

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ

Σχολή Χρηματοοικονομικής και Στατιστικής



Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΠΡΙΒΑΡΑΣΕΤΑΜΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΠΙΛΗΨΙΑ

Καπετάνου-Βασιλειάδου Ειρήνη

Διπλωματική Εργασία που υποβλήθηκε στο Τμήμα Στατιστικής και
Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς ως μέρος των
απαιτήσεων για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
στην Εφαρμοσμένη Στατιστική

Πειραιάς

Δεκέμβριος 2020

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία εγκρίθηκε ομόφωνα από την Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή που ορίσθηκε από τη ΓΣΕΣ του Τμήματος Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς στην υπ' αριθμ. συνεδρίασή του σύμφωνα με τον Εσωτερικό Κανονισμό Λειτουργίας του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στην Εφαρμοσμένη Στατιστική

Τα μέλη της Επιτροπής ήταν:

- Πολίτης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής (Επιβλέπων)
- Τζαβελάς Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής
- Γκατζώνης Στέργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Η έγκριση της Διπλωματικής Εργασίας από το Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης του Πανεπιστημίου Πειραιώς δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.

UNIVERSITY OF PIRAEUS

School of Finance and Statistics



Department Of Statistics and Insurance Science

**POSTGRADUATE PROGRAM IN APPLIED
STATISTICS**

**A MULTI-CENTER STUDY FOR THE USE
OF BRIVARACETAM TO EPILEPTIC
PATIENTS**

By

Kapetanou – Vasileiadou Eirini

**MSc Dissertation submitted to the Department of Statistics and Insurance
Science of the University of Piraeus in partial fulfilment of the requirements for
the degree of Master of Science in Applied Statistics.**

Piraeus, Greece

December 2020

Στους γονείς μου

Ευχαριστίες

Πριν εισαχθούμε στο βασικό κομμάτι της εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω κάποιους ανθρώπους, διότι χωρίς εκείνους δεν θα τα είχα καταφέρει.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου, που μου έμαθαν να κάνω πάντα αυτό που με γεμίζει, να κυνηγάω τα όνειρά μου και να μην τα παρατάω, όταν συναντώ δυσκολίες. Να είμαι ο εαυτός μου και να εξελίσσομαι συνέχεια. Για αυτούς τους λόγους και για πολλούς άλλους, τους ευχαριστώ.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Πολίτη Κωνσταντίνο, για τη συνεργασία και τη βοήθεια του στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Εξίσου, ευχαριστώ θερμά τον κ. Τζαβελά Γεώργιο για τις σημαντικές γνώσεις που μου πρόσφερε, μέσω των μαθημάτων που μου δίδαξε στο μεταπτυχιακό, καθώς χωρίς αυτές δεν θα μπορούσα να ολοκληρώσω την εργασία μου. Ευχαριστώ ιδιαίτερος τον κ. Γκατζώνη Στέργιο και την κα Στεφανάτου Μαρία, που μου εμπιστεύτηκαν το θέμα της μελέτης και τη βοήθεια τους στις ιατρικές διευκρινίσεις που χρειαζόμουν.

Επιπρόσθετα θα ήθελα να ευχαριστήσω τη συμφοιτήτρια μου Κυριακίδου Νίκη, που μαζί καταφέραμε να ολοκληρώσουμε τις μεταπτυχιακές μας σπουδές. Η βοήθεια της ήταν ιδιαίτερα σημαντική και ανεκτίμητη.

Τέλος, θα ήθελα να πω ένα ευχαριστώ σε όλους τους κοντινούς μου ανθρώπους, στον αδερφό μου, την γιαγιά μου, τους θείους μου, τα ξαδέρφια μου και τους φίλους μου, που σε όλη μου την ακαδημαϊκή πορεία είναι δίπλα μου και με βοηθούν σε ό,τι χρειαστώ. Εύχομαι να στέκομαι και εγώ πάντα δίπλα τους, σε ό,τι χρειαστούν.

Περίληψη

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιούμε τεχνικές και μεθόδους της Βιοστατιστικής για να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια ενός σχετικά νέου αντιεπιληπτικού φαρμάκου, της Μπριβαρασετάμης, σε ασθενείς πάσχοντες από επιληψία. Η μελέτη είναι πολυκεντρική και αναδρομική και τα δεδομένα της εργασίας προέρχονται από ερωτηματολόγια που έχουν συμπληρωθεί από το θεράποντα ιατρό. Αρχικά αναλύουμε τα δεδομένα μονοδιάστατα, εφαρμόζοντας περιγραφική και γραφική ανάλυση, για να εξάγουμε χρήσιμες πληροφορίες που θα συμπληρώσουν τη στατιστική συμπερασματολογία. Κατόπιν πραγματοποιούμε δισδιάστατη ανάλυση, ερευνώντας τις σχέσεις που υπάρχουν μεταξύ των μεταβλητών απόκρισης (αποτελεσματικότητα και ασφάλεια) και άλλων μεταβλητών. Τέλος ελέγχουμε, με τη χρήση γενικευμένων γραμμικών μοντέλων, αν υπάρχουν μεταβλητές πρόβλεψης για τις αποκρίσεις. Στόχος μας κατά την ολοκλήρωση της μελέτης είναι η εύρεση ισχυρών ενδείξεων επίδρασης της Μπριβαρασετάμης στη μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων, χωρίς να εμφανίσουν οι ασθενείς σε υψηλά ποσοστά παρενέργειες και ειδικότερα σοβαρές παρενέργειες. Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήσαμε τα στατιστικά προγράμματα IBM SPSS Statistics, Version 25.0 και R Programming Language.

Abstract

In the current study, methods and techniques of Biostatistics were used, to evaluate the efficacy and safety of the antiepileptic drug, Brivaracetam in epilepsy patients. This is a multicenter, retrospective study and the data was based on medical questionnaires filled by the treating physician. Firstly, a descriptive and graphic analysis of all variables was conducted, in order to collect essential information that will complete the findings of the statistical inference. We used contingency tables to determine the association between the response variables (efficacy, safety) and other variables. Finally, we evaluate the existence of predictive variables for the efficacy and safety of Brivaracetam, using generalized linear models. At the end of the study, we aim to find robust evidence that Brivaracetam affects the reduction of the seizure frequency, without patients reporting adverse events, especially serious adverse events. For all analyses IBM SPSS Statistics, Version 25.0 and R Programming Language were used.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κεφάλαιο 1	17
Εισαγωγή	17
Κεφάλαιο 2	19
Επιληψία.....	19
2.1. Ετυμολογία, Ορισμός& Επιδημιολογικά Στοιχεία της Επιληψίας.....	19
2.2 Ιστορική Αναδρομή	20
2.3 Ταξινόμηση Επιληψιών & Σύνδρομα	21
2.4 Τύποι Επιληπτικών Κρίσεων & Συμπτώματα	23
2.5 Αίτια & Παράγοντες Κινδύνου στην Επιληψία.....	25
2.6 Διάγνωση & Θεραπεία της Επιληψίας.....	26
Κεφάλαιο 3	27
Βιβλιογραφική Ανασκόπηση	27
3.1 Δημοσιευμένα Αποτελέσματα Κλινικών Δοκιμών Φάσης II και Φάσης III για την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης.....	28
3.2 Δημοσιευμένα Αποτελέσματα Κλινικών Δοκιμών Φάσης II και Φάσης III για την ασφάλεια και ανοχή της Μπριβαρασετάμης.....	30
3.3 Δημοσιευμένες Μελέτες στην κλινική πρακτική για την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης.....	32
3.4 Δημοσιευμένες Μελέτες στην κλινική πρακτική για την ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης.....	35
Κεφάλαιο 4	37
Περιγραφική Ανάλυση	37
4.1 Περιγραφική Ανάλυση του Συνολικού Δείγματος	38
4.2 Περιγραφική Ανάλυση Τύπων Επιληπτικών Κρίσεων και Επιληπτικών Κατηγοριών & Συνδρόμων	41
4.3 Περιγραφική Ανάλυση Λεβετιρασετάμης(LEV)	45
4.4 Περιγραφική Ανάλυση Μπριβαρασετάμης(BRV)	48
4.5 Περιγραφική Ανάλυση για την Αποτελεσματικότητα και την Ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης.....	51
Κεφάλαιο 5	61
Δισδιάστατη Ανάλυση Μεταβλητών – Πίνακες Συνάφειας και Μη Παραμετρικοί Έλεγχοι Υποθέσεων	61
5.1 Θεωρητικό Υπόβαθρο Ελέγχων.....	61
5.2 Εφαρμογή Στατιστικών Ελέγχων	67
Κεφάλαιο 6	76

Εφαρμογή Γενικευμένων Γραμμικών Μοντέλων για την εύρεση μεταβλητών πρόβλεψης – Καμπύλες ROC.....	76
6.1 Θεωρητικό Υπόβαθρο Γενικευμένων Γραμμικών Μοντέλων	76
6.2 Θεωρητικό Υπόβαθρο Λογιστικού Μοντέλου Παλινδρόμησης / Logistic Regression Model	77
6.3 Θεωρητικό Υπόβαθρο Καμπυλών ROC – Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves.....	86
6.4 Εφαρμογή Γενικευμένων Γραμμικών Μοντέλων, Εύρεση Μεταβλητών Πρόβλεψης & Εφαρμογή Καμπυλών ROC	88
Κεφάλαιο 7.....	104
Συμπεράσματα	104
Αποτελέσματα.....	104
Αποτελεσματικότητα – Efficacy.....	104
Ασφάλεια - Safety.....	106
Συμπεράσματα – Conclusion.....	107
Παράρτημα 1: Ερωτηματολόγιο Έρευνας.....	108
Παράρτημα 2: Διαγράμματα 5 ^{ου} Κεφαλαίου	112
Παράρτημα 3: Κώδικας Γενικευμένων Γραμμικών Μοντέλων 6 ^{ου} Κεφαλαίου	119
Παράρτημα 4: Αποτελέσματα τελικών μοντέλων 6 ^{ου} Κεφαλαίου.....	123
Βιβλιογραφικές Αναφορές / References.....	127

Κατάλογος Διαγραμμάτων

Διάγραμμα 4.1: Ραβδόγραμμα Ποσοστών Ηλικιακών ομάδων ανά Φύλο

Διάγραμμα 4.2: Ραβδόγραμμα Ποσοστών Φαρμακοανθεκτικής Επιληψίας ανά Φύλο

Διάγραμμα 4.3: Ραβδόγραμμα Ποσοστών Φαρμακοανθεκτικής Επιληψίας ανά Ηλικιακή Ομάδα

Διάγραμμα 4.4: Ραβδόγραμμα Ποσοστών Τύπων Επιληπτικών Κρίσεων ανά Φύλο

Διάγραμμα 4.5: Ραβδόγραμμα Ποσοστών Τύπων Επιληπτικών Κρίσεων σε σχέση με την ανθεκτικότητα της επιληψίας

Διάγραμμα 4.6: Ραβδόγραμμα Ποσοστών Τύπων Επιληπτικών Συνδρόμων σε σχέση με την ανθεκτικότητα της επιληψίας

Διάγραμμα 4.7: Ραβδόγραμμα Ποσοστών Τύπων Επιληπτικών Συνδρόμων ανά Ηλικιακή Ομάδα

Διάγραμμα 4.8: Ραβδόγραμμα Ποσοστών για τους λόγους διακοπής της LEV ανά φύλο

Διάγραμμα 4.9: Ραβδόγραμμα Ποσοστών για τους λόγους διακοπής της LEV σε σχέση με την φαρμακοανθεκτική επιληψία

Διάγραμμα 4.10: Ραβδόγραμμα Ποσοστών Ηλικιακών ομάδων ανά Δόση

Διάγραμμα 4.11: Ραβδόγραμμα Ποσοστών Συγχορηγούμενων ΑΕΦ σε σχέση με την φαρμακοανθεκτικότητα των ασθενών

Διάγραμμα 4.12: Ραβδόγραμμα Ποσοστών της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων πριν την θεραπεία με BRV

Διάγραμμα 4.13: Ραβδόγραμμα Ποσοστών της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων μετά την θεραπεία με BRV

Διάγραμμα 4.14: Ραβδόγραμμα Ποσοστών της Διαφοράς της Συχνότητας των Επιληπτικών Κρίσεων μετά το BRV ανά Δόση

Διάγραμμα 4.15: Ραβδόγραμμα Ποσοστών της Διαφοράς της Συχνότητας των Επιληπτικών Κρίσεων μετά το BRV σε σχέση με την φαρμακοανθεκτική επιληψία

Διάγραμμα 4.16: Ραβδόγραμμα Ποσοστών της Διαφοράς της Συχνότητας των Επιληπτικών Κρίσεων μετά το BRV σε σχέση με την αγωγή με LEV στο παρελθόν

Διάγραμμα 4.17: Πίτα Ποσοστών των συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμάκων για όσους ασθενείς εμφάνισαν 100% μείωση των επιληπτικών κρίσεων

Διάγραμμα 4.18: Ραβδόγραμμα Ποσοστών για την Εμφάνιση Παρενεργειών σε σχέση με την Φαρμακοανθεκτική Επιληψία

Διάγραμμα 4.19: Ραβδόγραμμα Ποσοστών για την Εμφάνιση Παρενεργειών σε σχέση με την αγωγή με Λεβετιρασετάμη στο παρελθόν

Διάγραμμα 5.1: Ιστόγραμμα συχνότητας επιληπτικών κρίσεων πριν την αγωγή με BRV

Διάγραμμα 5.2: Ιστόγραμμα συχνότητας επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV

Διάγραμμα 5.3: Ιστόγραμμα συχνότητας επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV ανά φύλο

Διάγραμμα 5.4: Ιστόγραμμα συχνότητας επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV σε σχέση με την αλλαγή από LEV σε BRV

Διάγραμμα 5.5: Ιστόγραμμα συχνότητας επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV σε σχέση με την αγωγή με LEV στο παρελθόν

Διάγραμμα 5.6: Ιστόγραμμα συχνότητας επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV σε σχέση με την συγχορήγηση LEV και BRV

Διάγραμμα 5.7: Ιστόγραμμα συχνότητας επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV σε σχέση με τα συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα

Διάγραμμα 5.8: Ιστόγραμμα συχνότητας επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV σε σχέση με την φαρμακοανθεκτική επιληψία

Διάγραμμα 5.9: Ιστόγραμμα συχνότητας επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV σε σχέση με την χορηγούμενη (ομαδοποιημένη) δόση

Διάγραμμα 5.10: Ιστόγραμμα συχνότητας επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV ανά τύπο επιληπτικών συνδρόμων

Διάγραμμα 5.11: Ιστόγραμμα συχνότητας επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV ανά τύπο επιληπτικών κρίσεων

Διάγραμμα 5.12: Ιστόγραμμα συχνότητας επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV ανά ηλικιακή ομάδα

Διάγραμμα 5.13: Ιστόγραμμα συχνότητας επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV σε σχέση με το λόγο έναρξης του BRV

Διάγραμμα 5.14: Ιστόγραμμα συχνότητας επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV σε σχέση με το λόγο διακοπής της LEV

Γράφημα 6.1: Μορφή Καμπύλης ROC

Γράφημα 6.2: Boruta Plot των σημαντικών μεταβλητών για την αποτελεσματικότητα

Γράφημα 6.3: Καμπύλη ROC για το τελικό μοντέλο της αποτελεσματικότητας

Γράφημα 6.4: Boruta Plot των σημαντικών μεταβλητών για την ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης

Γράφημα 6.5: Καμπύλη ROC για το τελικό μοντέλο της ασφάλειας

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 4.1: Ποσοστά θεραπευτικών κέντρων

Πίνακας 4.2: Χαρακτηριστικά ασθενών

Πίνακας 4.3: Τύποι Επιληπτικών Κρίσεων, Κατηγορίες και Σύνδρομα

Πίνακας 4.4: Περιγραφικά Στοιχεία Λεβητρασετάμης (LEV)

Πίνακας 4.5: Περιγραφικά Στοιχεία Μπριβαρασετάμης (BRV)

Πίνακας 4.6: Μεταβολή Συχνότητας Επιληπτικών Κρίσεων μετά την αγωγή με BRV

Πίνακας 4.7: Παρενέργειες μετά την έναρξη του BRV

Πίνακας 4.8: Λόγοι Διακοπής της Μπριβαρασετάμης

Πίνακας 5.1: Πίνακας Συνάφειας $k \times j$

Πίνακας 5.2: Αποτελέσματα του ελέγχου ανεξαρτησίας X^2 για την μεταβολή της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων σε σχέση με τον παράγοντα

Πίνακας 5.3: Αποτελέσματα του ελέγχου ανεξαρτησίας X^2 για την εμφάνιση παρενεργειών μετά την έναρξη της αγωγής με BRV σε σχέση με τον παράγοντα

Πίνακας 5.4: Αποτελέσματα του ελέγχου ανεξαρτησίας X^2 (Linear Trend) για την μεταβολή της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων σε σχέση με τον παράγοντα

Πίνακας 5.5: Περιγραφικά Ranks του ελέγχου Wilcoxon

Πίνακας 5.6: Αποτελέσματα ελέγχου Signed Ranks του Wilcoxon

Πίνακας 5.7: Αποτελέσματα ελέγχου U του Mann-Whitney

Πίνακας 5.8: Αποτελέσματα ελέγχου H των Kruskal-Wallis

Πίνακας 5.9: Αποτελέσματα πολλαπλών συγκρίσεων του ελέγχου H των Kruskal-Wallis

Πίνακας 6.1: Πίνακας Anova για το μοντέλο από Stepwise Regression (Αποτελεσματικότητα)

Πίνακας 6.2: Πίνακας Anova για το μοντέλο με τα αποτελέσματα των ελέγχων συνάφειας (Αποτελεσματικότητα)

Πίνακας 6.3: Σημαντικές μεταβλητές για την αποτελεσματικότητα με τον αλγόριθμο Information Gain

Πίνακας 6.4: Πίνακας Anova για το μοντέλο του αλγορίθμου Information Gain (Αποτελεσματικότητα)

Πίνακας 6.5: Σημαντικές μεταβλητές για την αποτελεσματικότητα με τον αλγόριθμο Boruta

Πίνακας 6.6: Πίνακας Απονα για το μοντέλο του αλγόριθμου Boruta (Αποτελεσματικότητα)

Πίνακας 6.7: Αποτελέσματα Μέτρων Επιλογής Μοντέλου για την Αποτελεσματικότητα

Πίνακας 6.8: Αποτελέσματα Λογιστικής Παλινδρόμησης του τελικού μοντέλου της αποτελεσματικότητας

Πίνακας 6.9: Πίνακας Απονα για το μοντέλο από Stepwise Regression (Ασφάλεια)

Πίνακας 6.10: Πίνακας Απονα για το μοντέλο με τα αποτελέσματα των ελέγχων συνάφειας (Ασφάλεια)

Πίνακας 6.11: Σημαντικές μεταβλητές για την ασφάλεια με τον αλγόριθμο Information Gain

Πίνακας 6.12: Πίνακας Απονα για το μοντέλο του αλγορίθμου Information Gain (Ασφάλεια)

Πίνακας 6.13: Σημαντικές μεταβλητές για την ασφάλεια με τον αλγόριθμο Boruta

Πίνακας 6.14: Πίνακας Απονα για το μοντέλο του αλγορίθμου Boruta (Ασφάλεια)

Πίνακας 6.15: Αποτελέσματα Μέτρων Επιλογής Μοντέλου για την Ασφάλεια

Πίνακας 6.16: Αποτελέσματα Λογιστικής Παλινδρόμησης του τελικού μοντέλου της ασφάλειας

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Η επιληψία είναι μια από τις συνηθέστερες νευρολογικές παθήσεις παγκοσμίως, καθώς επηρεάζει περίπου 50 εκατομμύρια ανθρώπους όλων των ηλικιών σε όλο τον κόσμο [WHO, 2019]. Για το λόγο αυτό, η εύρεση θεραπείας απασχολεί έδω και χρόνια την επιστημονική κοινότητα.

Υπάρχουν αρκετές διαθέσιμες αντιεπιληπτικές θεραπείες στην κλινική πρακτική, που παρόλη την προσφορά τους στους πάσχοντες, δεν έχουν επιτύχει την πλήρη εξάλειψη της νόσου. Επομένως η αναζήτηση μιας αποτελεσματικής και ασφαλούς θεραπείας συνεχίζεται. Το 2016, δόθηκε το «πράσινο φως» από τους αρμόδιους φορείς να διατεθεί στην αγορά ένα νέο αντιεπιληπτικό φάρμακο, με το όνομα Μπριβαρασετάμη.

Η παρούσα μελέτη στοχεύει στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της Μπριβιβάσεταμης, μετά τη διάθεσή της στην αγορά, βασισμένη σε πραγματικά δεδομένα επιληπτικών ασθενών.

Αρχικά θα πραγματοποιηθεί μια σύντομη αναφορά στη νόσο της επιληψίας. Ειδικότερα θα δοθεί η ετυμολογία και ο ορισμός της, κάποια επιδημιολογικά στοιχεία και θα γίνει μια σύντομη ιστορική αναδρομή στην πάθηση.

Κατόπιν θα αναφερθούν οι βασικές ταξινομήσεις της επιληψίας, οι κατηγορίες και τα σύνδρομα, τα είδη των επιληπτικών κρίσεων, τα αίτια και οι παράγοντες κινδύνου καθώς και η θεραπεία της.

Έπειτα, θα διεξαχθεί βιβλιογραφική ανασκόπηση, σε παρόμοιες με την παρούσα, μελέτες που αφορούν τη Μπριβαρασετάμη από τα στάδια των κλινικών δοκιμών μέχρι και τη διάθεση της στο ευρύτερο κοινό.

Στη συνέχεια θα πραγματοποιηθεί μονοδιάστατη ανάλυση των δεδομένων. Συγκεκριμένα θα αναλυθούν λεπτομερώς περιγραφικά και γραφικά. Επιπρόσθετα θα παρατεθούν πληροφορίες για το νέο φάρμακο καθώς και για το χημικό ανάλογο του, τη Λεβετιρασετάμη.

Ύστερα, θα παρουσιαστεί η στατιστική συμπερασματολογία, αναλύοντας τα δεδομένα δισδιάστατα. Στόχος της ανάλυσης είναι η εύρεση συνάφειας μεταξύ της αποτελεσματικότητας και των παρενεργειών, με κάποιους παράγοντες καθώς και η ανάδειξη στατιστικής διαφοράς στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων πριν και μετά τη θεραπεία με Μπριβαρασετάμη.

