863      0.93962     5.9478    < 2e-16 ***
SF12_fisico      0.14756      0.03453     4.2733    2e-05 ***
TipoDolore_Infiammatorio  2.35814      0.73575     3.2051    0.00135 **
Localizzazione_ArtiSuperiori 0.74043      0.42056     1.7606    0.07831 .
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Abbiamo effettuato ancora altre eliminazioni, a discapito delle variabili Patologia_Artrosi_o_Artrite, PC_Respiratoria, Localizzazione_Tronco, sebbene da un punto di vista di significatività dei coefficienti sembra ci sia un miglioramento il test di Wald ci suggerisce che tale perdita di informazione non è compensata da un miglior adattamento del modello e anzi con un p-value < 0.0001 rifiutiamo l'ipotesi nulla.

```
> waldts(fit12, fit26)
Goodness of Fit based on the Wald test

Model under H_0: Dolore_NRS ~ factor(Giorni) + SF12_fisico + TipoDolore_Infiammatorio +
  Localizzazione_ArtiSuperiori
Model under H_1: Dolore_NRS ~ factor(Giorni) + DN4 + SF12_fisico + TP_FANS + TP_Paracetamolo +
  TP_Oppioidi + Patologia_Lombosciatalgia + Patologia_Artrosi_o_Artrite +
  TipoDolore_Neuropatico + TipoDolore_Infiammatorio + Localizzazione_ArtiSuperiori +
  Localizzazione_ArtiInferiori + Localizzazione_Tronco + PC_Cardiovascolare +
  PC_Respiratoria

Wald Statistic=38.6315, df=11, p-value=<0.0001
```

Il nostro modello migliore risulta essere FIT12.

Andiamo ad analizzare l'output, con riferimento al modello ritenuto migliore.

La nostra variabile risposta Dolore_NRS risulta avere 9 distinte modalità:

{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10}

I primi 8 coefficienti (beta01, beta02, beta03, beta04, beta05, beta06, beta07, beta08) fanno riferimento alle intercette delle 8 categorie della variabile risposta (9-1 categoria di riferimento). I restanti fanno riferimento alle covariate che si presume siano comuni a tutte le categorie.

Giorni 45	e	Giorni 90
5.73777		5.58863

Giorni 45 e 90 sono due modalità previste per la variabile Giorni (il valore 0 viene considerato come categoria di riferimento), è risultato, come era lecito pensare, che l'evolversi del tempo sia estremamente significativo in questo studio e come quindi lo scorrere del tempo faccia aumentare la probabilità di assumere un valore sulla percezione del Dolore da parte dei pazienti inferiore ad una certa soglia piuttosto che maggiore. È possibile verificare quindi come vi sia una netta riduzione già dopo 45 giorni di trattamento riduzione che continua ad aumentare nei restanti 45 giorni.

SF12_fisico
0.17005

Un coefficiente >0 per la variabile SF12_fisico era da aspettarselo, poiché implica che la probabilità che la variabile risposta sia inferiore ad una certa soglia piuttosto che maggiore alla stessa soglia aumenti all'aumentare SF12_fisico, effettivamente nell'analisi preliminare avevamo visto come valori più elevati per il questionario SF12 portavano ad un miglioramento per il paziente con una conseguente riduzione del dolore percepito.

TP_Oppiodi	e	TP_FANS
1.86794		0.78753

La categoria Oppioidi e la categoria FANS per il gruppo di variabili sulla tipologia della terapia precedente risultano avere un singolare andamento, in quanto è possibile affermare che l'aver assunto oppioidi in una terapia precedente influisca in maniera decisamente positiva sulla riduzione del dolore.

TipoDolore_Neuropatico e TipoDolore_Infiammatorio

1.09864

2.06556

Il dolore, abbiamo visto, si manifesta sotto diversi aspetti. È lecito affermare che la presenza di alcuni tipi di dolore, piuttosto che altri, rendano più visibile l'effetto del farmaco nella riduzione del dolore, infatti la probabilità che la variabile risposta sia inferiore di una certa soglia piuttosto che maggiore aumenta con il presentarsi di queste due tipologie di dolore.

Localizzazione_ArtiSuperiori e Localizzazione_Tronco

1.13128

1.32242

Gli arti superiori e il tronco sono le due modalità per le quali è risultata significativa l'azione del farmaco. Possiamo quindi affermare che nei pazienti con una localizzazione del dolore negli arti superiori e nel tronco il farmaco abbia avuto un esito positivo per la riduzione del dolore, infatti un dolore localizzato nel tronco fa aumentare probabilità che la variabile risposta sia inferiore ad una certa soglia piuttosto che maggiore di 1.32242, mentre la localizzazione del dolore negli arti superiori influisce sull'analoga probabilità per 1.13128.

Analysis and Statistical Models

PC_Cardiovascolare e PC_Respiratoria

1.10444

1.15544

Queste due variabili riguardano due modalità di patologie concomitanti che i pazienti possono presentare. In entrambi i casi il segno dei coefficienti è positivo perciò possiamo dire che la probabilità che la variabile risposta sia inferiore ad una certa soglia piuttosto che maggiore cresce quando queste due patologie si presentano. Pertanto il farmaco, in risposta a situazioni di pazienti con queste due tipologie di patologie concomitanti, consente una significativa riduzione del dolore.