Τέλος, θα αναζητηθούν μεταβλητές πρόβλεψης για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και την εμφάνιση παρενεργειών, εφαρμόζοντας γενικευμένα

γραμμικά μοντέλα. Τα τελικά μοντέλα θα παρασταθούν γραφικά μέσω των καμπυλών ROC και θα αξιολογηθεί η ορθότητά τους μέσω κάποιων δεικτών.

Στο τελευταίο κεφάλαιο της μελέτης, θα πραγματοποιηθεί ερμηνεία των αποτελεσμάτων που βρέθηκαν σε κάθε κεφάλαιο. Θα γίνει σύγκριση μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών που αναφέρθηκαν στη βιβλιογραφική ανασκόπηση και της παρούσης και θα εξαχθούν τα τελικά συμπεράσματα από την έρευνα.

Κεφάλαιο 2

Επιληψία

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο θα μελετήσουμε την επιληψία σαν νόσο, δίνοντας τον ορισμό της, πραγματοποιώντας μια ιστορική αναδρομή από την αρχαιότητα μέχρι και σήμερα. Θα αναφέρουμε την ταξινόμηση των κατηγοριών της και τα σύνδρομα, τους τύπους των επιληπτικών κρίσεων και τα συμπτώματα αυτών. Τέλος θα παρουσιάσουμε τα αίτια και τους παράγοντες κινδύνου, τη διάγνωση και τη θεραπεία της νόσου.

2.1. Ετυμολογία, Ορισμός & Επιδημιολογικά Στοιχεία της Επιληψίας

Η λέξη «επιληψία» προέρχεται από το ελληνικό ρήμα «επιλαμβάνω», που σημαίνει «καταλαμβάνω, επιτίθεμαι, προσβάλλω αιφνίδια» (Μπαμπινιώτης, 2009). Αποτελεί ορολογία που έχει επικρατήσει παγκοσμίως και προήλθε από την παραδοχή της «κατάσχεσης» του πνεύματος από δαιμονικά στοιχεία ως τιμωρία προς τον παθόντα και γι' αυτό έχει συνδεθεί ως συνώνυμο και με το σεληνιασμό.

Η επιληψία αποτελεί διαταραχή της λειτουργίας των νευρωνικών κυκλωμάτων του ανθρώπινου εγκεφάλου (νευρολογική διαταραχή), που οδηγεί στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Συγκεκριμένα η νόσος χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια σπασμών, δηλαδή από επαναλαμβανόμενες ανώμαλες ηλεκτρικές εκφορτίσεις στον εγκέφαλο.

Ο κλινικός ορισμός της επιληψίας από τη Διεθνή Ένωση κατά της Επιληψίας (ILAE) είναι «η διαταραχή του εγκεφάλου, η οποία χαρακτηρίζεται από τη διαρκή προδιάθεση δημιουργίας επιληπτικών κρίσεων και από τις νευροβιολογικές, γνωσιακές, ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις της συγκεκριμένης συνθήκης» (Fisher et al., 2014). Ο συνήθης ανεπίσημος ορισμός της νόσου είναι «δύο ή περισσότερες μη προκληθείσες κρίσεις που εμφανίζονται σε χρονική απόσταση τουλάχιστον 24 ωρών». Το 2014, η Διεθνής Ένωση κατά της Επιληψίας (ILAE) υιοθέτησε έναν τροποποιημένο ορισμό που αποτελεί τη διεθνή διάγνωση της πάθησης ως διαταραχή, όπως περιγράφεται παρακάτω:

- Ένα άτομο που έχει τουλάχιστον δυο απρόκλητες (ή αντανάκλαστικές) επιληπτικές κρίσεις που απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 24 ώρες.
- Μια μη προκληθείσα (ή αντανάκλαστική) επιληπτική κρίση και με πιθανότητα (τουλάχιστον 60%) περαιτέρω κρίσεων για την επόμενη δεκαετία, ανάλογη με το γενικό κίνδυνο επανεμφάνισης μετά από δύο μη προκληθείσες επιληπτικές κρίσεις.
- Η διάγνωση του επιληπτικού συνδρόμου, όπου ένα άτομο πάσχει από «ενεργό επιληψία», όταν κάνει τουλάχιστον μια επιληπτική κρίση σε βάθος μιας πενταετίας ανεξάρτητα από το αν λαμβάνει αντιεπιληπτική αγωγή. Διαφορετικά θεωρείται πως η επιληψία είναι σε ύφεση.

Περίπου 50 εκατομμύρια άνθρωποι ανά τον κόσμο πάσχουν από επιληψία. Η συχνότητά της είναι περίπου στο 2% με 3% και αποτελεί, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO, 2019), μια από τις πιο κοινές νευρολογικές ασθένειες παγκοσμίως. Είναι η τέταρτη πιο συνηθισμένη νευρολογική πάθηση μετά από τις ημικρανίες, το εγκεφαλικό επεισόδιο και το Αλτσχάιμερ. Ο επιπολασμός της επιληψίας υπολογίζεται σε 5-10 περιστατικά ανά 1,000 άτομα σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Η επίπτωσή της ποικίλλει ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα των παθόντων, συγκεκριμένα είναι υψηλότερη στα παιδιά ηλικίας κάτω του ενός έτους και σε ηλικιωμένα άτομα άνω των 65 ετών, ενώ παιδιά, έφηβοι και ενήλικες προσβάλλονται σπανιότερα από τις παραπάνω δύο κατηγορίες. Φυσικά ως δευτερεύοντες παράγοντες, πρέπει να ληφθούν υπόψη το φύλο και το είδος των κρίσεων. Στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται ότι η επιληψία είναι συχνότερη στους άνδρες, αλλά σπάνια αυτή η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική (Kotsopoulos I.A.W. et al., 2002). Ακόμη, εμφανίζει μεγαλύτερη επίπτωση στις αναπτυσσόμενες σε σύγκριση με τις ανεπτυγμένες χώρες, πιθανότατα λόγω της αυξημένης συχνότητας εγκεφαλικών λοιμώξεων και της πλημμελούς υγειονομικής φροντίδας.

2.2 Ιστορική Αναδρομή

Η επιληψία αποτελεί μια πάθηση άρρηκτα συνδεδεμένη με την ανθρώπινη ύπαρξη και την καταγεγραμμένη ιστορία αυτής. Για πολλούς αιώνες η επιληψία είχε άμεση σύνδεση με δεισιδαιμονίες, προλήψεις και λάμβανε μια υπερφυσική διάσταση, που είχε ως αποτέλεσμα τον κοινωνικό στιγματισμό. Συγκεκριμένα οι αρχαιότερες γραπτές αναφορές της, γίνονται περίπου στα έτη 1067-1046 π.Χ στην Βαβυλώνα, όπου περιγράφεται σε πλακίδια αναλυτικά μια τονικοκλονική κρίση αλλά και άλλοι τύποι επιληπτικών κρίσεων που από τις περιγραφές στη σημερινή ορολογία αντιστοιχούν στις απλές και σύνθετες εστιακές κρίσεις. Τον 9^ο αιώνα π.Χ, στην Ινδία δίδεται ο πρώτος ορισμός της επιληψίας ως «παροξυσμικού χαρακτήρα απώλεια συνείδησης, η οποία ακολουθείται από σπασμούς» (Atreya πατέρας της ινδικής Ιατρικής, 9^{ος} αιώνας π.Χ). Τον 5^ο αιώνα π.Χ, ο Ιπποκράτης αποδίδει στη νόσο την προσωνομία «ερά νόσος», λόγω της αδυναμίας των ανθρώπων να ερμηνεύσουν το αίτιο και την κλινική της εικόνα. Πρωτοποριακά την προσεγγίζει ορθολογικά, καθώς στο έργο του “Περί ιερής νόσου”, υποστηρίζει πως η επιληψία δεν έχει θεϊκή προέλευση, οφείλεται σε φυσικές αιτίες και πρέπει να ακολουθείται θεραπεία. Η ιδέα του Ιπποκράτη για την αντιμετώπιση της επιληψίας, θεραπεύοντας την δεν επικράτησε, και η υπερφυσική άποψη για τη νόσο διατηρήθηκε τουλάχιστον μέχρι τον 17ο αιώνα.

Οι Ρωμαίοι όπως οι Έλληνες, θεωρούσαν συχνά τους πάσχοντες ως δαιμονισμένους και ονομάτισαν τη νόσο «Morbus sacer», δηλαδή ιερά νόσος.

Προχωρώντας στους αιώνες, το 30μ.Χ ο Κέλσος στο βιβλίο του «De Medicina» δίνει ακριβή περιγραφή ενός επεισοδίου με αιφνίδια απώλεια συνείδησης, στο οποίο ακολουθεί πτώση του ασθενούς στο έδαφος. Περίπου το 130 μ.Χ, ο μεγαλύτερος γιατρός της ύστερης ιστορίας, ο Γαληνός από την Πέργαμο συνοψίζοντας τα όσα

μέχρι εκείνη την εποχή ήταν γνωστά, περιγράφει με ακρίβεια τις επιληπτικές κρίσεις σημειώνοντας πως «στην επιληπτική κρίση δεν υπάρχουν μόνο σπασμοί του συνόλου των μυών του σώματος, αλλά και η απώλεια ή διαταραχή συνειδήσεως». Σε αντιστοιχία με τις σημερινές μας γνώσεις, περιγράφει τις γενικευμένες κρίσεις, τις σύνθετες και απλές εστιακές κρίσεις.

Στα χρόνια του Μεσαίωνα δεν παρατηρήθηκε ιδιαίτερη άνθηση στην Ιατρική γενικότερα και ειδικότερα στην επιληψία και την κατανόηση αυτής.

Το 1503 μ.Χ. έχουμε για πρώτη φορά αναφορά του όρου επιληψία (Epilepsia) στη γαλλική γλώσσα. Τον 18^ο αιώνα η νόσος περιγράφεται ως ιδιοπαθής ασθένεια προερχόμενη από τον εγκέφαλο και άλλα εσωτερικά όργανα (Thomas Willis, 1681). Ο William Cullen, 1710-1790 μ.Χ επιχειρεί να ταξινομήσει τις επιληπτικές κρίσεις και εισάγει τον όρο «εστιακή επιληψία». Το 1770 δημοσιεύεται το "Le Traité de l'Epilepsie" από τον Samuel A. Tissot (γενικός ιατρός, 1728-1797 μ.Χ) και περιγράφει παραστατικά αυτό που το 1824, στην διδακτορική του διατριβή, ο L. Calmeil ονόμασε «κρίση αφαίρεσης» (όρος που διατηρείται μέχρι και σήμερα). Το 1874 ο Γάλλος Louis Delasiauve στο έργο του "Traité de l'Epilepsie", περιγράφει τη συμπτωματολογία σχεδόν κάθε μορφής επιληπτικών κρίσεων και εκφράζει τις απόψεις του για την παθογένεια, την πορεία και την πρόγνωση της επιληψίας. Το βιβλίο του παραμένει ένας από τους ακρογωνιαίους λίθους της σύγχρονης επιληπτολογίας. Την ίδια περίοδο ακμάζει η ανάπτυξη των πρώτων μοντέλων επιληψίας. Ο Hughlings Jackson (νευρολόγος, 1825-1911 μ.Χ.), διατυπώνει τη θεωρία της διάγνωσης και της κατανόησης της επιληψίας σε όλες τις μορφές και την πολυπλοκότητά της. Τον 20^ο αιώνα σημειώνεται μεγάλη πρόοδος στην κατανόηση και αντιμετώπιση της πάθησης. Ιστορική καμπή παρατηρείται στην ανακάλυψη των αντισπασμωδικών ιδιοτήτων της φαινοβαρβιτάλης από τον Alfred Hauptmann το 1912. Κατόπιν ακολούθησε η εξέταση πιθανών θεραπευτικών παραγόντων εναντίον "ηλεκτρικών κρίσεων" σε γάτες από τους Houston Merritt και Tracy Putnam. Το αποτέλεσμα ήταν η έναρξη χρήσης της φαινοτοΐνης το 1938. Σημαντική πρόοδος αποτέλεσε και η ανακάλυψη της ηλεκτροεγκεφαλογραφίας (EEG) το 1929 από το Γερμανό ψυχίατρο Hans Berger που προσέφερε ένα νέο νευρολογικό και ψυχιατρικό διαγνωστικό εργαλείο την εποχή εκείνη. Τα 2000 χρόνια θεραπείας της επιληψίας έχουν οδηγήσει στη σημερινή κατανόηση της διαταραχής, η οποία, τόσο κοινωνικά όσο και ιατρικά, δίνει προτεραιότητα στην ευημερία των ασθενών, την ποιότητα ζωής και τα δικαιώματά τους. [Τριανταφύλλου Ν.Ι., 2012 & Magiorkinis et al., 2014]

2.3 Ταξινόμηση Επιληψιών & Σύνδρομα

Επιληπτικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται το σύνολο σημείων, συμπτωμάτων και άλλων στοιχείων (τύποι κρίσεων, ηλικία έναρξης κρίσεων, προδιαθεσιακοί παράγοντες, ανατομικός εντοπισμός βλάβης κ.α) τα οποία συνιστούν μια μοναδική νοσολογική οντότητα. Το επιληπτικό σύνδρομο δεν πρέπει να ταυτίζεται με τις επιληπτικές κρίσεις, καθώς αποτελούν δυο διαφορετικές ορολογίες που παρόλο που συνδέονται

δεν πρέπει να συγχέονται. Ειδικότερα επιληπτικά σύνδρομα έχουν ταυτοποιηθεί με βάση τις στερεότυπες χαρακτηριστικές επιληπτικές κρίσεις, το πρότυπο επανεμφάνιση των επιληπτικών κρίσεων, την ηλικία εμφάνισης, τη συσχέτιση με νευρολογικές και άλλες κλινικές ενδείξεις, τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα, το οικογενειακό ιστορικό και την πρόγνωση [Στεφανάτου, 2019]. Όταν η επιληπτική κατάσταση έχει μια ειδική και σαφώς καθορισμένη αιτιολογία τότε πρόκειται για επιληπτική νόσο και μπορούμε να αναγνωρίσουμε κατηγορίες. Η αναγνώριση του επιληπτικού συνδρόμου από το θεράποντα ιατρό είναι αναγκαία, διότι γνωρίζοντας την κληρονομικότητα της νόσου, τον τύπο κρίσεων του πάσχοντα, τη σοβαρότητα και πρόγνωση, καθώς και συμπληρωματικές πληροφορίες, θα χορηγηθεί η ορθή φαρμακευτική αγωγή. Η εξατομίκευση της θεραπείας θα οδηγήσει σε μεγαλύτερη ανταπόκριση και στοχευμένες συμβουλές για την αντιμετώπιση της νόσου, ώστε ο άρρωστος να οδηγηθεί σε ποιοτικότερη διαβίωση.

Η Διεθνής Ένωση Κατά της Επιληψίας (ILAE) ορίζει τα σύνδρομα, με βάση τη μορφή των επιληπτικών κρίσεων, του τύπου της επιληψίας και την αιτιολογία τους. Όλα τα παραπάνω αποτελούν παράγοντες που οδηγούν στη διάγνωση του επιληπτικού συνδρόμου [Fisher et al., 2017].

Οι δύο γνωστότερες και συνηθέστερες κατηγορίες ταξινόμησης της επιληψίας είναι η ιδιοπαθής επιληψία και η συμπτωματική επιληψία. Στη συγκεκριμένη εργασία θα μελετήσουμε επίσης και κάποια ειδικά σύνδρομα και θα αναφέρουμε κάποιες πληροφορίες για όλες τις προαναφερθείσες κατηγορίες.

Ιδιοπαθής Επιληψία – Idiopathic Epilepsy

Δεν υφίσταται κάποια ορατή οργανική βλάβη του εγκεφάλου, η οποία να είναι υπεύθυνη για τις επιληπτικές κρίσεις. Δεν υπάρχει κάποια προφανής αιτία για την εκδήλωση της νόσου. Επηρεάζει 6 στους 10 ανθρώπους και αποτελεί τη συνηθέστερη ταξινόμηση της. Η πρόγνωση της ποικίλλει. Σύμφωνα με τη νέα κατηγοριοποίηση από τη Διεθνή Ένωση κατά της Επιληψίας (ILAE) το 2017 ο όρος «ιδιοπαθής» αντικαθίσταται από τον όρο «επιληψία γενετικής αιτιολογίας».

Συμπτωματική Επιληψία – Symptomatic Epilepsy

Οι επιληπτικές κρίσεις αποτελούν συνέπεια διαπιστωμένης οργανικής βλάβης (βλαβών) του εγκεφάλου. Η αιτία για την εμφάνιση των κρίσεων μπορεί να προέρχεται από πολυάριθμες παθήσεις και να έχει πολλές συνέπειες. Εφόσον ο θεράπων ιατρός εντοπίζει τη συγκεκριμένη αιτία για την πρόκληση των επιληπτικών κρίσεων μπορούμε να αναφερόμαστε στην συμπτωματική επιληψία. Σύμφωνα με την νέα κατηγοριοποίηση από τη Διεθνή Ένωση κατά της Επιληψίας (ILAE) το 2017 ο όρος «συμπτωματική» αντικαθίσταται από τον όρο «επιληψία δομικής / μεταβολικής αιτιολογίας».

Ειδικά / Άγνωστα Σύνδρομα – Unknown Syndromes

Υπάρχουν ασθενείς που πάσχουν από ειδικά σύνδρομα όπως είναι το Lennox-Gastaut, το Startle Syndrome, το Sturge Weber Syndrome, το Lafora Syndrome και το Oritz Syndrome. Σε αρκετούς ασθενείς που πάσχουν από επιληψία δε δύναται να προσδιοριστεί το επιληπτικό σύνδρομο από το οποίο πάσχουν, επομένως κατατάσσονται στα άγνωστα επιληπτικά σύνδρομα. Κάποια από τα ειδικά σύνδρομα, όπως για παράδειγμα το Lennox-Gastaut, είναι σοβαρές μορφές επιληψίας. Το Lennox-Gastaut εμφανίζεται στην παιδική ηλικία και έχει ποικιλία επιληπτικών εκδηλώσεων. Το ILAE προσδιόρισε την πάθηση ως επιληπτική εγκεφαλοπάθεια που οδηγεί σε προοδευτική νοητική δυσλειτουργία [Engel J. Jr., 2001]. Τα σύνδρομα Oritz, Lafora και Sturge Weber εμφανίζονται λόγω γονιδιακών μεταλλάξεων κυρίως στην παιδική ηλικία. Τέλος το Startle Syndrome αποτελεί μορφή αντανακλαστικής επιληψίας. Οι επιληπτικές κρίσεις προκαλούνται από αιφνίδια και απροσδόκητα ερεθίσματα. Το κύριο ερέθισμα ενεργοποίησης τους είναι ο ξαφνικός θόρυβος. Σύμφωνα με τη νέα κατηγοριοποίηση από τη Διεθνή Ένωση κατά της Επιληψίας (ILAE) το 2017 ο όρος «αγνώστου αιτιολογίας» αντικατέστησε τον όρο «κρυπτογενής επιληψία».

2.4 Τύποι Επιληπτικών Κρίσεων & Συμπτώματα

Η επιληψία μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία της ζωής ενός ατόμου. Βασικό σύμπτωμα της νόσου θεωρούνται οι υποτροπιάζουσες κρίσεις, δηλαδή αιφνίδιες ηλεκτρικές εκφορτίσεις στον εγκέφαλο που επηρεάζουν προσωρινά τον τρόπο λειτουργίας του. Ως επιληπτική κρίση ορίζεται μια παροδική όμως αιφνίδια εμφάνιση μη ομαλών φαινομένων, όπως μεταβολή του επιπέδου συνειδήσεως, κινητικές αισθητικές και ψυχικές εκδηλώσεις κ.α., που έχουν ως αποτέλεσμα τη μεταβολή της ομαλής λειτουργίας του εγκεφάλου [Sander J.W., 2014]. Σε πολλές περιπτώσεις το μεγαλύτερο μέρος της διάγνωσης της νόσου γίνεται βάσει του τύπου της επιληπτικής κρίσης.

Υπάρχουν τρεις μεγάλες κατηγορίες επιληπτικών κρίσεων, οι εστιακές, οι γενικευμένες και οι αταξινόμητες-άγνωστες κρίσεις. Σε κάθε κατηγορία υπάρχουν πολλές διαφορετικές υποκατηγορίες. Οι γιατροί έχουν διαπιστώσει παραπάνω από 30 τύπους κρίσεων. [Fisher et al., 2017 & National Institute of Neurological Disorders, 2015].

Εστιακές Κρίσεις – Focal Onset Seizures

Οι εστιακές κρίσεις προέρχονται από τη διαταραχή μιας συγκεκριμένης εστίας του εγκεφάλου που ορίζεται ως επιληπτογενής ζώνη, γεγονός που διαπιστώνεται κλινικά αλλά και ηλεκτρογραφικά [Kiriakopoulos E., 2017]. Η συμπτωματολογία της εστιακής κρίσης διαφέρει ανάλογα με τον εντοπισμό της ζώνης επιληπτογένεσης. Οι εστιακές κρίσεις χωρίζονται σε δυο μεγάλες κατηγορίες και κάθε μία από αυτές έχει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά και τρόπο εκδήλωσης. Οι απλές εστιακές κρίσεις στις οποίες το επίπεδο συνείδησης διατηρείται και οι σύνθετες εστιακές κρίσεις, όπου το

επίπεδο συνείδησης διαταράσσεται. Ένα συχνό σύμπτωμα των σύνθετων εστιακών κρίσεων αποτελεί η εμφάνιση επαναλαμβανόμενων παράξενων κινήσεων (ανοιγοκλείσιμο ματιών, συσπάσεις, κινήσεις στο στόμα κ.α.), που ονομάζονται αυτοματισμοί. Οι εστιακές κρίσεις μπορεί να εξελιχθούν σε γενικευμένες, εάν η ηλεκτρική εκφόρτιση της ζώνης της επιληπτογένεσης εξαπλωθεί σε μεγάλη φλοιική εγκεφαλική περιοχή. Συνήθως οι εστιακές κρίσεις διαρκούν 1 με 2 λεπτά.

Γενικευμένες Κρίσεις – Generalized Onset Seizures

Οι επιληπτικές κρίσεις για τις οποίες έχουμε κλινικά και ηλεκτρογραφικά στοιχεία για την εξαρχής ταυτόχρονη συμμετοχή των δυο ημισφαιρίων ονομάζονται γενικευμένες [Holmes G.L., 2004]. Συνήθως παρατηρείται μη φυσιολογική νευρωνική δραστηριότητα που εμφανίζεται γρήγορα και στις δυο πλευρές του εγκεφάλου. Αποτελούν πρωτοπαθώς γενικευμένες κρίσεις με ή χωρίς σπασμούς. Συμπτώματα των γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων είναι η απώλεια συνείδησης και οι τονικοί/κλονικοί σπασμοί των μυών. Έχουν παρατηρηθεί έξι βασικά είδη γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων [Holmes G.L., 2004]. Οι αφαιρέσεις μπορεί να είναι τυπικές και άτυπες, τονικές κρίσεις και ατονικές κρίσεις, κλονικές κρίσεις, μυοκλονικές και τονικοκλονικές κρίσεις, κάθε μια με τα δικά της συμπτώματα και κλινική εικόνα. Συνήθως οι γενικευμένες κρίσεις διαρκούν από δευτερόλεπτα έως κάποια λεπτά.

Άγνωστες - Αταξινόμητες Κρίσεις – Unknown Onset Seizures

Οι κρίσεις για τις οποίες δεν έχουμε επαρκή στοιχεία ώστε να τις εντάξουμε στις παραπάνω δυο κατηγορίες ονομάζονται άγνωστες. Για παράδειγμα κάποιοι επιληπτικοί σπασμοί ή κάποιες τονικοκλονικές κρίσεις που δεν έχουν τα χαρακτηριστικά και την κλινική εικόνα γενικευμένων κρίσεων καθώς και κρίσεις που εμφανίζονται σε νεογνά δεν δύναται να ταξινομηθούν ως εστιακές ή γενικευμένες και παραμένουν (μέχρι στιγμής) άγνωστες [Τριανταφύλλου Ν.Ι., 2012].

Ορισμένα χαρακτηριστικά μετά την επιληπτική κρίση, βοηθούν στον εντοπισμό της ζώνης επιληπτογένεσης και κατόπιν στον προσδιορισμό της επιληπτικής κρίσης είτε σε εστιακή είτε σε γενικευμένη είτε ακόμη και σε άγνωστη. Φυσικά δεν είναι πάντα εύκολο να προσδιοριστεί μια επιληπτική κρίση.

Τα συμπτώματα στην επιληψία μπορεί να ποικίλλουν σημαντικά από άτομο σε άτομο. Αρκετοί άνθρωποι με επιληψία μοιάζουν απλά σαν να κοιτάζουν στο κενό για μερικά δευτερόλεπτα κατά τη διάρκεια της κρίσης, ενώ άλλοι αντιμετωπίζουν επαναλαμβανόμενες συσπάσεις σε χέρια και πόδια.

Υπάρχουν και συμπτώματα, τα οποία εμφανίζονται πριν την επιληπτική κρίση. [Schachter S. et al. ,2013]. Μερικά από αυτά είναι:

- Στομαχικές ενοχλήσεις
- Οπτικές Ψευδαισθήσεις

- Οσφρητικές Ψευδαισθήσεις
- Κεφαλαλγία
- Ναυτία

Τα συμπτώματα που εμφανίζονται κατά την διάρκεια μιας επιληπτικής κρίσης ποικίλλουν, ανάλογα με το είδος της κρίσης. Επιγραμματικά αναφέραμε τα συνηθέστερα σε κάθε τύπο επιληπτικών κρίσεων. Η τελική εκτίμηση της κλινικής εικόνας του ασθενούς γίνεται πάντα από τον αρμόδιο γιατρό.

2.5 Αίτια & Παράγοντες Κινδύνου στην Επιληψία

Τα αίτια της επιληψίας δεν είναι πάντα εύκολο να προσδιοριστούν και διαφέρουν από άτομο σε άτομο και από ηλικία σε ηλικία. Στις περιπτώσεις που οι επιληπτικές κρίσεις δεν έχουν αναγνωρίσιμη αιτία και δεν υφίσταται οργανική βλάβη για την εμφάνισή τους (ιδιοπαθείς επιληψίες), πιθανόν τα αίτια να είναι συγγενή. Αντιθέτως τα αίτια των συμπτωματικών επιληψιών είναι διάφορα και διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία και από ασθενή σε ασθενή.

Ενδεικτικά αναφέρουμε κάποια από αυτά παρακάτω ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα των ασθενών. [Schachter et al. ,2013]

Νεογνά

- Ισχαιμική Εγκεφαλοπάθεια
- Μεταβολικές Διαταραχές

Εφηβοί & Νεαροί Ενήλικες

- Λοιμώξεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος(ΚΝΣ)
- Κρανιοεγκεφαλικές Κακώσεις(ΚΕΚ)
- Αναπτυξιακές Διαταραχές

Ενήλικες

- Όγκοι
- Κρανιοεγκεφαλικές Κακώσεις
- Καταχρήσεις

Υπερήλικες(>65 ετών)

- Εκφυλιστικά Νοσήματα
- Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια

Τα αίτια που αναφέρθηκαν παραπάνω δεν αποτελούν μονόδρομη διάγνωση της επιληψίας, ούτε είναι δεδομένο πως βάσει ηλικίας παρουσιάζονται τα συγκεκριμένα αίτια. Για να είναι σε θέση ο θεράπων ιατρός να διαπιστώσει την υποκειμενική αιτία της επιληψίας, πρέπει να γίνει προσεκτικός έλεγχος στο ιστορικό του ασθενή καθώς και να πραγματοποιηθεί μια αντικειμενική εξέταση.

Φυσικά υπάρχουν κάποιοι παράγοντες που πυροδοτούν την επιληψία, χωρίς αυτό να σημαίνει πως το άτομο θα εμφανίσει επιληπτικές κρίσεις. Μερικοί από τους

παράγοντες κινδύνου αναφέρονται παρακάτω. [National Institute of Neurological Disorders, 2015]

Παράγοντες Κινδύνου για την έναρξη ή την αύξηση της συχνότητας των κρίσεων

- Στέρηση Ύπνου ή Κακή Ποιότητα Ύπνου
- Υπερβολική Κόπωση ή Υπερβολική Άσκηση
- Κατάχρηση Αλκοόλ
- Ξαφνικές Τοξικές & Μεταβολικές Καταστάσεις
- Σοβαρές Λοιμώξεις (AIDS,μηνιγγίτιδα, κ.α)
- Μακρά περίοδο έλλειψης νερού & φαγητού
- Εμμηνορροσία
- Παράλειψη Φαρμακευτικής Αγωγής

Επίσης το στρες και το άγχος καθώς και η χρήση ναρκωτικών ουσιών και φαρμάκων, μπορεί να πυροδοτήσουν μια επιληπτική κρίση. Οφείλουμε να είμαστε επιφυλακτικοί και να αποφύγουμε να συγχέουμε απευθείας κάποιους παράγοντες κινδύνου ως αίτιο μιας επιληπτικής κρίσης και να προχωρούμε στην ιατρική συμβουλή ώστε να γίνει ορθή διάγνωση.

2.6 Διάγνωση & Θεραπεία της Επιληψίας

Όπως αναφέρθηκε και στην αρχή του κεφαλαίου, για να γίνει κλινική διάγνωση ένα άτομο πρέπει να έχει τουλάχιστον δυο απρόκλητες (ή αντανακλαστικές) επιληπτικές κρίσεις που απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 24 ώρες. Εφόσον έχουν εμφανιστεί τα παραπάνω, το άτομο πάσχει από επιληψία.

Η διάγνωση γίνεται από ειδικό ιατρό, νευρολόγο, καθώς πολλά υγιή άτομα μπορεί να εμφανίσουν στην ζωή τους μια επιληπτική κρίση, χωρίς συγκεκριμένη παθολογική αιτία.

Είναι σημαντικό να γίνει διάγνωση της επιληπτικής κρίσης ή του επιληπτικού συνδρόμου του ατόμου. Δυστυχώς δεν είναι πάντα εύκολο να αναγνωριστούν τα παραπάνω. Ο τύπος των επιληπτικών κρίσεων όπως αυτός καθορίζεται κλινικά και ηλεκτρογραφικά, συνήθως υποδεικνύει τη θεραπεία που πρέπει να ακολουθήσει ο ασθενής.

Ο εργαστηριακός έλεγχος χρειάζεται να περιλαμβάνει τη διερεύνηση των αιτιών της πάθησης, απεικονιστικό έλεγχο του εγκεφάλου και πλήρη βιοχημικό και αιματολογικό έλεγχο. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) παραμένει βασικό διαγνωστικό εργαλείο καθώς καταγράφει την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου αποκαλύπτοντας πιθανή δυσλειτουργία, ενώ εντοπίζει σε μεγάλα ποσοστά τη ζώνη επιληπτογένεσης. (WHO, 2019)

Συμπερασματικά εντοπίζοντας τον τύπο των επιληπτικών κρίσεων μπορεί να προχωρήσει ο θεράπων ιατρός σε μια πρώτη διάγνωση. Ο καθορισμός της θεραπείας των κρίσεων εξαρτάται από την ακριβή διάγνωση και τον εντοπισμό της ταξινόμησης της επιληψίας.

Το θεραπευτικό πλάνο που θα ακολουθήσει μετά τη διάγνωση εξαρτάται από όσα αναφέρθηκαν παραπάνω. Αν διαπιστωθεί συμπτωματική επιληψία, τότε ο θεράπωντας θα προτείνει και αιτιολογική θεραπεία – όπου αυτό είναι πιθανό (π.χ. όγκος), παράλληλα με την αντιεπιληπτική αγωγή.

Οι ασθενείς που πάσχουν από επιληψία μαθαίνουν να ζουν με αυτή και την εντάσσουν στην πραγματικότητά τους. Σα νόσος ενίοτε μπορεί να αποβεί απειλητική για τους πάσχοντες, είτε με ασυνήθιστα παρατεταμένες κρίσεις ή ακόμη και με αιφνίδιο θάνατο. Συνήθως οι επιληπτικές κρίσεις δεν προκαλούν μόνιμη εγκεφαλική βλάβη, αλλά δεν αποκλείεται να επηρεαστεί η εγκεφαλική λειτουργία ενός επιληπτικού ασθενή με συνεχείς επιληπτικές κρίσεις.

Εντούτοις με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή, διαίτα, ειδικές συσκευές και/ή χειρουργική επέμβαση, μπορούν κάποιοι πάσχοντες να βελτιώσουν αισθητά την ποιότητα ζωής τους και να ελέγξουν τις επιληπτικές κρίσεις.

Κεφάλαιο 3

Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

Σκοπός του 3^{ου} κεφαλαίου είναι η συλλογή και η καταγραφή των δημοσιευμένων μελετών που εξετάζουν την επίδραση της Μπριβαρασετάμης σε ασθενείς με επιληψία. Στόχος του είναι η ανάδειξη πιθανής σχέσης μεταξύ της παρούσας έρευνας και της υπάρχουσας βιβλιογραφίας. Η γνώση που αντλούμε από τα αποτελέσματα των ήδη δημοσιευμένων ερευνών, συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση του θέματος καθώς και στην ανάδειξη τυχόν ερευνητικών προβλημάτων που θα μπορούσαν να μελετηθούν από την παρούσα ανάλυση. Τέλος τα ευρήματα των σχετικών μελετών θα βοηθήσουν στη σύγκριση με τα αποτελέσματα που θα προκύψουν μετέπειτα, στα κεφάλαια της στατιστικής συμπερασματολογίας της εργασίας.

3.1 Δημοσιευμένα Αποτελέσματα Κλινικών Δοκιμών Φάσης II και Φάσης III για την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (W.H.O), ως κλινική δοκιμή ορίζεται η έρευνα που μελετά νέα φάρμακα ή θεραπείες και αξιολογεί τις επιδράσεις τους στην υγεία των ανθρώπων. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ορίζει πως κλινική δοκιμή είναι η μελέτη που πραγματοποιείται για τη διερεύνηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας ενός νέου φαρμάκου ή μιας νέας θεραπείας. Οι κλινικές δοκιμές είναι προσεκτικά σχεδιασμένες μελέτες, που διέπονται από συγκεκριμένους κανονισμούς και για την έναρξη τους απαιτείται έγκριση από τον αρμόδιο οργανισμό. Συγκεκριμένα στην Ελλάδα, διεξάγονται μετά από την έγκριση του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ). Οι κλινικές δοκιμές αποτελούνται από τέσσερις φάσεις. Στη Φάση I ελέγχεται η ασφάλεια και η “ανεκτή” δόση του νέου φαρμάκου. Στη Φάση II, εφόσον έχει προσδιοριστεί μια δόση που δεν είναι επιβλαβής για τον ασθενή, ελέγχεται η αποτελεσματικότητα και τυχόν παρενέργειες που μπορεί να προκύψουν λόγω του νέου φαρμάκου. Περίπου 33% των φαρμάκων που εξετάζονται περνούν στην επόμενη φάση. Στη Φάση III ελέγχεται αν το εξεταζόμενο φάρμακο είναι καλύτερο ή ισοδύναμο με τις υπάρχουσες θεραπείες και ταυτόχρονα παρακολουθείται εκ νέου η αποτελεσματικότητά του και η εμφάνιση παρενεργειών, όπου περίπου το 25-30% των νέων φαρμάκων περνούν στην επόμενη φάση. Τέλος στη Φάση IV η μελέτη είναι πλέον λιγότερο παρεμβατική καθώς το δείγμα που εξετάζουμε είναι πολύ μεγαλύτερο από αυτά σε προηγούμενες φάσεις και ελέγχουμε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του φαρμάκου[FDA, 2018 & Τζαβελάς Γ., 2019]. Αν και όλες οι φάσεις είναι καίριες για να προσδιοριστεί αν η νέα θεραπεία “αξίζει” να διατεθεί στον ευρύτερο πληθυσμό, οι Φάσεις II και III δίνουν κάποια βασικά αποτελέσματα τα οποία αποτελούν γνώμονα και συγκρίνονται αργότερα με τις μελέτες που θα πραγματοποιηθούν στην κλινική πραγματικότητα. Παρακάτω θα αναφέρουμε κάποια αποτελέσματα από μελέτες για την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης σε ασθενείς με επιληψία που έχουν προκύψει από τη Φάση II και III κλινικών δοκιμών.

Από τη διπλότυφλη (double-blinded) τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή Φάσης IIb N01193, δείγματος 208 ασθενών για τη σύγκριση της Μπριβαρασετάμης ως συγχορηγούμενο αντιεπιληπτικό με το Placebo σε ασθενείς με εστιακή επιληψία, οι French J.A. et al. (2010) παρατήρησαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα του φαρμάκου έναντι του Placebo. Συγκεκριμένα υπήρξαν τέσσερις ομάδες ασθενών, αυτοί που ανατέθηκαν στο εικονικό φάρμακο, αυτοί που ανατέθηκαν στο φάρμακο με ημερήσια δόση 5mg, αυτοί που ανατέθηκαν στο φάρμακο με ημερήσια δόση 20mg και αυτοί που ανατέθηκαν στο φάρμακο με ημερήσια δόση 50mg, από τις οποίες προέκυψε ότι οι ασθενείς στις ομάδες του φαρμάκου είχαν ανταπόκριση στη θεραπεία άνω του 50%, που ήταν στατιστικά σημαντική έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Επίσης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων ανά εβδομάδα θεραπείας για τις ομάδες των δόσεων 20mg και 50mg.

Από μια παρόμοια διπλότυφλη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή Φάσης IIb (μελέτη N01114), οι Van Paesschen W. et al. (2013) δεν παρατήρησαν στατιστικά σημαντική μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων για όλες τις ομάδες του φαρμάκου. Σκοπός της εν λόγω κλινικής δοκιμής ήταν η σύγκριση του εικονικού φαρμάκου με την Μπριβαρασετάμη (ως συγχορηγούμενο αντιεπιληπτικό) σε ασθενείς με εστιακή επιληψία. Συγκεκριμένα η μελέτη αποτελούνταν από 157 ασθενείς, που ανατέθηκαν είτε στο εικονικό φάρμακο είτε στο εξεταζόμενο φάρμακο με πιθανές ημερήσιες δόσεις 50 και 150mg και η δοκιμή διάρκεσε 10 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε πως για δόση 50mg ημερησίως, υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων καθώς και ότι οι ασθενείς που ήταν στη συγκεκριμένη ομάδα είχαν στατιστικά σημαντική ανταπόκριση άνω του 50% στην θεραπεία με Μπριβαρασετάμη.

Οι Rynlin P. et al. (2014) από την κλινική δοκιμή N01252, δείγματος 398 ασθενών που χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες (εικονικό φάρμακο, BRV ημερήσιας δόσης 20mg, BRV ημερήσιας δόσης 50mg και BRV ημερήσιας δόσης 100mg) παρατήρησαν πως υπάρχουν στατιστικά σημαντικές ενδείξεις της αποτελεσματικότητας της Μπριβιράσεταμης ως συγχορηγούμενο αντιεπιληπτικό σε ασθενείς με εστιακή επιληψία. Διαπίστωσαν πως στην ομάδα με ημερήσια δόση 100mg, υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων καθώς και ανταπόκριση στη θεραπεία άνω του 50%.

Από τα δεδομένα της κλινικής δοκιμής N01253 (Φάσης III), δείγματος 396 ασθενών τεσσάρων ομάδων (Placebo, BRV 5mg, BRV 20mg και BRV 50mg) οι Biton V. et al. (2014) σε αντίθεση με τους French J.A. et al. (2010), παρατήρησαν στατιστικά σημαντική μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων, για το group των ασθενών με ημερήσια δόση 50mg, ενώ δεν υπήρξαν ενδείξεις για στατιστική σημαντικότητα στην ανταπόκριση του φαρμάκου άνω του 50% σε καμία από τις ομάδες του φαρμάκου.

Οι Klein P. et al. (2015) για την κλινική δοκιμή N01358 (Φάσης III), δείγματος 760 ασθενών, που ανατέθηκαν σε τρεις ομάδες (εικονικό φάρμακο, BRV 100mg και BRV 200mg) διαπίστωσαν πως η Μπριβαρασετάμη είναι αποτελεσματική στην “αντιμετώπιση” της εστιακής επιληψίας ως συμπληρωματική αγωγή. Στις δύο ομάδες του φαρμάκου παρουσιάστηκε στατιστική σημαντικότητα στη μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων καθώς επίσης και ανταπόκριση στο φάρμακο που ήταν άνω του 50%.

Οι παραπάνω μελέτες είχαν ως στόχο την εύρεση ισχυρών ενδείξεων της αποτελεσματικότητας της Μπριβαρασετάμης ως συμπληρωματική αγωγή σε ασθενείς με εστιακή επιληψία. Οι Kwan P. et al. (2014) από την κλινική δοκιμή N01254 (Φάσης III), έλεγξαν την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης σε ασθενείς με εστιακή αλλά και γενικευμένη επιληψία. Η μελέτη αποτελούνταν από 480 ασθενείς, που ανατέθηκαν σε δυο ομάδες, είτε στο εικονικό φάρμακο είτε στο BRV με

τιτλοποίηση δόσης ως και 150mg. Τα αποτελέσματα ήταν θετικά καθώς το group του φαρμάκου είχε ανταπόκριση σε αυτό, άνω του 50%, που ήταν στατιστικά σημαντική.

Οι Arnold S. et al. (2018) δημοσίευσαν τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών N01276 και N01306 που μελετούσαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης ως μονοθεραπεία, τα οποία δεν ήταν ενθαρρυντικά. Οι δύο δοκιμές σταμάτησαν νωρίτερα από το τελικό σημείο, λόγω του αυξημένου ποσοστού διακοπής της αγωγής. Δεν υπήρχαν επομένως ισχυρές ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης ως μονοθεραπεία.

Συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα των παραπάνω κλινικών δοκιμών Φάσης II και III έδειξαν πως υπάρχει ανταπόκριση στη θεραπεία με BRV, ως συγχορηγούμενο αντιεπιληπτικό σε διάφορες πιθανές δόσεις έναντι του Placebo και υπήρξε επίσης μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων ανά εβδομάδα θεραπείας. Αντίθετα στις πρώιμες έρευνες για την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης ως μονοθεραπεία δεν εξήχθησαν αρκετά ικανοποιητικά αποτελέσματα.

3.2 Δημοσιευμένα Αποτελέσματα Κλινικών Δοκιμών Φάσης II και Φάσης III για την ασφάλεια και ανοχή της Μπριβαρασετάμης

Η εμφάνιση παρενεργειών λόγω της θεραπείας που ακολουθεί ο ασθενής, πολλές φορές τον οδηγεί στη διακοπή της. Επομένως η ασφάλεια και η ανοχή ενός νέου φαρμάκου ή μιας νέας θεραπείας αποτελεί βασικό κριτήριο για να εγκριθεί η κυκλοφορία του. Κατανοούμε ότι ένα αποτελεσματικό φάρμακο δεν σημαίνει αυτόματα ότι είναι και ένα “καλό” φάρμακο. Στις κλινικές δοκιμές ελέγχεται ο συνδυασμός της αποτελεσματικότητας και της ανοχής του ασθενή στη νέα θεραπεία. Φυσικά πολλές παρενέργειες μπορεί να εμφανιστούν και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, όμως η παρακολούθηση και η άμεση καταγραφή των συνηθέστερων παρενεργειών της νέας θεραπείας καθώς και της σοβαρότητάς τους, είναι μείζονος σημασίας.

Οι French J.A. et al. (2010) από τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής N01193, κατέληξαν πως οι ασθενείς των ομάδων που τους χορηγήθηκε Μπριβαρασετάμη, ήταν αρκετά “ανεκτικοί” σε αυτή, δηλαδή δεν διέκοψαν τη θεραπεία λόγω προβλημάτων που προκάλεσε το νέο φάρμακο. Συγκεκριμένα οι παρενέργειες που εμφάνισαν οι ασθενείς ήταν ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα, με συνηθέστερες παρενέργειες την κόπωση και τη ρινοφαρυγγίτιδα. Η διακοπή της Μπριβαρασετάμης λόγω παρενεργειών που οφείλονται εξ ολοκλήρου στην αγωγή είτε του εικονικού φαρμάκου είτε του υπό δοκιμή φαρμάκου ήταν σπάνια (Placebo: 3.7% και BRV: 2.6%), με υψηλότερα ποσοστά διακοπής να σημειώνονται για την ομάδα του Placebo.