Patologia_Artrosi_o_Artite

-0.80466

Anche in questo caso si tratta di una variabile che, anche se dicotomica, appartiene ad un gruppo più ampio, ovvero la patologia primaria. Il coefficiente in questione ci fa pensare che la probabilità che la variabile risposta sia inferiore ad una certa soglia piuttosto che maggiore decresce in base alla probabilità di avere o meno come patologia primaria l'artrosi o l'artrite, si potrebbe quindi dire che in questi casi il farmaco sia meno efficace per la riduzione del dolore.

Nel modello presentato risultano essere presenti 4 variabile non significative che contribuiscono, seppur in maniera ridotta, alla descrizione del fenomeno in esame, ciò confermato anche dal peggioramento del modello in caso di eliminazione delle stesse.



Conclusioni

Il presente lavoro di tesi avvalora l'ipotesi che l'analisi condotta su questo farmaco possa realmente aiutare a confutare quelle che sono le concezioni generali sull'utilizzo di farmaci oppiacei. Sebbene il campione di riferimento fosse abbastanza ridotto i pazienti sono risultati entusiasti della terapia e anzi proseguono con la stessa. La riduzione in termine di dolore per i pazienti è stata notevole, nonostante sono stati comunque registrati 28 interruzioni della terapia di cui solo una per completa guarigione. Questo farmaco risulta essere quindi differente dai comuni oppiacei utilizzati in medicina ma vi è ancora un notevole opposizione a questi farmaci. Le dottoresse che hanno condotto lo studio hanno notato come spesso ad optare per l'interruzione del trattamento non fossero i pazienti in sé quanto le famiglie che notavano nei propri cari un livello di sonnolenza e di debolezza probabilmente maggiorato, perciò alcuni abbandoni potrebbero essere poco indicativi sullo stato di salute dei pazienti.

Analizzando l'applicazione fornita è possibile osservare come i pazienti abbiano fatto registrare non solo una riduzione per ciò che riguarda la percezione del dolore ma è stata registrata altresì una variazione spesso considerevole sul grado di Tollerabilità ed Efficacia della terapia. Inizialmente i pazienti risultano essere scontenti per come la loro condizione fisica non subiva differenze significative collegate ad una terapia analgesica, mentre coloro i quali sono arrivati alla visita finale e/o al conseguente follow up hanno espresso valori di autovalutazione della loro esperienza con il farmaco Tapentadolo decisamente differenti infatti sono stati registrati commenti che oscillano esclusivamente dalla classe "Migliorato moltissimo" alla classe "Migliorato". I questionari presentati ai pazienti nei vari istanti di tempo, seppur senza valori prefissati o indicativi, sono stati considerati utili per una corretta analisi sulla salute del paziente, alcuni di essi infatti con il passare del tempo hanno fatto registrare variazioni che anche se minime sono state reputate statisticamente significative.

Tutti i pazienti hanno fatto registrare una riduzione del dolore. Da un'analisi preliminare sulla relazione tra le variabili e l'entità della riduzione del dolore non sono emerse dipendenze, ma quando si considera una variabile ordinale e un approccio multivariato in seguito alle procedure di regressione con tecniche GEE, è possibile appurare come alcune

variabili in realtà possano essere significative per una riduzione della percezione del dolore nei pazienti.



Analysis and Statistical Models

BIBLIOGRAFIA

- [1B] Martin Bland (2009), Statistica medica, Apogeo
- [2B] Lamberto Soliani, Franco Sartore, Enzo Lini (2008), I test non parametrici più citati nelle discipline scientifiche, Uni.Nova
- [3B] Campbell Mj.- Machind D. (2005), Statistica Medica. Un approccio Evidence-Based, Ediz. CSE Torino
- [4B] Alan Agresti (2002), Categorical Data Analysis, Wiley
- [5B] Friedman (1937) "The use of ranks to avoid the assumptions of normality implicit in the analysis of variance", pubblicato sul Journal of the American Statistical Association Vol. 32, pp.675-701,
- [6B] F. Wilcoxon e da R.A. Fisher (1964), "Some Rapid Approximate Statistical Procedures" edito da Lederle Laboratories, Pearl River, New York p.59

SITOGRAFIA

Statistica Medica: Analysis and Statistical Models

- [1S] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/normativa-di-riferimento-sperimentazione-clinica>
- [2S] http://www.publichealth.it/wp-content/uploads/2016/06/STATISTICA-MEDICA.-a.a.-2016_17_SITO.pdf
- [3S] <http://www.csu.unisi.it/files/Dispensa-di-statistica-medica.pdf>
- [4S] http://effediesse.mate.polimi.it/file/seminari_cm/seminari/file/Milano070606.pdf
- [5S] <http://www.evidencebasednursing.it/prova/Formazione/MasterEBP/lezioni/4%20scelta%20disegno%202015.pdf>
- [6S] <http://www.scientific-european-federation-osteopaths.org/differenti-tipi-di-studi-clinici/>

Test:

[7S] <http://www2.stat.unibo.it/montanari/Didattica/METODI%20NON%20PARAMETRICI.pdf>

[8S] https://users.dimi.uniud.it/~lorenzo.freddi/materialewebagraria/pres_cap16_test.pdf

GEE:

[9S] <http://www.maths.usyd.edu.au/u/jchan/GLM/>

[10S] http://www.stat.ufl.edu/~aa/articles/touloumis_agresti_kateri2013.pdf

[11S] http://ufdcimages.uflib.ufl.edu/UF/E0/04/32/26/00001/touloumis_a.pdf



Analysis and Statistical Models