Οι Van Paesschen W. et al. (2013) με τα δεδομένα της κλινικής δοκιμής N01114, παρατήρησαν ότι τα ποσοστά εμφάνισης παρενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων του φαρμάκου και της ομάδας του Placebo και συγκεκριμένα λίγο υψηλότερα ποσοστά σημειώθηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η βαρύτητα των παρενεργειών ήταν ήπια έως μέτρια και οι συνηθέστερες καταγεγραμμένες

παρενέργειες ήταν ο πονοκέφαλος, η κόπωση, η ζάλη και η ναυτία (με υψηλότερα ποσοστά στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Επτά ασθενείς εμφάνισαν σοβαρές παρενέργειες (4.4% του δείγματος), εκ των οποίων μόνο οι παρενέργειες που εμφανίστηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου συσχετίστηκαν με την αγωγή. Συνολικά πέντε ασθενείς διέκοψαν τη μελέτη λόγω της εμφάνισης παρενεργειών.

Οι Rynlin P. et al. (2014) για την κλινική δοκιμή N01252 διαπίστωσαν αντίθετα αποτελέσματα από τους Van Paesschen W. et al. (2013) σε ό,τι αφορά τα ποσοστά εμφάνισης των παρενεργειών μεταξύ των ομάδων. Συγκεκριμένα στις ομάδες που χορηγούνταν Μπριβαρασετάμη, είχαν υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης έναντι της ομάδας του Placebo. Η ένταση και βαρύτητα των παρενεργειών ήταν ήπια έως μέτρια και οι συνηθέστερες παρενέργειες στις ομάδες του φαρμάκου ήταν ο πονοκέφαλος, η ζάλη, η κόπωση και η υπνηλία. Συνολικά και στις δυο διαθέσιμες θεραπείες, 4% του δείγματος εμφάνισε σοβαρές παρενέργειες. Στις ομάδες που χορηγούνταν η Μπριβαρασετάμη καταγράφηκαν παρενέργειες όπως αμνησία, grand mal σπασμοί, status epilepticus και ψυχωτικές διαταραχές, ενώ στην ομάδα του Placebo σηψαιμία και στηθάγχη.

Από την κλινική δοκιμή N01253 (Φάσης III), οι Biton V. et al. (2014) διαπίστωσαν πως η αγωγή με Μπριβαρασετάμη ήταν γενικά ανεκτή από τους ασθενείς. Οι παρενέργειες λόγω του φαρμάκου ήταν ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα και οι συνηθέστερες ήταν ο εμετός, η διάρροια, η αυπνία, η κόπωση και η ναυτία. Οι σοβαρές παρενέργειες που καταγράφηκαν ήταν κατάθλιψη, ευερεθιστότητα καθώς επίσης ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές του νευρικού συστήματος. Συνολικά 26 ασθενείς εμφάνισαν σοβαρές παρενέργειες, με την πλειοψηφία των ασθενών να ανήκουν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τέλος 20 ασθενείς διέκοψαν τη μελέτη λόγω παρενεργειών, ανεξάρτητα από τη βαρύτητα τους.

Οι Kwan P. et al. (2014) από τα δεδομένα της κλινικής δοκιμής N01254, όπως και οι Rynlin P. et al. (2014) στην κλινική δοκιμή N01252, παρατήρησαν ότι τα ποσοστά εμφάνισης παρενεργειών είναι παρόμοια στις ομάδες του εξεταζόμενου φαρμάκου και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Για την ακρίβεια, το ποσοστό εμφάνισης παρενεργειών ήταν υψηλότερο στις ομάδες που χορηγούνταν η Μπριβαρασετάμη. Για τις σοβαρές παρενέργειες που καταγράφηκαν, τα ποσοστά ήταν υψηλότερα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα ποσοστά διακοπής της αγωγής ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων, με 6.1% για το BRV και 5.0% για το Placebo.

Οι Klein P. et al. (2015) ύστερα από την ανάλυση των δεδομένων της κλινικής δοκιμής N01358, κατέληξαν πως στις ομάδες που χορηγούνταν η Μπριβαρασετάμη, τα ποσοστά εμφάνισης παρενεργειών ήταν υψηλότερα από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και επίσης το ποσοστό διακοπής της αγωγής ήταν υψηλότερο. Οι συνηθέστερες παρενέργειες ήταν η υπνηλία, η ζάλη και η κόπωση. Η εμφάνιση ψυχιατρικών παρενεργειών ήταν σπάνια και τα ποσοστά εμφάνισης ήταν παρόμοια στις ομάδες της Μπριβαρασετάμης και του Placebo. Τέλος το ποσοστό εμφάνισης αυτοκτονικών τάσεων ήταν χαμηλό.

Οι Yates S.L. et al. (2015) επιθυμούσαν να αξιολογήσουν μη ψυχωτικές συμπεριφορικές παρενέργειες σε ασθενείς που χορηγούνταν LEV και άλλαξαν σε BRV. Η μελέτη ήταν ανοιχτή προοπτική, χωρίς προκαθορισμένο τελικό σημείο σε ασθενείς με επιληψία που άλλαξαν την αγωγή με Λεβετιρασετάμη σε Μπριβαρασετάμη και τα δεδομένα ήταν από την κλινική δοκιμή Φάσης IIIb NCT01653262. Το δείγμα ανερχόταν σε 29 ασθενείς, λόγω της δυσκολίας εύρεσής τους και έλαβε χώρα σε τέσσερα κέντρα. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν άνω των 16 ετών και τους συγχορηγούνταν 2 με 3 αντιεπιληπτικά ταυτόχρονα με την βασική αγωγή. Η μετάβαση από το ένα φάρμακο στο άλλο έγινε άμεσα. Το τελικό συμπέρασμα ήταν, πως οι ασθενείς που εμφάνισαν συμπεριφορικές παρενέργειες κατά την αγωγή με Λεβετιρασετάμη, μπορούν να επωφεληθούν αν αλλάξουν την αγωγή τους σε Μπριβαρασετάμη, καθώς 27 από τους 29 ασθενείς εμφάνισαν μείωση στις συμπεριφορικές παρενέργειες μετά την αλλαγή της αγωγής.

Συγκεντρωτικά οι ενδείξεις για την ασφάλεια και την ανοχή στην αγωγή με Μπριβαρασετάμη ήταν αρκετά ενθαρρυντικές. Στην πλειοψηφία των κλινικών δοκιμών που διεξήχθησαν, οι ασθενείς ήταν “ανεκτικοί” στη νέα θεραπεία. Οι παρενέργειες που καταγράφηκαν ήταν ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και δεν ήταν μεγάλο το ποσοστό διακοπής της θεραπείας εξαιτίας αυτών. Οι συνηθέστερες παρενέργειες ήταν η κόπωση, ο πονοκέφαλος και η υπνηλία. Επιπροσθέτως τα ποσοστά των σοβαρών παρενεργειών κυμάνθηκαν σε χαμηλά επίπεδα. Πετυχαίνοντας το συνδυασμό αποτελεσματικότητας και ασφάλειας δόθηκε στη Μπριβαρασετάμη έγκριση για τη διανομή της στο κλινικό περιβάλλον και νέες μελέτες διεξήχθησαν σε διαφορετικό πλαίσιο, για την αξιολόγηση του φαρμάκου σε πραγματικό χρόνο και στον ευρύτερο πληθυσμό.

3.3 Δημοσιευμένες Μελέτες στην κλινική πρακτική για την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης

Μετά τη διανομή μιας νέας θεραπείας ή ενός νέου φαρμάκου στην αγορά, η διεξαγωγή των μελετών αλλάζει, από παρεμβατικές στη φάση των κλινικών δοκιμών, μεταβάλλονται σε παρατηρητικές, καθώς χρησιμοποιούνται άλλες τεχνικές και δειγματοληπτικά σχέδια για την εξαγωγή αποτελεσμάτων. Αρκετές μελέτες σε αυτό το στάδιο είναι αναδρομικές καθώς βασίζονται σε ιατρικά δεδομένα με τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που μας ενδιαφέρει και στοχεύουν στη ταχύτερη εξαγωγή συμπερασμάτων, που είναι ένα από τα βασικά πλεονεκτήματα αυτού του είδους μελετών.

Υπάρχουν διάφορα ερωτήματα όσον αφορά την αγωγή με Μπριβαρασετάμη που μέσω της ανάλυσης κλινικών δεδομένων, πολλοί επιστήμονες στοχεύουν να απαντήσουν. Για παράδειγμα, είναι η αποτελεσματικότητα της νέας θεραπείας στα ίδια ή σε καλύτερα επίπεδα από τα επίπεδα που βρισκόταν στην κλινική δοκιμή; Κυμαίνονται οι παρενέργειες σε χαμηλά ποσοστά ή λόγω της αύξησης του δείγματος και με το πέρασ του χρόνου εμφανίστηκαν νέες παρενέργειες; Είναι η Μπριβαρασετάμη πιο αποτελεσματική από την Λεβετιρασετάμη; Μπορεί να λειτουργήσει εξίσου και ως μονοθεραπεία (σε εκείνους τους ασθενείς που ο

θεράποντας έκρινε πως μπορεί να ληφθεί με αυτό το τρόπο) το BRV και άλλα πολλά ερωτήματα.

Οι Steinig I. et al. (2017) σε μια πολυκεντρική μελέτη κοορτής στη Γερμανία, μελέτησαν τους παράγοντες που συμβάλλουν στην αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης ως πρόσθετο αντιεπιληπτικό φάρμακο. Η μελέτη ήταν αναδρομική και διεξήχθη μετά τη διάθεσή της στην αγορά. Το τελικό δείγμα ήταν 262 ασθενείς και η ανταπόκριση ελέγχθηκε στις ιατρικές επισκέψεις των ασθενών (follow-ups) στους τρεις και έξι μήνες. Σε περίπου 51% των ασθενών χορηγούνταν Λεβετιρασετάμη πριν την έναρξη της θεραπείας με Μπριβαρασετάμη. Η ανάλυση έδειξε πως οι ασθενείς είχαν υψηλά ποσοστά, 50% ανταπόκρισης στο φάρμακο (μείωση επιληπτικών κρίσεων 50% από την έναρξη της θεραπείας), ακόμα και για ασθενείς που έπαιρναν LEV στο παρελθόν. Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα ήταν απρόσμενο καθώς προηγούμενες έρευνες είχαν δείξει πως η αγωγή με Λεβετιρασετάμη πριν την αλλαγή σε Μπριβαρασετάμη οδηγούσε σε χαμηλά ποσοστά ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπεία με BRV. Αντίθετα η ανάλυση έδειξε πως οι ασθενείς με γενικευμένα επιληπτικά σύνδρομα, έχουν υψηλότερη ανταπόκριση στη θεραπεία, αποτέλεσμα που επιβεβαιώνει την βιβλιογραφία. Ο μοναδικός παράγοντας που ήταν στατιστικά σημαντικός στην πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας του BRV, ήταν η έναρξη διάθεσης του φαρμάκου σε ασθενείς που δεν τους είχε χορηγηθεί ποτέ LEV (Lev naive patients).

Οι Ruiz-Gimenez J. et al. (2017) μελέτησαν τη Μπριβαρασετάμη σε πραγματικό χρόνο για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και τις παρενέργειές της και πραγματοποίησαν επιπλέον ελέγχους στους ασθενείς που άλλαξαν την αγωγή τους από Λεβετιρασετάμη σε Μπριβαρασετάμη. Η μελέτη ήταν πολυκεντρική, αναδρομική και παρατηρητική και οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν άνω των δεκαέξι ετών με εστιακές κρίσεις. Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε μετά από τρεις μήνες αγωγής, μετά τη συλλογή των δεδομένων από την ιατρική επίσκεψη των ασθενών. Το δείγμα ήταν 298 ασθενείς. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν παρόμοια με αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές. Ποσοστό 39.8% του συνολικού δείγματος εμφάνισε άνω του 50% ανταπόκριση στο φάρμακο, 15.8% δεν είχε καθόλου κρίσεις μετά την έναρξη της αγωγής και 7.4% εμφάνισε αύξηση επιληπτικών κρίσεων. Η διάμεση συχνότητα κρίσεων παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση ύστερα από τρεις μήνες αγωγής με Μπριβαρασετάμη. Τέλος για τους ασθενείς που άλλαξαν την αγωγή τους από LEV σε BRV, τα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία ήταν εξίσου υψηλά.

Η αξιολόγηση της πρώτης κλινικής εμπειρίας για τη θεραπεία της επιληψίας με Μπριβαρασετάμη είναι το αντικείμενο της μελέτης των Zahnert F. et al. (2018). Συγκεκριμένα είναι μια αναδρομική μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του BRV ως συγχορηγούμενη αντιεπιληπτική αγωγή και ως μονοθεραπεία. Το δείγμα της μελέτης ήταν 93 ασθενείς, εκ των οποίων οι 12 ασθενείς λάμβαναν το φάρμακο ως μονοθεραπεία. Για 57

ασθενείς, που έκαναν παραπάνω από μια επιληπτική κρίση στην αρχή της μελέτης, 35.1% εμφάνισαν παραπάνω από 50% ανταπόκριση στη θεραπεία, 8.8% είχαν ανταπόκριση μικρότερη από 50%, 8.8% είχαν 100% ανταπόκριση στο φάρμακο (ήταν ελεύθεροι κρίσεων), 29.8% δεν παρουσίασαν μεταβολή στις επιληπτικές κρίσεις και 26.3% εμφάνισαν αύξηση στη συχνότητα των κρίσεων. Από τους 93 ασθενείς, το 29% εμφάνισε 100% ανταπόκριση στο φάρμακο, δηλαδή ήταν ελεύθεροι κρίσεων. Τέλος το 75% των ασθενών που λάμβαναν τη Μπριβαρασετάμη ως μονοθεραπεία ήταν ελεύθεροι κρίσεων στο τέλος της μελέτης.

Βασικός στόχος κατά την κυκλοφορία μιας νέας θεραπείας στην αγορά, είναι η αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της πάθησης. Στους ασθενείς που πάσχουν από επιληψία, εφαρμόζεται αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή για τον έλεγχο των επιληπτικών τους κρίσεων. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις ασθενών που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία και δεν μπορούν να ελεγχθούν οι κρίσεις τους μέσω αυτής. Οι ασθενείς αυτοί πάσχουν από “φαρμακοανθεκτική επιληψία”. Οι Kwan P. et al. (2010) ορίζουν την “φαρμακοανθεκτική επιληψία” την αποτυχία επαρκών δοκιμών δυο κατάλληλα επιλεγμένων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (είτε ως μονοθεραπεία, είτε ως συγχρηγούμενα φάρμακα) για την επίτευξη παρατεταμένης ελευθερίας από επιληπτικές κρίσεις. Παρόλο που αποτελούν τη μειονότητα των περιπτώσεων, το ποσοστό των φαρμακοανθεκτικών ασθενών παραμένει αρκετά σημαντικό. Επομένως στην αξιολόγηση μιας νέας θεραπείας για την καταπολέμηση της επιληψίας, εντάσσεται και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε φαρμακοανθεκτικούς ασθενείς.

Οι Theochari E. et al. (2018) μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης σε ενήλικες με φαρμακοανθεκτική επιληψία και ψυχιατρικές διαταραχές (συννοσηρότητα). Το δείγμα ήταν 25 ασθενείς από δύο κέντρα και το BRV χορηγήθηκε ως συμπληρωματική αγωγή στους 24 και ως μονοθεραπεία σε έναν ασθενή. Το 88% του δείγματος, είχε υποβληθεί σε αγωγή με Λεβετιρασετάμη στο παρελθόν. Δεν παρατηρήθηκε αξιολογη βελτίωση, αλλά ούτε επιδείνωση λόγω της Μπριβαρασετάμης. Βασικό μειονέκτημα αποτέλεσε η φύση και η δυσκολία της μελέτης (αναδρομική), σε ό,τι αφορά το μέγεθος του δείγματος για το προφίλ των ασθενών, στο οποίο στόχευε. Συγκεκριμένα 40% των ασθενών είχαν άνω του 50% μείωση στις επιληπτικές κρίσεις, 12% εμφάνισαν αύξηση των κρίσεων και κανένας δεν εμφάνισε 100% μείωση. Συνολικά 44% των ασθενών διέκοψαν την αγωγή με Μπριβαρασετάμη, 20% λόγω αναποτελεσματικότητας, 20% λόγω παρενεργειών και 4% λόγω και των δυο.

Οι Villanueva V. et al. (2018) αξιολόγησαν τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης σε ασθενείς με εστιακή επιληψία. Η μελέτη ήταν αναδρομική, πολυκεντρική σε 18 κέντρα, συνολικού δείγματος 575 ασθενών. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε μετά την πάροδο 12 μηνών θεραπείας. Στα αποτελέσματα μετά τους 12 μήνες, υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση και διάμεση μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων. Επιπροσθέτως,

μεγαλύτερη ανταπόκριση εμφάνισαν ασθενείς που έπαιρναν μικρό αριθμό συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών και σε αυτούς τους ασθενείς ήταν πιο πιθανό να επιτευχθεί ελευθερία κρίσεων. Σε όσους ασθενείς δεν είχε χορηγηθεί Λεβετιρασετάμη στο παρελθόν, ήταν πιθανότερο να μην εμφανίσουν επιληπτικές κρίσεις μετά την αγωγή με Μπριβαρασετάμη. Τέλος, η Μπριβαρασετάμη αποδείχθηκε να είναι εξίσου αποτελεσματική και σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία.

Οι Menzler K. et al. (2019) σε μια αναδρομική, παρατηρητική, πολυκεντρική μελέτη 10 κέντρων, στόχευαν να απαντήσουν στα εξής ερωτήματα. Είναι αποτελεσματική η θεραπεία με Μπριβαρασετάμη και επίσης προκαλεί παρενέργειες; Το συνολικό δείγμα ήταν 615 ασθενείς. Τα τελικά συμπεράσματα της μελέτης ήταν ενθαρρυντικά. Η Μπριβαρασετάμη αποδείχθηκε αποτελεσματικό αντιεπιληπτικό φάρμακο, ακόμη και σε ασθενείς που είχε χορηγηθεί Λεβετιρασετάμη στο παρελθόν. Συγκεκριμένα για τους 514 ασθενείς, που υπήρξαν αξιόπιστα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και τις κρίσεις, η ανάλυση έδειξε ότι το 44% μείωσε τις επιληπτικές κρίσεις, στο 38% οι κρίσεις παρέμειναν αμετάβλητες σε συχνότητα, 18% εμφάνισε αύξηση επιληπτικών κρίσεων και 17% στο τέλος της μελέτης ήταν ελεύθεροι κρίσεων. Η Μπριβαρασετάμη ήταν αποτελεσματική και ως μονοθεραπεία.

Συνολικά τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης ήταν θετικά και ενθαρρυντικά και στην κλινική πραγματικότητα. Το BRV φαίνεται να λειτουργεί και σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία και σε ασθενείς που είχαν λάβει κάποια στιγμή στο παρελθόν Λεβετιρασετάμη, σε αντίθεση με παλιότερα δημοσιευμένα αποτελέσματα. Ικανοποιητικά ήταν και τα ποσοστά ελευθερίας κρίσεων στο τέλος κάθε μελέτης, ενώ χαμηλά ήταν τα ποσοστά αύξησης των κρίσεων. Ένας περιορισμός των αναδρομικών μελετών, είναι η απουσία ομάδας ελέγχου (control group), όπου χορηγείται το εικονικό φάρμακο. Επομένως η ερμηνεία των αποτελεσμάτων πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά, ώστε να μην οδηγηθούμε σε υπερεκτίμηση των δυνατοτήτων μιας νέας θεραπείας.

3.4 Δημοσιευμένες Μελέτες στην κλινική πρακτική για την ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης

Πολλές παρενέργειες μιας νέας θεραπείας εμφανίζονται μετά την πάροδο μεγάλου χρονικού διαστήματος, ακόμη και ετών. Επομένως η γνώση και καταγραφή των παρενεργειών είναι απολύτως αναγκαία για το χαρακτηρισμό της νέας θεραπείας ως ασφαλή. Η εμφάνιση σοβαρών παρενεργειών που έχουν άμεση σχέση με τη θεραπεία είναι πιθανό να αποτελέσουν και τερματικό σταθμό για την πορεία του φαρμάκου, καθώς μπορούν να αποτελέσουν λόγο απόσυρσης του από την αγορά, ακόμη και μετά την έγκριση του από τον αρμόδιο οργανισμό φαρμάκων. Συμπερασματικά, η ανάλυση και αξιολόγηση της ασφάλειας του φαρμάκου είναι απαραίτητη και μετά την κυκλοφορία του στο ευρύ κοινό.

Στα στάδια των κλινικών δοκιμών, η Μπριβαρασετάμη φάνηκε να είναι ανεκτή από τους περισσότερους συμμετέχοντες. Τα ποσοστά παρενεργειών στις μελέτες που σχολιάστηκαν παραπάνω ήταν σχετικά χαμηλά και η βαρύτητα των παρενεργειών χαρακτηρίστηκε στην πλειοψηφία της ήπια ως μέτρια.

Οι Steinig I. et al. (2017) διαπίστωσαν σχετικά χαμηλά ποσοστά παρενεργειών κατά την ανάλυση. Από συνολικό δείγμα 262 ασθενών, 37.8% εμφάνισαν παρενέργειες λόγω της θεραπείας με Μπριβαρασετάμη. Οι συνηθέστερες ήταν υπνηλία, ζάλη και συμπεριφορικές διαταραχές. Όσοι ασθενείς ξεκίνησαν την αγωγή με BRV, με συμπεριφορικές παρενέργειες λόγω της προηγούμενης αγωγής με Λεβετιρασετάμη, εμφάνισαν βελτίωση στο 57.1% μετά την αλλαγή της θεραπείας. Παρατηρήθηκε επίσης πως οι ασθενείς που εμφάνισαν συμπεριφορικές παρενέργειες στην αγωγή με Λεβετιρασετάμη, ήταν πιθανότερο να εμφανίσουν και στην αγωγή με Μπριβαρασετάμη.

Την ίδια χρονιά, Ruiz-Gimenez J. et al. (2017) κατά την αξιολόγηση της ασφάλειας της Μπριβαρασετάμης παρατήρησαν ακόμη χαμηλότερα ποσοστά παρενεργειών. Συγκεκριμένα από συνολικό δείγμα 298 ασθενών, 27.9% εμφάνισε παρενέργειες λόγω της αγωγής. Οι συνηθέστερες παρενέργειες ήταν ζάλη, υπνηλία και ευερεθιστότητα. Επιπροσθέτως, για τους ασθενείς που άλλαξαν αγωγή από LEV σε BRV λόγω παρενεργειών, το 40.7% αυτών εμφάνισε ανεπιθύμητες παρενέργειες, με τη βαρύτητά τους να κυμαίνεται μεταξύ ήπιας και μέτριας. Τέλος από τους 17 ασθενείς που είχαν εμφανίσει συμπεριφορικές παρενέργειες κατά την αγωγή με LEV, μόνο 3 συνέχισαν να τις αναφέρουν και κατά την αγωγή με BRV.

Στην αναδρομική μελέτη, που διεξήχθη από τους Zahnert F. et al. (2018), δείγματος 93 ασθενών για την αξιολόγηση της Μπριβαρασετάμης μετά τη διάθεση της στη γερμανική αγορά, διαπιστώθηκε ότι το 39.8% εμφάνισε παρενέργειες λόγω της θεραπείας. Οι συνηθέστερες ήταν κόπωση, ευερεθιστότητα και κατάθλιψη. Σημαντική παρατήρηση αποτέλεσε η αισθητή μείωση των παρενεργειών που είχαν εμφανιστεί λόγω αγωγής με LEV μετά την αλλαγή σε BRV. Το ποσοστό διακοπής της αγωγής με Μπριβαρασετάμη λόγω παρενεργειών ήταν 20% του συνολικού δείγματος.

Στη μελέτη των Theochari E. et al. (2018), ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης σε φαρμακοανθεκτικούς ασθενείς και σε ασθενείς που είχαν και ψυχιατρικές διαταραχές σε συννοσηρότητα με την επιληψία. Ενδιαφέρον παρουσίασαν τα αποτελέσματα που αφορούν τις παρενέργειες που εμφάνισαν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της μελέτης. Συγκεκριμένα το 40% των ασθενών ανέφερε πως εμφάνισε τουλάχιστον μια παρενέργεια. Οι ασθενείς που δεν εμφάνισαν ψυχιατρικές παρενέργειες ήταν 6 (24%), ενώ οι ασθενείς που εμφάνισαν παρενέργειες ψυχιατρικής φύσεως ήταν 7 (28%). Επιπροσθέτως, από τους 13 ασθενείς που είχαν πραγματοποιήσει αγωγή με Λεβετιρασετάμη στο παρελθόν και εμφάνισαν ψυχιατρικές παρενέργειες, στο 77% δεν εμφανίστηκαν κατά την θεραπεία

με Μπριβαρασετάμη. Σε διακοπή της μελέτης λόγω παρενεργειών, οδηγήθηκε το 20% του δείγματος.

Στο άρθρο των Villanueva V. et al. (2018), τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν παρενέργειες λόγω της θεραπείας ήταν σχετικά χαμηλά και τα ποσοστά διακοπής της μελέτης λόγω παρενεργειών ακόμη χαμηλότερα. Από συνολικό δείγμα 575 επιληπτικών ασθενών, οι επιπτώσεις λόγω ανεπιθύμητων παρενεργειών ήταν 39.8% και λόγω ψυχιατρικών παρενεργειών 14.3%. Τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας ήταν 8.9% και 3.7% αντίστοιχα. Η θεραπεία με Μπριβαρασετάμη ήταν σε γενικές γραμμές ανεκτή από τους ασθενείς και δεν αναφέρθηκαν απροσδόκητες παρενέργειες. Τέλος τα ποσοστά εμφάνισης ψυχιατρικών παρενεργειών στην αγωγή με BRV ήταν χαμηλότερα σε σύγκριση με τα ποσοστά που έχουν καταγραφεί στην αγωγή με LEV.

Στη δημοσίευση των Menzler K. et al. (2019), οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα πως τα αποτελέσματα της μελέτης τους συμβαδίζουν με τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών Φάσης III. Συγκεκριμένα αναφέρουν πως ασθενείς που έχουν εμφανίσει παρενέργειες στη θεραπεία της επιληψίας με Λεβιτιρασετάμη, θα μπορούσαν να επωφεληθούν από τη θεραπεία με Μπριβαρασετάμη. Και σε αυτή τη μελέτη τα ποσοστά εμφάνισης παρενεργειών, που καταγράφηκαν ήταν χαμηλά. Από τους 615 ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη, μόνο 27% ανέφερε την παρουσία παρενεργειών. Για τους ασθενείς που είχαν εμφανίσει παρενέργειες από την αγωγή με Λεβιτιρασετάμη, παρατηρήθηκε σαφής βελτίωση μετά την αλλαγή σε Μπριβαρασετάμη. Ακόμη και σαν μονοθεραπεία η Μπριβαρασετάμη, σημειώνει χαμηλά ποσοστά εμφάνισης παρενεργειών και είναι συνολικά μια ανεκτή θεραπεία.

Συγκεντρωτικά η θεραπεία με Μπριβαρασετάμη φαίνεται να μην εμφανίζει υψηλά ποσοστά παρενεργειών και να μην οδηγούνται οι ασθενείς λόγω αυτών σε διακοπή της θεραπείας. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με αυτά των κλινικών δοκιμών και δεν υπήρξαν απροσδόκητες παρενέργειες. Θετικά είναι και τα αποτελέσματα για τους ασθενείς που διακόπτουν την Λεβιτιρασετάμη λόγω εμφάνισης παρενεργειών καθώς εμφανίζουν σαφή βελτίωση μετά την έναρξη της θεραπείας με BRV.

Κεφάλαιο 4

Περιγραφική Ανάλυση

Σκοπός του 4^{ου} κεφαλαίου είναι η παρουσίαση των περιγραφικών στατιστικών στοιχείων που αφορούν στα δεδομένα της παρούσας εργασίας. Τα δεδομένα της εργασίας προέρχονται από ερωτηματολόγια, που συμπληρώθηκαν από το θεράποντα ιατρό του κάθε ασθενή, σε καθένα από τα τέσσερα κέντρα που έχουν συμπεριληφθεί

στην μελέτη. Το σύνολο των ασθενών που προτάθηκαν για τη μελέτη ήταν 158 ασθενείς, με ηλικία άνω των 16 ετών και με τουλάχιστον μία επαναληπτική εξέταση μετά την έναρξη της αγωγής με Μπριβαρασετάμη (follow-up), μεταξύ 01/2017 και 02/2019. Τη διαδικασία διαλογής πέρασαν 156 άτομα, τα οποία και συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Ερωτηματολόγια στα οποία, ο θεράπων ιατρός αναφέρει πως ο ασθενής δίνει αναξιόπιστες πληροφορίες, οδηγούν σε αποκλεισμό του εν λόγω ασθενούς από τη μελέτη. Η περιγραφική ανάλυση σε πρώτο στάδιο, αφορά δημογραφικά και άλλα γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Σε δεύτερο στάδιο, γίνεται η περιγραφική ανάλυση του φαρμάκου που εξετάζουμε (BRV), όπως η δοσολογία, η συχνότητα κρίσεων πριν και μετά τη χορήγηση του νέου φαρμάκου καθώς και τυχόν παρενέργειες που εμφανίστηκαν μετά την έναρξη του.

4.1 Περιγραφική Ανάλυση του Συνολικού Δείγματος

Πραγματοποιώντας μια πολυκεντρική μελέτη, στοχεύουμε στην ταχύτερη συλλογή ασθενών (δείγματος), σε υψηλότερα πρότυπα καθώς και στο να καταλήξουμε σε πιο γενικά (ευρύτερο πληθυσμό) και αξιόπιστα συμπεράσματα. Τέλος, με το να επιτύχουμε μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος, επιτυγχάνουμε και υψηλότερη ισχύ στους ελέγχους μας. Στον Πίνακα 4.1, παρουσιάζονται τα ποσοστά του συνολικού δείγματος ανά θεραπευτικό κέντρο. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών επισκέπτεται το κέντρο στην Αθήνα, ποσοστό το οποίο είναι σχεδόν ίσο με το συνολικό ποσοστό που προκύπτει από τα υπόλοιπα τρία κέντρα (Θεσσαλονίκη, Πάτρα, Ιωάννινα).

Πίνακας 4.1: Ποσοστά θεραπευτικών κέντρων	
Κέντρο Παρακολούθησης	n(%)
-Αθήνα	79(50.6)
-Θεσσαλονίκη	38(24.4)
-Πάτρα	20(12.8)
-Ιωάννινα	19(12.2)

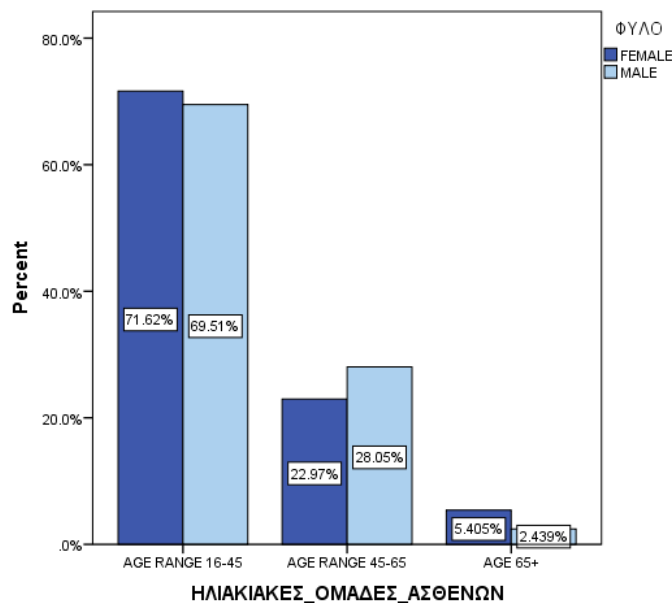
Από τον Πίνακα 4.2, παρατηρούμε πως η μέση ηλικία των ασθενών του δείγματος είναι 39.69 ± 13.63 έτη. Τα ποσοστά των ασθενών είναι παρόμοια στα δύο φύλα. Από δείγμα 156 ατόμων, 82 άτομα ήταν άνδρες (52.6%) και 74 ήταν γυναίκες (47.4%). Κατά μέσο όρο οι ασθενείς επισκέπτονται τα κέντρα ανά 3.9 μήνες για επαναληπτική εξέταση (follow up). Τέλος η μέση διάρκεια της επιληψίας για τους ασθενείς είναι 21.43 ± 13.66 έτη.

Πίνακας 4.2: Χαρακτηριστικά Ασθενών	
Χαρακτηριστικά	Baseline, n=156
Ηλικία (Ετη), Mean(SD)	39.69(13.63)
Ηλικιακές Ομάδες (Ετη)	n(%)
-16-45	105(67.3)
-45-65	44(28.2)

-65+	7(4.5)
Φύλο	n(%)
-Ανδρας	82(52.6)
-Γυναίκα	74(47.4)
Επισκέψεις follow-up(μήνες), Mean(SD)	3.9(2.76)
Διάρκεια Επιληψίας (έτη), Mean(SD)	21.43(13.66)
Φαρμακοανθεκτική Επιληψία	n(%)
-Ναι	61 (39.1)
-Όχι	95 (60.9)

Σύμφωνα με την επιστημονική βιβλιογραφία, η ηλικία μπορεί να αποτελέσει παράγοντα αύξησης του κινδύνου της επιληψίας και συγκεκριμένα είναι πιο συχνή κατά την πρώιμη παιδική ηλικία, ή μετά την ηλικία των 60 ετών, αλλά γενικά μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία.

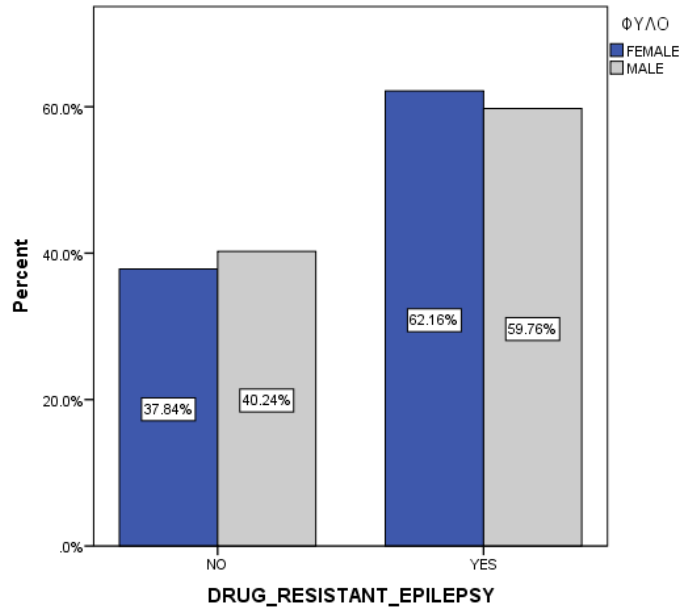
Ομαδοποιώντας τη μεταβλητή ηλικία, σε τρεις υποομάδες 16-45, 45-65 και 65+, παρατηρούμε ότι η πλειοψηφία του δείγματος μας, βρίσκεται στην ηλικιακή ομάδα 16-45, με ποσοστό 67.3% (105 άτομα), ακολουθεί η ηλικιακή ομάδα 45-65 με ποσοστό 28.2% του συνολικού δείγματος (44 άτομα) και μόνο 3.8% ανήκει στην ηλικιακή ομάδα 65+. Τέλος η πλειοψηφία των ασθενών δεν πάσχει από φαρμακοανθεκτική επιληψία, παρά ταύτα 61 ασθενείς είναι ανθεκτικοί στις αντιεπιληπτικές θεραπείες και θα εξετάσουμε την ανταπόκριση που έχουν στην Μπριβαρασετάμη [Πίνακας 4.2].



Διάγραμμα 4.1: Ραβδόγραμμα Ποσοστών Ηλικιακών Ομάδων ανά Φύλο

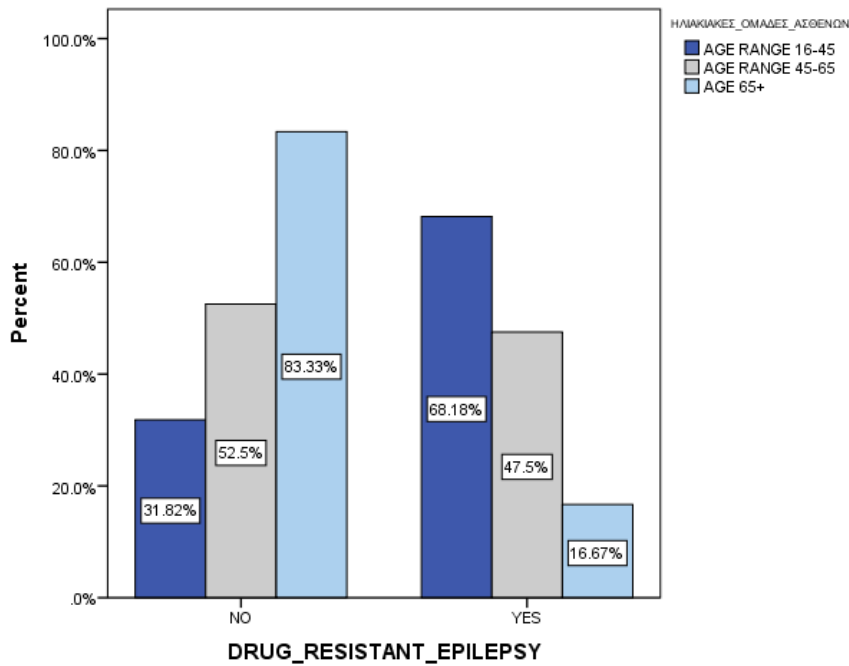
Στο Διάγραμμα 4.1, απεικονίζονται τα ποσοστά των ηλικιακών ομάδων σε σχέση με το φύλο. Σε κάθε ηλικιακή ομάδα, τα ποσοστά είναι κατανομημένα ομοιόμορφα στα δύο φύλα. Συγκεκριμένα παρατηρούμε πως οι γυναίκες στις ηλικιακές ομάδες 16-45 και 65+ παρουσιάζουν ελαφρώς μεγαλύτερο ποσοστό από τους άντρες (71.62% και

5.405% αντίστοιχα). Στην ηλικιακή ομάδα 45-65, οι άντρες παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό από τις γυναίκες (28.05%).



Διάγραμμα 4.2: Ραβδόγραμμα Ποσοστών Φαρμακοανθεκτικής Επιληψίας ανά Φύλο

Από το Διάγραμμα 4.2 παρατηρούμε παρόμοια ποσοστά στα δύο φύλα, στις δυο εξεταζόμενες κατηγορίες για την ανθεκτικότητα της επιληψίας. Συγκεκριμένα στους φαρμακοανθεκτικούς ασθενείς, το ποσοστό είναι υψηλότερο στις γυναίκες αν και δεν διαφέρει σημαντικά από αυτό των αντρών.



Διάγραμμα 4.3: Ραβδόγραμμα Ποσοστών Φαρμακοανθεκτικής Επιληψίας ανά Ηλικιακή Ομάδα

Για τους φαρμακοανθεκτικούς ασθενείς, το υψηλότερο ποσοστό (68.18%) εμφανίζεται στην ηλικιακή ομάδα 16-45. Το εν λόγω ποσοστό είναι σχεδόν διπλάσιο, από το ποσοστό εκείνων που ανήκουν στην ίδια ηλικιακή ομάδα, αλλά δεν είναι ανθεκτικοί στα φάρμακα. Οι περισσότεροι ασθενείς άνω των 65 ετών δεν είναι ανθεκτικοί στην αντιεπιληπτική αγωγή. Για την ηλικιακή ομάδα 45-65 παρατηρούμε παρόμοια ποσοστά για τις δυο κατηγορίες της μεταβλητής Drug_Resistant_Epilepsy. [Διάγραμμα 4.3]

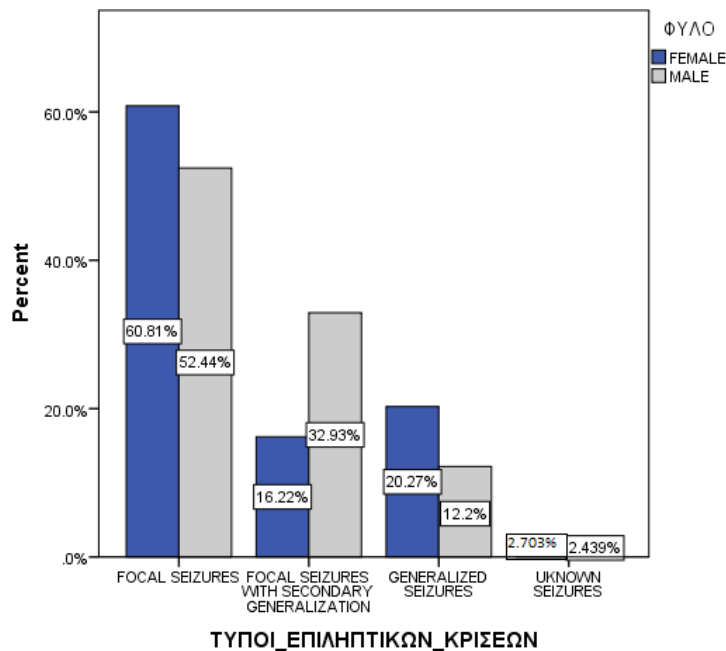
4.2 Περιγραφική Ανάλυση Τύπων Επιληπτικών Κρίσεων και Επιληπτικών Κατηγοριών & Συνδρόμων

Όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 2, οι τύποι των επιληπτικών κρίσεων που θα παρουσιαστούν στην παρούσα εργασία είναι οι Εστιακές κρίσεις, οι Εστιακές κρίσεις με δευτεροπαθή γενίκευση, οι Γενικευμένες κρίσεις και οι Άγνωστες/Αταξινόμητες επιληπτικές κρίσεις. Αντίστοιχα, αναφερθήκαμε στις εξής κατηγορίες και επιληπτικά σύνδρομα: Ιδιοπαθής Επιληψία, Συμπτωματική Επιληψία, Νεανική Μυοκλονική Επιληψία και κάποια Ειδικά/Άγνωστα Σύνδρομα.

Από τον Πίνακα 4.3, παρατηρούμε πως από συνολικό δείγμα 156 ασθενών, 88 (56.41%) διαγνώστηκαν με Εστιακές κρίσεις, 39 (25%) με Εστιακές κρίσεις με δευτεροπαθή γενίκευση, 25 ασθενείς (16.03%) με Γενικευμένες κρίσεις και 4 ασθενείς (2.56%) παρουσιάζουν Άγνωστες/Αταξινόμητες κρίσεις. Επιπρόσθετα 71(45.5%) ασθενείς διαγνώστηκαν με Συμπτωματική επιληψία, 69(44.2%) με Ιδιοπαθή Επιληψία, 12 (7.7%) ασθενείς με Ειδικό Σύνδρομο και 4 (2.6%) ασθενείς με Νεανική Μυοκλονική Επιληψία.

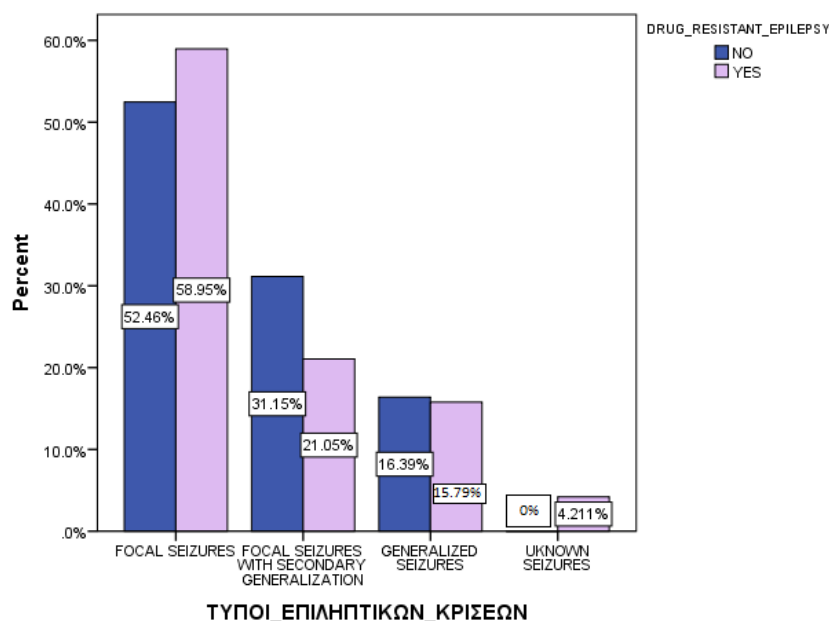
Πίνακας 4.3: Τύποι Κρίσεων, Κατηγορίες & Σύνδρομα

Τύποι Κρίσε	n=156 (%)
-Εστιακές Κρίσεις	88 (56.41)
-Εστιακές Κρίσεις με δευτεροπαθή γενίκευση	39 (25)
-Γενικευμένες Κρίσεις	25 (16.03)
-Άγνωστες / Αταξινόμητες Κρίσεις	4 (2.56)
Κατηγορίες & Σύνδρομα της Επιληψία	n=156 (%)
-Ιδιοπαθής Επιληψία	69 (44.2)
-Συμπτωματική Επιληψία	71 (45.5)
-Νεανική Μυοκλονική Επιληψία	4 (2.6)
-Ειδικά/Άγνωστα Σύνδρομα	12 (7.7)



Διάγραμμα 4.4: Ραβδόγραμμα Ποσοστών Τύπων Επιληπτικών Κρίσεων ανά Φύλο

Στο Διάγραμμα 4.4, απεικονίζονται τα ποσοστά των τύπων επιληπτικών κρίσεων ανά φύλο. Συγκεκριμένα οι ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με εστιακές κρίσεις, είναι ομοιόμορφα κατανομημένοι στα δύο φύλα. Αντιθέτως παρατηρούμε περίπου διπλάσιο ποσοστό ανδρών, σε όσους ασθενείς έχουν διαγνωστεί με εστιακές κρίσεις με δευτεροπαθή γενίκευση. Πολύ μικρότερα ποσοστά εμφανίζουν ανά φύλο, οι ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με γενικευμένες κρίσεις και για εκείνους που οι κρίσεις τους παραμένουν άγνωστες/αταξινόμητες.

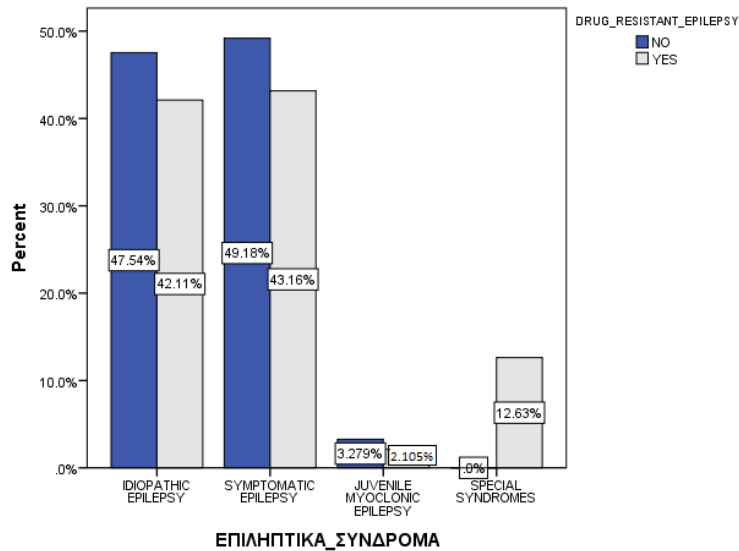


Διάγραμμα 4.5: Ραβδόγραμμα Ποσοστών Τύπων Επιληπτικών Κρίσεων σε σχέση με την Ανθεκτικότητα της Επιληψίας

Από το Διάγραμμα 4.5, παρατηρούμε πως η πλειοψηφία των ασθενών που εμφανίζουν ανθεκτικότητα στην αντιεπιληπτική αγωγή, έχουν διαγνωστεί με εστιακές κρίσεις. Ενδιαφέρον παρουσιάζει, ότι όλοι οι ασθενείς για τους οποίους δεν έχει ακόμη διαγνωστεί ή ταξινομηθεί ο τύπος των επιληπτικών κρίσεων, είναι ανθεκτικοί στα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

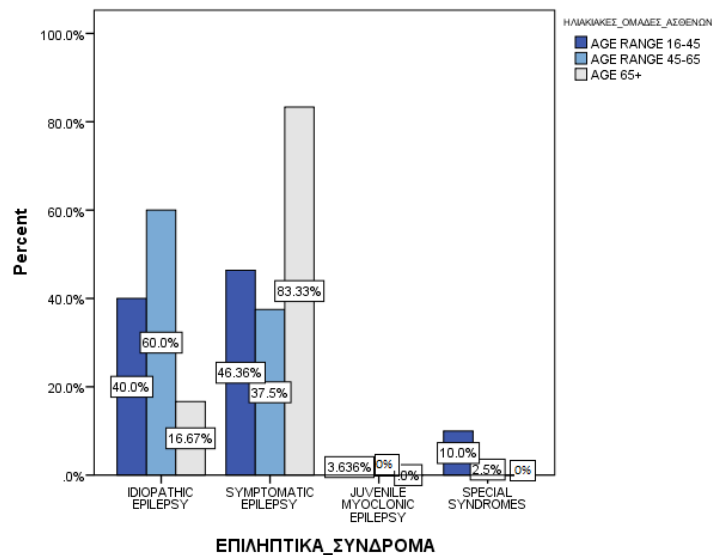
Η ανθεκτικότητα της επιληψίας στα αντιεπιληπτικά φάρμακα, αποτελεί καίριο παράγοντα για τη μείωση της συχνότητας των κρίσεων από τη φαρμακευτική αγωγή καθώς και τη γενικότερη αποτελεσματικότητα του εκάστοτε φαρμάκου. Ο ορισμός της δόθηκε στο Κεφάλαιο 3 της παρούσας εργασίας από τους Kwan P et al. (2010). Παρακάτω θα εξετάσουμε εάν η ανθεκτικότητα της επιληψίας αξιολογείται σημαντική για την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης καθώς και για την ασφάλεια της.

Από το Διάγραμμα 4.6, τα υψηλότερα ποσοστά για τους φαρμακοανθεκτικούς ασθενείς εμφανίζονται στην Ιδιοπαθή Επιληψία καθώς και τη Συμπτωματική Επιληψία (42.11% & 43.16% αντίστοιχα). Οι ασθενείς με κάποιο Ειδικό/Άγνωστο Επιληπτικό Σύνδρομο, πάσχουν όλοι από φαρμακοανθεκτική επιληψία (με ποσοστό 12.63%). Τα ποσοστά της Νεανικής Μυοκλονικής Επιληψίας κυμαίνονται σε πολύ χαμηλές τιμές στο δείγμα.



Διάγραμμα 4.6: Ραβδόγραμμα Ποσοστών Επιληπτικών Συνδρόμων σε σχέση με την Ανθεκτικότητα της Επιληψίας

Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης να εξετάσουμε την κατανομή των επιληπτικών κατηγοριών και συνδρόμων ανά ηλικιακή ομάδα. Στο Διάγραμμα 4.7, παρατηρούμε πως για την ηλικιακή ομάδα 65+, με ποσοστό 83.33%, οι ασθενείς έχουν διαγνωστεί με Συμπτωματική Επιληψία, ενώ το 16.67% με Ιδιοπαθή Επιληψία. Στην ηλικιακή ομάδα 16-45 ετών, τα ποσοστά είναι κατανεμημένα σε όλα τα σύνδρομα που μελετάμε, χωρίς να παρουσιάζονται μηδενικά ποσοστά σε κάποια κατηγορία της επιληψίας. Για την πλειοψηφία των ασθενών 45-65 ετών, η επιληψία είναι Ιδιοπαθής, ενώ ελάχιστοι ασθενείς στην συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα πάσχουν από κάποιο Ειδικό/Άγνωστο Σύνδρομο.



Διάγραμμα 4.7: Ραβδόγραμμα Ποσοστών Επιληπτικών Συνδρόμων ανα Ηλικιακή Ομάδα

4.3 Περιγραφική Ανάλυση Λεβετιρασετάμης(LEV)

Η φαρμακευτική ουσία Λεβετιρασετάμη, χρησιμοποιείται ως αντιεπιληπτικό φάρμακο για τη θεραπεία της επιληψίας και των επιληπτικών κρίσεων. Διατίθεται στο εμπόριο με την ονομασία Keppra μεταξύ άλλων και είναι διαθέσιμη σε πολλές χώρες, με διαφοροποίηση είτε στο όνομα είτε στην εμφάνιση. Διατίθεται σε ενήλικες και παιδιά και έχει πλέον καθιερωθεί ως αντιεπιληπτικό φάρμακο πρώτης γραμμής.

Λαμβάνεται είτε ως δισκίο, είτε ως πόσιμο διάλυμα, είτε με ενδοφλέβια ένεση. Έχει χρόνο ημιζωής εξάλειψης από τον οργανισμό 6 με 8 ώρες.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή χορήγησε άδεια κυκλοφορίας, η οποία έχει ισχύ σε όλη την Ευρωπαϊκή Ένωση για το Keppra (Levetiracetam, LEV) στις 29/09/2000 (ema.europa.eu).

Η Λεβετιρασετάμη, δρα διαφορετικά συγκριτικά με τα περισσότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Συνενώνεται με μια πρωτεΐνη (με την ονομασία SV2A), που εμπλέκεται στην απελευθέρωση ορισμένων χημικών ουσιών, που ονομάζονται νευροδιαβιβαστές στον εγκέφαλο (epilepsy.com). Λειτουργεί σαν “νευρορυθμιστής”. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η Λεβετιρασετάμη ασκεί τα αντιεπιληπτικά της αποτελέσματα, δεν είναι σαφώς προσδιορισμένοι.

Ένας από τους βασικούς λόγους διακοπής της, αποτελεί η εμφάνιση ανεπιθύμητων παρενεργειών. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, οι πιο συνηθισμένες παρενέργειες που προκαλούνται από την αγωγή με Λεβετιρασετάμη είναι:

- Ζάλη
- Πονοκέφαλος
- Ευερεθιστότητα
- Μειωμένη Ενέργεια και Δύναμη
- Υπνηλία

Οι παραπάνω παρενέργειες δεν αποτελούν πάντα παράγοντα άμεσης διακοπής του φαρμάκου. Παρόλα αυτά έχουν παρατηρηθεί και σοβαρές παρενέργειες που συνδέονται με το φάρμακο. Αναφέροντας μερικές:

- Αλλεργίες (σπάνια)
- Σοβαρές Δερματικές Παθήσεις(σπάνια)
- Κινητικά προβλήματα και προβλήματα συγχρονισμού
- Δυσμενή Νευροψυχιατρικά Συμπτώματα
- Αλλαγές στην συμπεριφορά και την διάθεση
- Αυτοκτονικές Τάσεις

Ένας παράγοντας που εξετάζεται κατά τη χορήγηση κάποιας θεραπευτικής αγωγής, είναι η αλληλεπίδραση της με άλλα συγχωρηγούμενα φάρμακα. Ορισμένες φορές, ένα είδος φαρμάκου μπορεί να επηρεάσει την λειτουργία ενός άλλου φαρμάκου στο σώμα. Η αγωγή με Λεβετιρασετάμη, δεν έχει παρατηρηθεί να επηρεάζει το επίπεδο άλλων φαρμάκων στο σώμα, ούτε να επηρεάζεται από άλλα συγχωρηγούμενα

φάρμακα. Επομένως, μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία, αλλά και συνδυαστικά με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

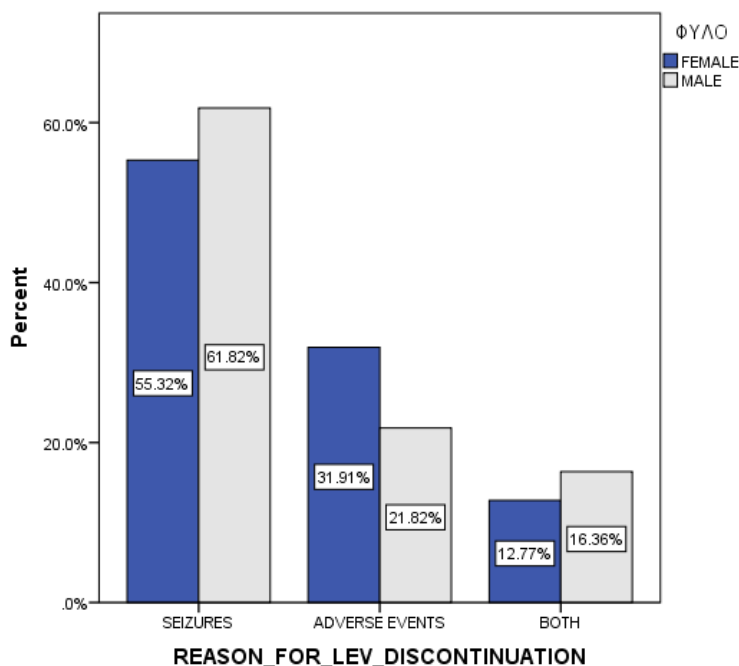
Τέλος, πέραν από τη λεπτομερή εξέταση πριν τη χορήγηση οποιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής, ιδιαίτερη προσοχή δίνεται και στη δοσολογία που ακολουθεί ο ασθενής. Συγκεκριμένα, η δοσολογία κατά την χορήγηση της Λεβετιρασετάμης, καθορίζεται σχετικά με την κλινική ανταπόκριση. Προτείνεται στην έναρξη της θεραπείας, χαμηλή δόση και προοδευτικά να τιτλοποιείται, σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς. Η ελάχιστη συνιστώμενη δόση είναι 500mg δυο φορές την ημέρα, όμως κατά κύριο λόγο προτείνεται ημερήσια δόση 3000mg. Υπάρχουν κάποιοι ασθενείς, που ανταποκρίνονται σε ημερήσια δόση 500mg καθώς και κάποιοι που έχουν δείξει σαφή ανταπόκριση στο φάρμακο, όμως εμφανίζουν περιστασιακές επιληπτικές κρίσεις και σε αυτούς πιθανόν να χορηγηθεί και δόση 4000mg ημερησίως.

Η αποτελεσματικότητα της δόσης άνω 3000mg, δεν είναι πλήρως αναγνωρισμένη. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) η δόση εξαρτάται από το βάρος και την ηλικία του ασθενούς.

Πίνακας 4.4: Περιγραφικά Στοιχεία Λεβετιρασετάμης (LEV)	
Αγωγή Λεβετιρασετάμης	n=156(%)
Αγωγή με LEV στο παρελθόν	102 (65.38)
Αγωγή με LEV στην αρχή της μελέτης	85 (83.33)
- Απευθείας αλλαγή σε BRV	83 (97.64)
- Σταδιακή αλλαγή σε BRV	2 (2.36)
Αγωγή με LEV στο ιατρικό ιστορικό	17 (16.6)
Χωρίς Προηγούμενη Αγωγή με LEV	54 (34.61)
Μέση Δόση LEV σε mg, M(SD)	1278.85 (1326.21)
Διάμεση Δόση LEV σε mg, M(SD)	1000
Εύρος Δόσης LEV σε mg	500-4000
Λόγοι Διακοπής LEV	n=156(%)
- Επιληπτικές Κρίσεις	60 (38.5)
- Παρενέργειες	27 (17.3)
- Αμφότεροι	15 (9.6)
- Χωρίς Προηγούμενη Αγωγή με LEV	54 (34.6)

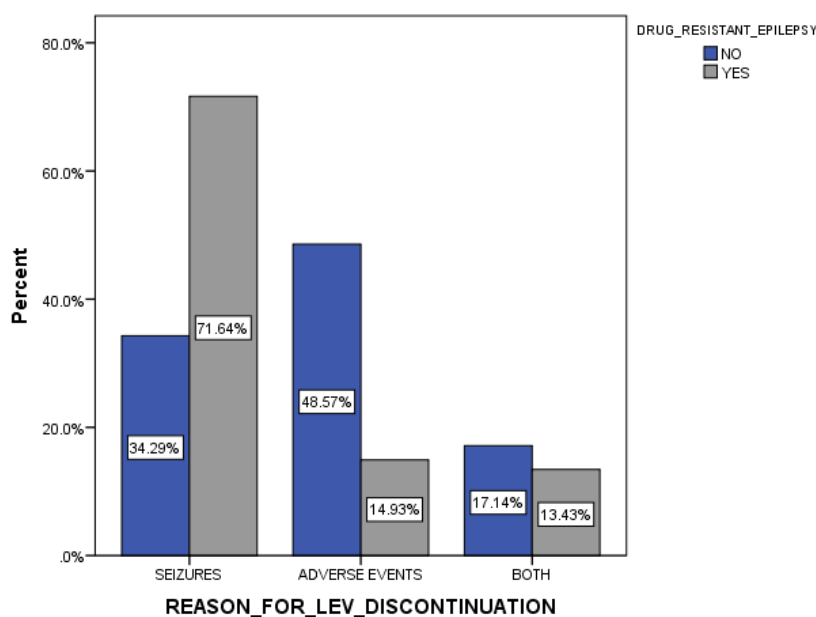
Από τον Πίνακα 4.4, παρατηρούμε πως για το συνολικό δείγμα 156 ατόμων, 102 άτομα είχαν λάβει αγωγή με Λεβετιρασετάμη στο παρελθόν και 56 άτομα δεν είχαν λάβει ποτέ Λεβετιρασετάμη. Συγκεκριμένα 85 άτομα έπαιρναν Λεβετιρασετάμη, ακριβώς πριν την έναρξη της αγωγής της Μπριβαρασετάμης. Από αυτούς τους 85 ασθενείς, 97.64% έκαναν απευθείας αλλαγή από Λεβετιρασετάμη σε Μπριβαρασετάμη, ενώ μόνο 2.36% (2 άτομα) των ασθενών προχώρησαν σε σταδιακή αλλαγή του φαρμάκου. Παρατηρούμε πως το εύρος της δόσης είναι από 500mg ως και 4000mg ημερησίως. Η μέση δόση θεραπείας ήταν 1278.85±1326.21 και η

διάμεση δόση ήταν 1000mg. Τέλος, οι λόγοι διακοπής του φαρμάκου είναι οι επιληπτικές κρίσεις (αμετάβλητες ή επιδεινούμενες), η εμφάνιση ανεπιθύμητων παρενεργειών καθώς και η εμφάνιση και των δυο παραπάνω καταστάσεων. Από τα 156 άτομα που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη, 38,5% διέκοψαν την αγωγή με Λεβετιρασετάμη λόγω επιληπτικών κρίσεων, 17.3% λόγω παρενεργειών και 9.6% επειδή παρουσίασαν και τις δυο καταστάσεις.



Διάγραμμα 4.8: Ραβδόγραμμα Ποσοστών για τους Λόγους Διακοπής της LEV ανα φύλο

Στο Διάγραμμα 4.8, απεικονίζονται οι λόγοι διακοπής της αγωγής με LEV ανά φύλο, στους ασθενείς που είχε χορηγηθεί το φάρμακο κάποια στιγμή στο παρελθόν (102 ασθενείς). Παρατηρούμε πως οι άνδρες διέκοψαν την Λεβετιρασετάμη, λόγω επιληπτικών κρίσεων (αμετάβλητες ή επιδεινούμενες) σε ποσοστό 61.82% έναντι 55.32% στις γυναίκες, λόγω παρενεργειών που προκλήθηκαν από την Λεβετιρασετάμη σε ποσοστό 21.82% έναντι των γυναικών με 31.91% και επειδή εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις αλλά και παρενέργειες σε ποσοστό 16.36% έναντι 12.77% στις γυναίκες.



Διάγραμμα 4.9: Ραβδόγραμμα Ποσοστών για τους Λόγους Διακοπής της LEV σε σχέση με την Φαρμακοανθεκτική Επιληψία

Όπως αναφέραμε η ανθεκτικότητα ενός ασθενή σε μια συγκεκριμένη θεραπεία αποτελεί έναν ανασταλτικό παράγοντα στην αποτελεσματικότητας της. Στο Διάγραμμα 4.9, απεικονίζονται οι λόγοι διακοπής της Λεβετιρασετάμης σε σχέση με την ανθεκτικότητα των ασθενών στα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Τα αποτελέσματα αφορούν τους ασθενείς που είχαν πάρει κάποια στιγμή στο παρελθόν Λεβετιρασετάμη. Συγκεκριμένα όσοι ασθενείς εμφανίζουν ανθεκτικότητα στα αντιεπιληπτικά φάρμακα, διέκοψαν την αγωγή της LEV λόγω επιληπτικών κρίσεων με ποσοστό 71.64%, λόγω παρενεργειών με ποσοστό 14.93% και για τους δύο λόγους με ποσοστό 13.43%. Αντίθετα όσοι ασθενείς δεν εμφανίζουν ανθεκτικότητα στα αντιεπιληπτικά φάρμακα, διέκοψαν την αγωγή της LEV λόγω επιληπτικών κρίσεων με ποσοστό 34.29%, λόγω παρενεργειών με ποσοστό 48.57% και για τους δυο λόγους με ποσοστό 17.14%.

4.4 Περιγραφική Ανάλυση Μπριβαρασετάμης(BRV)

Η φαρμακευτική ουσία Μπριβαρασετάμη, χρησιμοποιείται ως αντιεπιληπτικό φάρμακο για τη θεραπεία της επιληψίας. Διατίθεται στο εμπόριο με την ονομασία Briviact. Είναι δομικά χημικό ανάλογο της Λεβετιρασετάμης, με αντιεπιληπτικές και αντισπασμωδικές ιδιότητες. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων(EMA) έκρινε πως τα οφέλη του φαρμάκου είναι περισσότερα από τους κινδύνους του και έδωσε άδεια για τη χορήγηση του στις 14 Ιανουαρίου 2016, που ισχύει για όλη την Ευρωπαϊκή Ένωση(ema.europa.eu). Το FDA, χορήγησε άδεια κυκλοφορίας στο φάρμακο το Φεβρουάριο της ίδιας χρονιάς. Συγκεκριμένα δόθηκε άδεια για τη χρήση της Μπριβαρασετάμης, ως πρόσθετη αγωγή για την θεραπεία των εστιακών κρίσεων. Το 2017 το FDA ενέκρινε τη χρήση του φαρμάκου και ως μονοθεραπεία.

Λαμβάνεται είτε ως δισκίο, είτε ως πόσιμο διάλυμα, είτε με ενδοφλέβια ένεση. Έχει χρόνο ημιζωής εξάλειψης από τον οργανισμό 9 ώρες.

Η Μπριβαρασετάμη όπως και Λεβετιρασετάμη ανήκουν σε μια από τις οικογένειες αντιεπιληπτικών, των πυρρολιδονικών παραγώγων και αποτελούν αντιπροσωπευτικά αντιεπιληπτικά που έχουν μοναδικό τρόπο δράσης. Όπως και στο Keppra, το BRV προσκολλάται σε μια πρωτεΐνη που ονομάζεται πρωτεΐνη 2A των συναπτικών κυστιδίων, η οποία συμμετέχει στην ελευθέρωση χημικών διαβιβαστών από τα νευρικά κύτταρα. Η εν λόγω δράση βοηθά τη Μπριβαρασετάμη να σταθεροποιεί την ηλεκτρική δραστηριότητα στον εγκέφαλο και να αποτρέπει τις επιληπτικές κρίσεις (www.ema.europa.eu). Σε αντίθεση όμως με τη Λεβετιρασετάμη, σημειώνεται πως η Μπριβαρασετάμη είναι πιο επιλεκτική και έχει 10 φορές υψηλότερη συγγένεια για το SV2A.

Από έρευνες που έχουν διεξαχθεί, έχει διαπιστωθεί πως η διαφορά μεταξύ Λεβετιρασετάμης και Μπριβαρασετάμης, έγκειται στο ότι η δεύτερη έχει μεγαλύτερη ανοχή στις ψυχιατρικές ανεπιθύμητες παρενέργειες.

Ένας από τους βασικούς λόγους διακοπής της, εκτός από την αδυναμία ελέγχου των κρίσεων, αποτελεί η εμφάνιση ανεπιθύμητων παρενεργειών είτε συμπεριφορικών είτε μη συμπεριφορικών. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, οι πιο συνηθισμένες παρενέργειες που προκαλούνται από την αγωγή με Μπριβαρασετάμη είναι

- Ζάλη
- Ναυτίες και Εμετοί
- Υπνηλία

Φυσικά υπάρχουν και περιπτώσεις, που έχει παρατηρηθεί ότι η αγωγή προκαλεί σοβαρές συμπεριφορικές διαταραχές και συνήθως γίνεται άμεση διακοπή της αγωγής.

Σύμφωνα με έρευνες, η Μπριβαρασετάμη λειτουργεί καλύτερα όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, ακόμα και σε συνδυασμό με τη Λεβετιρασετάμη. Από τον Πίνακα 4.4, παρατηρούμε πως από συνολικό δείγμα 156 ασθενών μόνο 2 ασθενείς(2.36%) είχαν ταυτόχρονη χορήγηση Μπριβαρασετάμης και Λεβετιρασετάμης για περιορισμένο χρονικό διάστημα (ως 2 ημέρες).

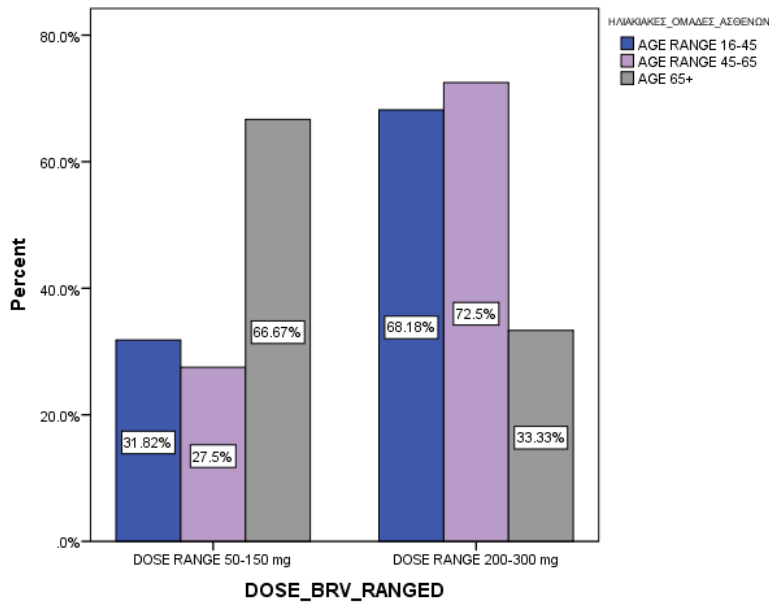
Μολονότι η Μπριβαρασετάμη λειτουργεί καλά σε συνδυασμό με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, μπορεί να χορηγηθεί και ως μονοθεραπεία για επιληψία σε συγκεκριμένες περιπτώσεις που ο θεράπων ιατρός το αποφασίσει..

Η δοσολογία κατά την χορήγηση της Μπριβαρασετάμης, καθορίζεται σχετικά με την κλινική ανταπόκριση καθώς και πολλές φορές λαμβάνεται υπόψη και το σωματικό βάρος του ασθενή. Προτείνεται στην έναρξη της θεραπείας, χαμηλή δόση συνήθως 50mg δύο φορές την ημέρα και προοδευτικά να τιτλοποιείται. Η προτεινόμενη δόση κυμαίνεται μεταξύ 100mg και 200mg ημερησίως. Για τους ασθενείς που θα παρουσιάσουν ανεπιθύμητες παρενέργειες, μπορεί να γίνει μείωση της δόσης σε 25mg δύο φορές την ημέρα. Τέλος για τους ασθενείς με νεφρικά προβλήματα, συνιστάται η δόση έναρξης να είναι 50mg ημερησίως και να αυξάνεται προοδευτικά ως και 150mg την ημέρα.

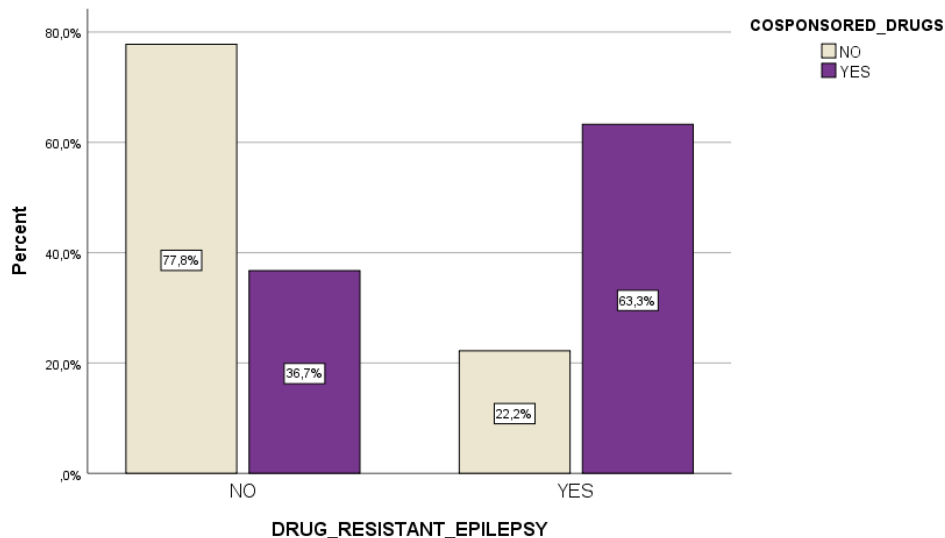
Πίνακας 4.5: Περιγραφικά Στοιχεία Μπριβαρασετάμης (BRV)	
BRV σε mg	n=156 (%)
50	6 (3.8)
100	27 (17.3)
150	17 (10.9)
200	105 (67.3)
300	1 (0.6)
Μέση Δόση BRV σε mg, M(SD)	172.12 (46.57)
Διάμεση Δόση BRV σε mg	200
Λόγοι Χορήγησης του BRV	n=156(%)
- Επιληπτικές Κρίσεις	119 (76.3)
- Παρενέργειες	23 (14.7)
- Αμφότεροι	14 (9)
Συγχορηγούμενα Αντιεπιληπτικά, M(SD)	2.28 (1.40)
Μονοθεραπεία BRV	9(5.8)

Από τον Πίνακα 4.5, παρατηρούμε πως το εύρος των πιθανών δόσεων στο δείγμα κυμαίνεται από 50mg ως 300mg. Η μέση δόση θεραπείας είναι 172.12±46.57 και η διάμεση δόση 200mg. Οι λόγοι που χορηγήθηκε η Μπριβαρασετάμη, ήταν λόγω επιληπτικών κρίσεων (76.3%), λόγω παρενεργειών από άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα (14.7%) και λόγω εμφάνισης και των δύο στο 9%. Τα παραπάνω ποσοστά αναφέρονται στην αδυναμία της Λεβετιρασετάμης και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων να «ελέγξουν» τις επιληπτικές κρίσεις του ασθενή καθώς και στην πιθανή εμφάνιση παρενεργειών που προκλήθηκαν από την αγωγή τους. Παρατηρούμε πως 9 άτομα από τα 156 ξεκίνησαν ως μονοθεραπεία το BRV, ενώ ο μέσος αριθμός συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμάκων για τους υπόλοιπους ασθενείς ήταν 2.28±1.40.

Ομαδοποιώντας τη δόση σε δύο υποομάδες, 50-150mg και 200-300mg, από το Διάγραμμα 4.10 παρατηρούμε πως για τους ασθενείς της ηλικιακής ομάδας 65+ οι περισσότεροι λαμβάνουν ημερήσια δόση μεταξύ 50 – 150mg, ενώ για τις ηλικιακές ομάδες 16-45 και 45-65, παρατηρούμε πως λαμβάνουν την προτεινόμενη ημερήσια δόση του φαρμάκου 200 – 300mg, με ποσοστά 68.18% και 72.5% αντίστοιχα.



Διάγραμμα 4.10: Ραβδόγραμμα Ποσοστών Ηλικιακών Ομάδων ανα Δόση



Διάγραμμα 4.11: Ραβδόγραμμα Ποσοστών Συγχορηγούμενων ΑΕΦ σε σχέση με την φαρμακοανθεκτικότητα των ασθενών

Από το Διάγραμμα 4.11 διαπιστώνουμε, πως το 77.8% που λαμβάνει τη Μπριβαρασετάμη ως μονοθεραπεία δεν παρουσιάζει ανθεκτικότητα στα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Αντιθέτως για την πλειοψηφία των ασθενών με φαρμακοανθεκτική επιληψία γίνεται συγχορήγηση της Μπριβαρασετάμης με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

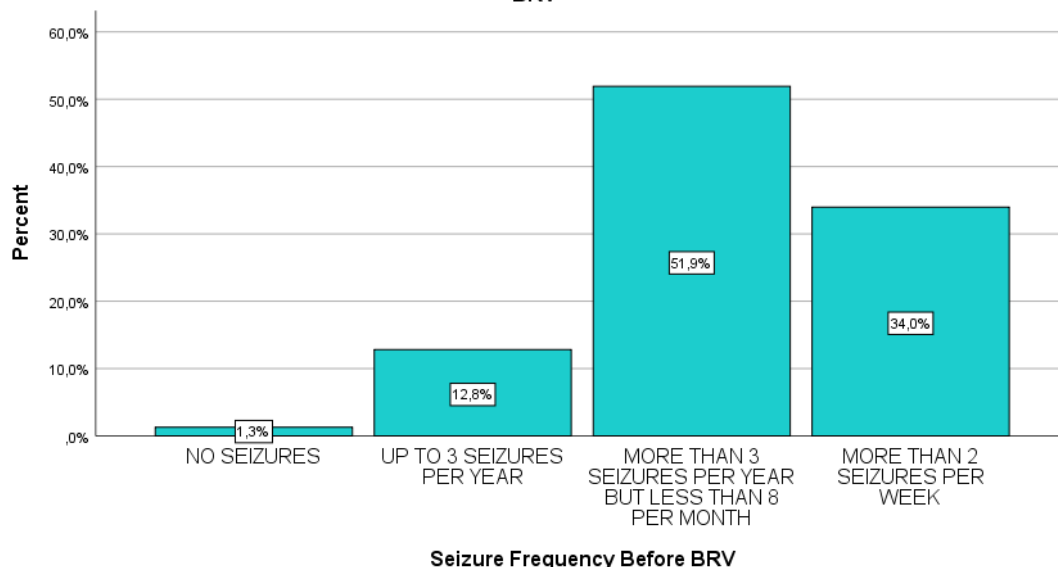
4.5 Περιγραφική Ανάλυση για την Αποτελεσματικότητα και την Ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης

Στην παρούσα μελέτη για να αποφανθούμε εάν η αγωγή με Μπριβαρασετάμη σε ασθενείς με επιληψία είναι αποτελεσματική, πρέπει να ελέγξουμε αν υπάρχει διαφορά στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων του ασθενή πριν και μετά τη θεραπεία. Ως **αποτελεσματική**, θα θεωρηθεί η Μπριβαρασετάμη αν πετυχεί μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων.

Η συχνότητα των κρίσεων έχει μετρηθεί σε μηνιαία κλίμακα αλλά έχει γίνει και κατηγοριοποίηση της μεταβλητής ως παράγοντας, στις εξής τέσσερις κατηγορίες:

- Καμία Κρίση → 0
- Αύρες ή λιγότερο από 3 Επιληπτικές Κρίσεις/Έτος → 1
- Παραπάνω από 3 Επιληπτικές Κρίσεις/έτος & λιγότερες από 8 Επιληπτικές Κρίσεις/Μήνα → 2
- Παραπάνω από 2 Επιληπτικές Κρίσεις/Εβδομάδα → 3

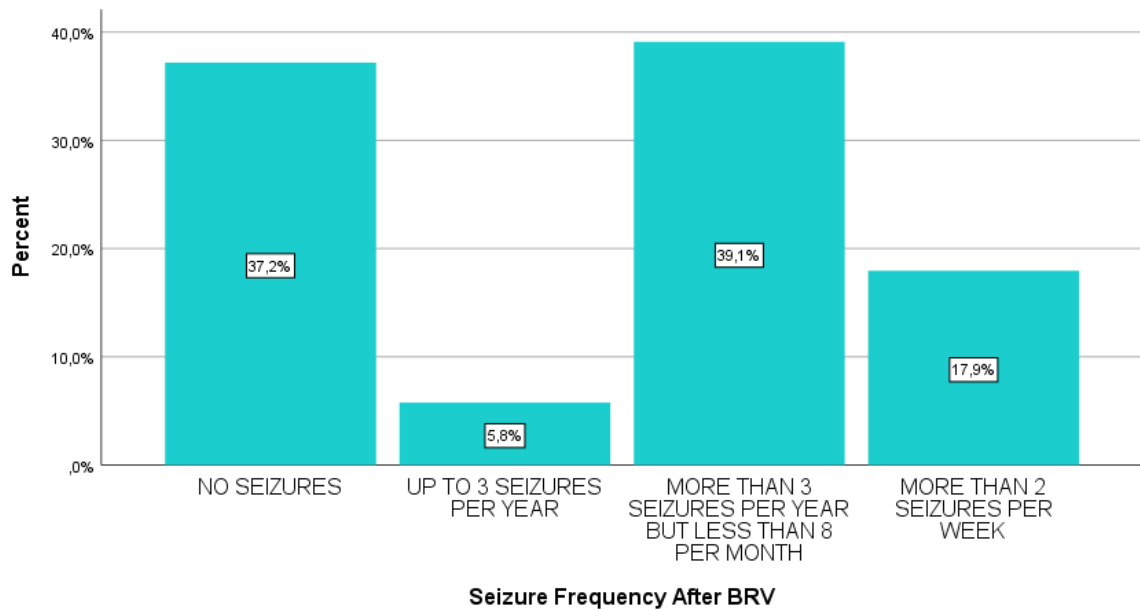
Διάγραμμα 4.12: Ραβδόγραμμα Ποσοστών της Συχνότητας των Επιληπτικών Κρίσεων πριν την θεραπεία με BRV



Από το Διάγραμμα 4.12, παρατηρούμε πως η πλειοψηφία των ασθενών στην έναρξη της θεραπείας, έκαναν περισσότερες από τρεις επιληπτικές κρίσεις το έτος και λιγότερες από 8 επιληπτικές κρίσεις το μήνα (51.9% των ασθενών). Υψηλό ποσοστό των ασθενών (34%) κατά την έναρξη του φαρμάκου παρουσίαζαν παραπάνω από 2 επιληπτικές κρίσεις την εβδομάδα. Ένα μικρό ποσοστό ασθενών (12.8%) έκαναν είτε μόνο αύρες είτε λιγότερες από τρεις επιληπτικές κρίσεις ανά έτος και 1.3% ξεκίνησαν τη θεραπεία χωρίς κρίσεις.

Παρατηρούμε πως μετά τη θεραπεία έχουμε εμφανή διαφορά σε κάθε κατηγορία για τη συχνότητα των κρίσεων. Αξίζει να σημειώσουμε πως, οι ασθενείς που δεν εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις μετά την αγωγή με Μπριβαρασετάμη «εκτοξεύθηκαν» από ποσοστό περίπου 1% στο 37%. Επίσης παρατηρούμε πως για όσους ασθενείς η συχνότητα των κρίσεων ήταν μέχρι 3 το χρόνο από 12.8% το ποσοστό μειώθηκε σε 5.8%. Οι ασθενείς που είχαν συχνότητα επιληπτικών κρίσεων παραπάνω από τρεις το έτος, αλλά λιγότερες από 8 τον μήνα, μειώθηκε το ποσοστό από 51.9% σε 39.1%. Τέλος, για τους ασθενείς που έκαναν παραπάνω από 2 επιληπτικές κρίσεις την εβδομάδα παρατηρήθηκε μείωση του ποσοστού σχεδόν στο μισό (από 34% σε 17.9%) [Διάγραμμα 4.13].

Διάγραμμα 4.13: Ραβδόγραμμα Ποσοστών της Συχνότητας των Επιληπτικών Κρίσεων μετά την θεραπεία με BRV



Δυστυχώς η παραπάνω κατηγοριοποίηση παρουσιάζει ένα βασικό μειονέκτημα, “χάνεται” η πληροφορία της μείωσης των κρίσεων στο 50% σε συγκεκριμένες περιπτώσεις. Για παράδειγμα, οι ασθενείς που έκαναν 6 επιληπτικές κρίσεις το μήνα πριν την αγωγή με Μπριβαρασετάμη και παρατηρήθηκε πως μετά την αγωγή με Μπριβαρασετάμη κάνουν 3 επιληπτικές κρίσεις το μήνα, έχουν παρουσιάσει 50% μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών τους κρίσεων όμως δεν αλλάζουν κατηγορία. Επομένως δεν αξιοποιούμε μία σημαντική πληροφορία που αφορά άμεσα την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς που ξεκίνησαν την αγωγή χωρίς επιληπτικές κρίσεις, συμπεριλαμβάνονται στο ποσοστό των ασθενών που δεν έκαναν κρίσεις μετά την αγωγή με Μπριβαρασετάμη (36.54%), γεγονός που είναι “παραπλανητικό” όταν εξετάζουμε την αποτελεσματικότητα μίας θεραπείας.

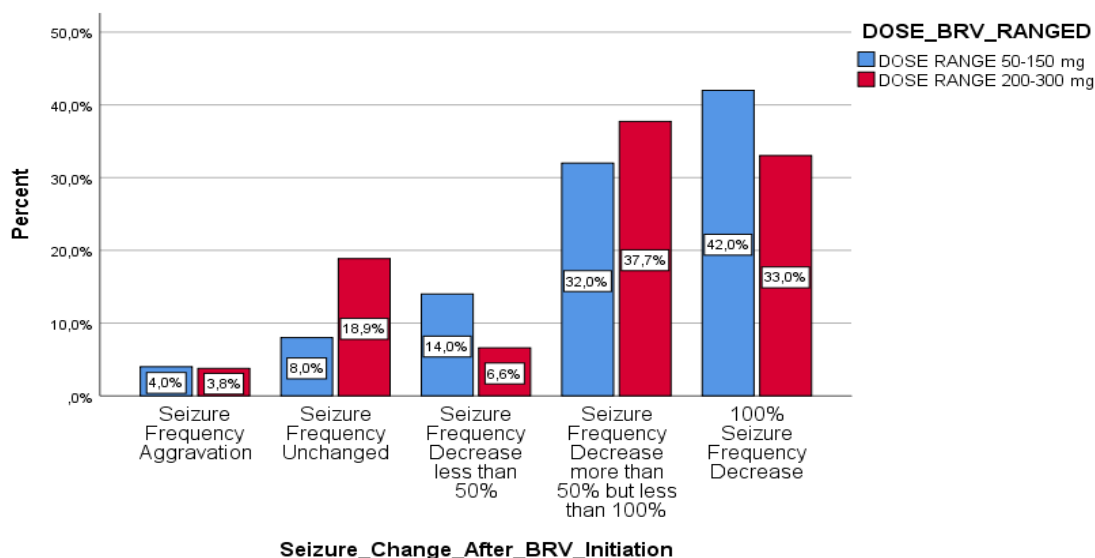
Χρησιμοποιώντας επομένως τη διαφορά της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων που προκύπτει από τις ποσοτικές μεταβλητές της συχνότητας των κρίσεων πριν και μετά τη θεραπεία, στοχεύουμε στον ακριβή υπολογισμό της μείωσης ή αύξησης της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με Μπριβαρασετάμη.

Πίνακας 4.6: Μεταβολή Συχνότητας Επιληπτικών Κρίσεων μετά την αγωγή με BRV

Μεταβολή Συχνότητας Κρίσεων μετά το BRV	n=156(%)
-Επιδείνωση Συχνότητας Κρίσεων	6(3.8)
-Αμετάβλητη Συχνότητα Κρίσεων	24(15.4)
-Μείωση Συχνότητας Κρίσεων < 50%	14(9)
- Μείωση Συχνότητας Κρίσεων ≥ 50% και <100%	56(35.9)
-Μείωση Συχνότητας Κρίσεων 100%	56(35.9)

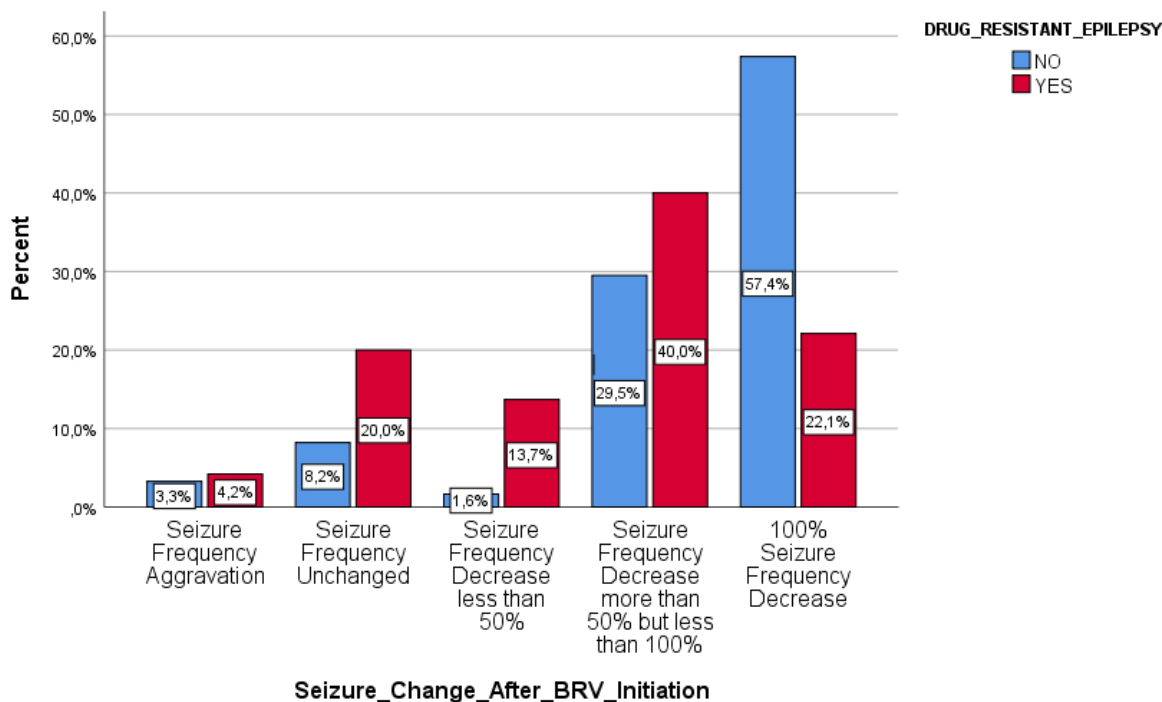
Από τον Πίνακα 4.6, παρατηρούμε πως μετά την αγωγή με Μπριβαρασετάμη, σε 6 ασθενείς (3.8%) παρουσιάστηκε επιδείνωση στη συχνότητα των κρίσεων τους, σε 24

ασθενείς (15.4%) η συχνότητα των κρίσεων παρέμεινε αμετάβλητη, σε 14 ασθενείς (9%) παρατηρήθηκε μείωση στη συχνότητα των κρίσεων μικρότερη από 50%, σε 56 ασθενείς (35.9%) μειώθηκε η συχνότητα των κρίσεων πάνω από 50% και 56 ασθενείς (35.9%) εμφάνισαν 100% μείωση των επιληπτικών κρίσεων.



Διάγραμμα 4.14: Ραβδόγραμμα Ποσοστών της Διαφοράς της Συχνότητας των Επιληπτικών Κρίσεων μετά το BRV ανά Δόση

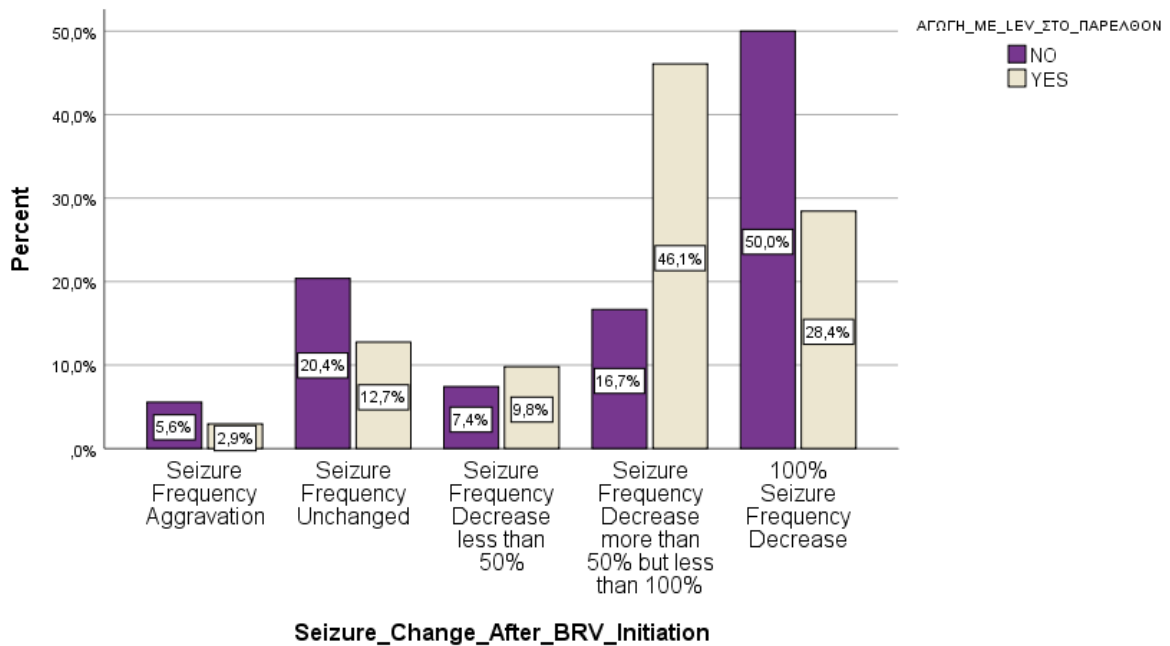
Στο Διάγραμμα 4.14, παρουσιάζεται η μεταβολή της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων μετά την έναρξη της Μπριβαρασετάμης με βάση τη δόση της. Από το σύνολο 156 ασθενών, για τους συμμετέχοντες που έλαβαν ημερησίως 50-150mg δόσης BRV, το 8% δεν εμφάνισε καμία αλλαγή στην συχνότητα των κρίσεων, το 42% επέτυχε 100% μείωση επιληπτικών κρίσεων, το 4% εμφάνισε αύξηση της συχνότητας των κρίσεων, το 14% παρουσίασε μείωση στην συχνότητα των κρίσεων μικρότερη από 50% και το 32% είχε ποσοστό ανταπόκρισης στο φάρμακο άνω του 50%. Για τους ασθενείς που έλαβαν ημερήσια δόση από 200-300mg BRV, δεν εμφάνισαν καμία αλλαγή στη συχνότητα των κρίσεων με ποσοστό 18.9%, το 33% πέτυχε 100% μείωση επιληπτικών κρίσεων, το 3.8% παρουσίασε επιδείνωση των κρίσεων, το 6.6% εμφάνισε μείωση μικρότερη από 50% και το 37,7% είχε ποσοστό ανταπόκρισης στο φάρμακο άνω του 50%.



Διάγραμμα 4.15: Ραβδόγραμμα Ποσοστών της Διαφοράς στην Συχνότητα των Επιληπτικών Κρίσεων μετά το BRV σε σχέση με την Φαρμακοανθεκτική Επιληψία

Από το Διάγραμμα 4.15, παρατηρούμε πως τα ποσοστά για τους μη φαρμακοανθεκτικούς ασθενείς είναι αρκετά υψηλά στην άνω του 50% ανταπόκριση και 100% ανταπόκριση στη Μπριβαρασετάμη (29.5% και 57.4% αντίστοιχα). Ενθαρρυντικά είναι όμως και τα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία και για τους φαρμακοανθεκτικούς ασθενείς, καθώς το 40% εμφάνισε μείωση άνω του 50% στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων και το 22.1% πέτυχε 100% μείωση των επιληπτικών κρίσεων.

Στο Διάγραμμα 4.16, απεικονίζονται τα ποσοστά της διαφοράς στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων μετά το BRV σε σχέση με το αν είχε χορηγηθεί στους ασθενείς κάποια στιγμή στο παρελθόν Λεβετιρασετάμη. Ενδιαφέρον παρουσιάζει πως 50% των ασθενών που δεν είχαν λάβει αγωγή με Λεβετιρασετάμη στο παρελθόν, δεν εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις μετά την αγωγή με Μπριβαρασετάμη, δηλαδή είχαν 100% ανταπόκριση στο φάρμακο. Εξίσου ενδιαφέρον είναι ότι 46.1% των ασθενών που είχαν πάρει κάποια στιγμή στο παρελθόν LEV, είχαν ανταπόκριση στη Μπριβαρασετάμη με μείωση των επιληπτικών κρίσεων άνω του 50%. Οι ασθενείς που τους είχε χορηγηθεί Λεβετιρασετάμη, παρουσιάζουν μικρότερα ποσοστά στην επιδείνωση των κρίσεων και στις κρίσεις που παρέμειναν αμετάβλητες, σε σχέση με τους ασθενείς που δεν την είχαν λάβει ως θεραπεία.



Διάγραμμα 4.16: Ραβδόγραμμα Ποσοστών της Διαφοράς στην Συχνότητα των Επιληπτικών Κρίσεων μετά το BRV σε σχέση με την αγωγή με LEV στο παρελθόν

Η ελευθερία από τις επιληπτικές κρίσεις, είναι η ιδανικότερη κατάσταση για τους πάσχοντες από επιληψία. Οι Kwan P. Et al. (2010), ορίζουν ως ελευθερία κρίσεων την ελευθερία από επιληπτικές κρίσεις είτε για μια περίοδο τουλάχιστον 3 φορές μεγαλύτερη από το μεσοδιάστημα κρίσεων πριν την παρέμβαση (preintervention interseizure interval) (που καθορίζεται από τις επιληπτικές κρίσεις που σημειώθηκαν τους τελευταίους 12 μήνες), είτε για διάστημα 12 μηνών, οποιοδήποτε εκ των δυο είναι μεγαλύτερο. Στη συγκεκριμένη μελέτη, η μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων 100% μετά την έναρξη της Μπριβαρασετάμης, δεν ισοδυναμεί πάντοτε με ελευθερία κρίσεων, όπως αυτή ορίστηκε παραπάνω.

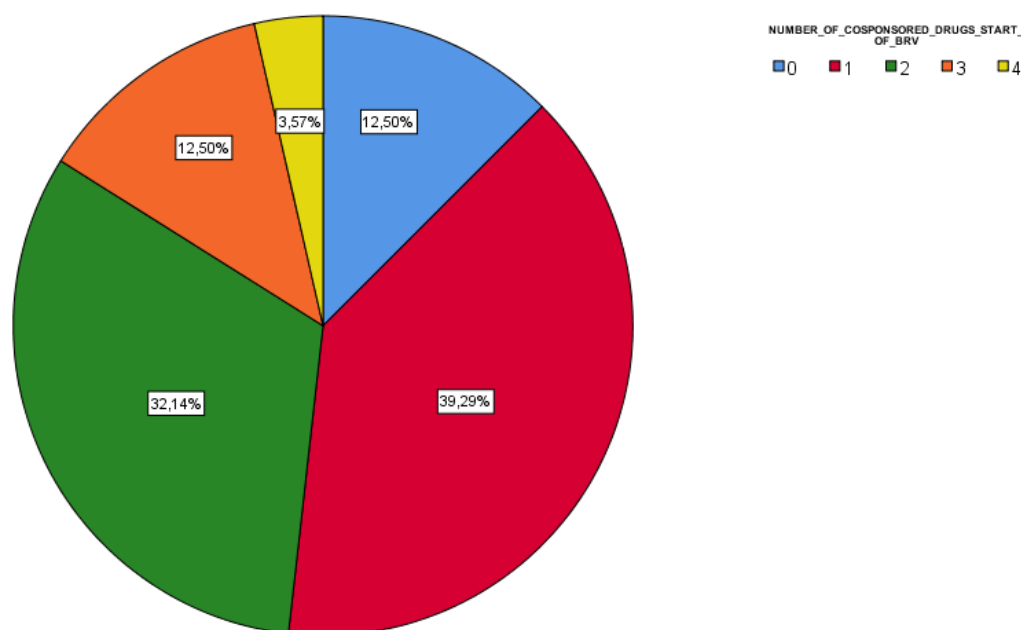
Οι ενδείξεις υψηλών ποσοστών 100% μείωσης της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων, όταν εξετάζεται μια αντιεπιληπτική θεραπεία, είναι σημαντικά ενθαρρυντικές και ελπιδοφόρες. Εντούτοις πρέπει να είμαστε προσεκτικοί στην ερμηνεία τέτοιων ποσοστών, καθώς πιθανόν να υπάρχουν κρυφοί παράγοντες (Hidden Confounding Factors) που συντελούν στις υψηλές τιμές τους. Στην συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήσαμε, πως μετά την έναρξη της αγωγής με Μπριβαρασετάμη, το ποσοστό 100% μείωσης της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων ήταν 35.9%, ποσοστό το οποίο είναι αρκετά μεγάλο, γεγονός που μας οδηγεί στην διεξοδικότερη διερεύνηση του.

Σε κάποιες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί, πως οι ασθενείς κατά την έναρξη μιας νέας θεραπείας, παρουσιάζουν μια ξαφνική βελτίωση στην κλινική τους εικόνα και είναι σαν πρώιμη ανταπόκριση του οργανισμού στην αγωγή. Επίσης κάποιοι ασθενείς πιθανόν να παρουσιάσουν βραχυπρόθεσμα «Placebo Effect», δηλαδή να εμφανίσουν καλύτερη κλινική εικόνα, που στηρίζεται εξ' ολοκλήρου στη ψυχολογική τους κατάσταση, λόγω της έναρξης μιας νέας αγωγής. Συνήθως οι παραπάνω δυο

καταστάσεις υποχωρούν με την πάροδο του χρόνου και τα αποτελέσματα πλησιάζουν περισσότερο την πραγματικότητα.

Επομένως το ποσοστό 35.9% πιθανόν να οφείλεται σε ένα βαθμό, στους λόγους που αναφέρθηκαν παραπάνω, καθώς η Μπριβαρασετάμη χορηγήθηκε ως νέα θεραπεία σε όλο το δείγμα.

Ακόμη η ταυτόχρονη χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων μπορεί να επηρεάσει την έκβαση της αποτελεσματικότητας μιας νέας θεραπείας. Συγκεκριμένα ο αριθμός των συγχρηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμάκων, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των επιληπτικών κρίσεων ακόμη και 100%.



Διάγραμμα 4.17: Πίνα Ποσοστών των συγχρηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμάκων για όσους ασθενείς εμφάνισαν 100% μείωση των επιληπτικών κρίσεων

Στο Διάγραμμα 4.17, εμφανίζονται τα ποσοστά των συγχρηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμάκων για τους ασθενείς που παρουσίασαν 100% μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με Μπριβαρασετάμη. Παρατηρούμε πως το 39.29% των ασθενών που μείωσαν τις κρίσεις 100% έπαιρνε ακόμη ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο, το 32.14% έπαιρνε δυο αντιεπιληπτικά φάρμακα. Οι ασθενείς που είχαν συγχρηγούμενη αγωγή τριών φαρμάκων και εκείνοι που πήραν τη Μπριβαρασετάμη ως μονοθεραπεία είχαν ποσοστό 12.5%. Τέλος, 3.57% των ασθενών που έπαιρναν τέσσερα αντιεπιληπτικά φάρμακα μαζί με τη Μπριβαρασετάμη, δεν έκαναν επιληπτικές κρίσεις στο πρώτο follow up μετά την έναρξη της αγωγής.

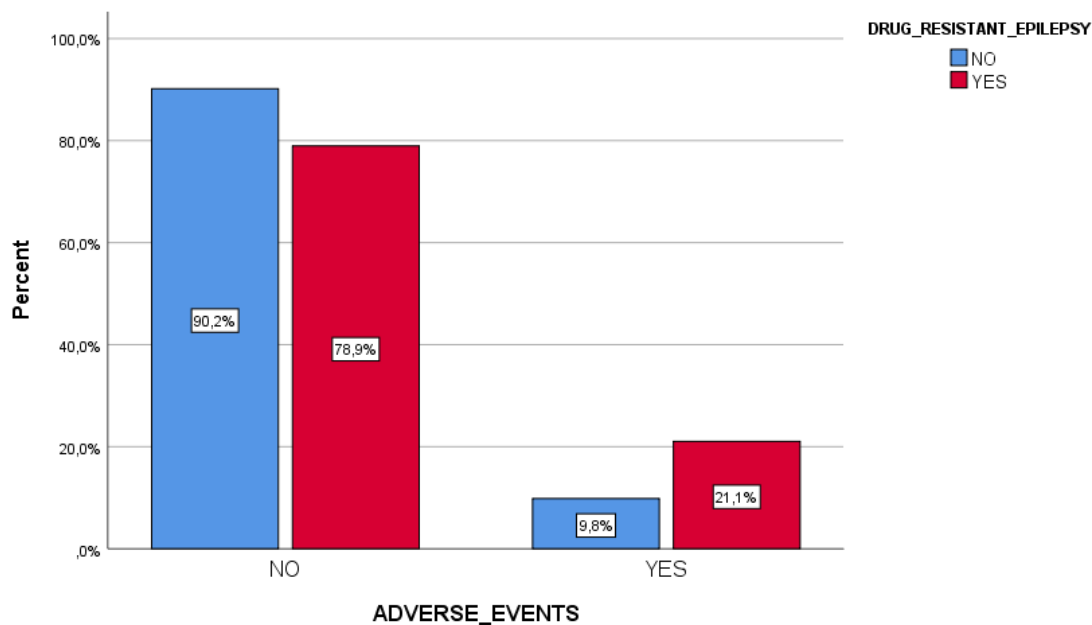
Στην παρούσα εργασία επιθυμούμε να ελέγξουμε την αφάλεια (safety) της Μπριβαρασετάμης. Ως **ασφαλής** θα θεωρηθεί η Μπριβαρασετάμη, στην περίπτωση

που τα ποσοστά εμφάνισης των παρενεργειών είναι χαμηλά και ειδικότερα αν δεν εμφανίσουν σοβαρές παρενέργειες οι συμμετέχοντες μετά την έναρξη της θεραπείας.

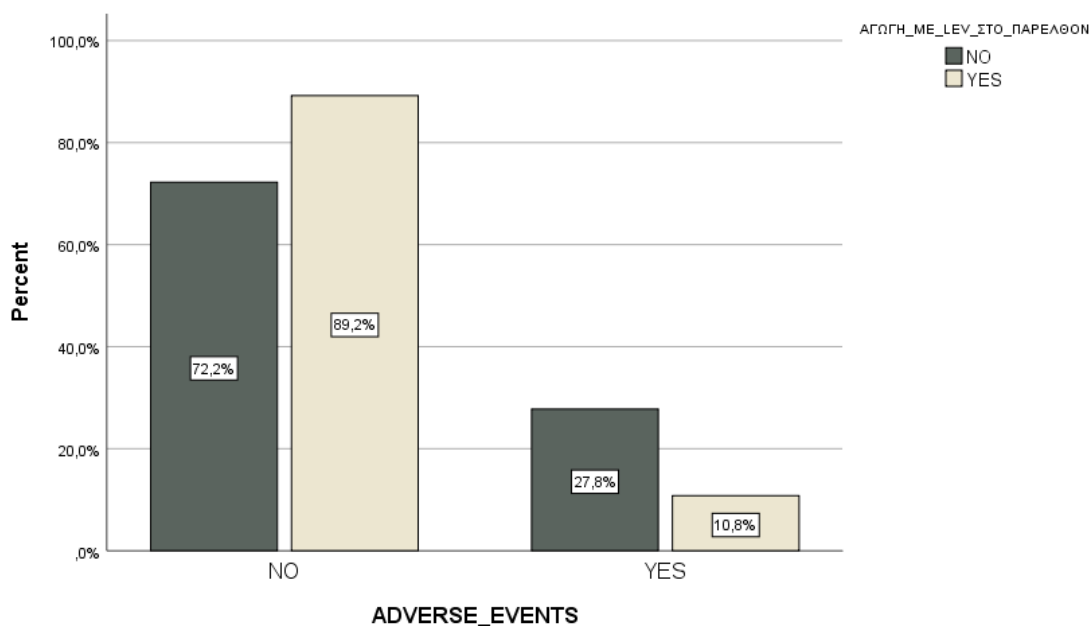
Από τον Πίνακα 4.7, παρατηρούμε πως 26 άτομα εμφάνισαν ανεπιθύμητες παρενέργειες μετά την έναρξη του φαρμάκου. Συγκεκριμένα 18 άτομα (11.5%) εμφάνισαν μη συμπεριφορικές παρενέργειες και 8 άτομα (5.1%) εμφάνισαν αλλαγή στην συμπεριφορά και την διάθεση τους.

Πίνακας 4.7: Παρενέργειες μετά την έναρξη του BRV	
Παρενέργειες BRV (%)	Baseline, n=156
Παρενέργειες	
-Ναι	26(16.6)
-Όχι	130(83.3)
Είδη Παρενεργειών	n=156 (%)
-Μη-Συμπεριφορικές Παρενέργειες	18(11.5)
-Συμπεριφορικές Παρενέργειες	8(5.1)

Από το Διάγραμμα 4.18, παρατηρούμε πως το 21.1% των ασθενών που πάσχουν από φαρμακοανθεκτική επιληψία εμφάνισε και παρενέργειες μετά την αγωγή με Μπριβαρασετάμη. Αντιθέτως οι ασθενείς που ανταποκρίνονται στις αντιεπιληπτικές θεραπείες στην πλειοψηφία τους δεν εμφάνισαν παρενέργειες. Περίπου 10% από τους μη φαρμακοανθεκτικούς ασθενείς εμφάνισε παρενέργειες.



Διάγραμμα 4.18: Ραβδόγραμμα Ποσοστών για την Εμφάνιση Παρενεργειών σε σχέση με την Φαρμακοανθεκτική Επιληψία



Διάγραμμα 4.19:Ραβδόγραμμα Ποσοστών για την Εμφάνιση Παρενεργειών σε σχέση με την αγωγή με Λεβετιρασετάμη στο παρελθόν

Εξίσου ενδιαφέρον με τη σχέση της φαρμακοανθεκτικότητας της επιληψίας και της ασφάλειας της Μπριβαρασετάμης, αποτελεί και η σχέση της ασφάλειας της Μπριβαρασετάμης με την προηγούμενη αγωγή με Λεβετιρασετάμη. Από το Διάγραμμα 4.19, διαπιστώνουμε πως 27.8% των ασθενών που ήταν «ελεύθεροι» από Λεβετιρασετάμη εμφάνισαν ανεπιθύμητες παρενέργειες. Ενώ περίπου 11% από τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αγωγή με Λεβετιρασετάμη στο παρελθόν εμφάνισαν παρενέργειες.

Τέλος, αξίζει να αναφέρουμε τα ποσοστά διακοπής της αγωγής με Μπριβαρασετάμη. Η **ανοχή (tolerability)** σε μια νέα θεραπεία είναι ένας εξίσου σημαντικός παράγοντας. Συνεπώς επιθυμούμε η νέα θεραπεία, να μην οδηγεί σε υψηλά ποσοστά διακοπής του φαρμάκου.

Πίνακας 4.8: Λόγοι Διακοπής της Μπριβαρασετάμης	
Λόγοι Διακοπής Μπριβαρασετάμης (%)	Baseline, n=156
Ασθενείς που Διέκοψαν την Μπριβαρασετάμη	16(10.3)
Επιληπτικές Κρίσεις	3(18.75)
- Επιδείνωση Συχνότητας Κρίσεων	1(6.25)
- Αμετάβλητη Συχνότητα Κρίσεων	2(12.5)
Παρενέργειες	10(62.5)
- Μη-Συμπεριφορικές Παρενέργειες	6(37.5)
- Συμπεριφορικές Παρενέργειες	4(25)
Αμφότεροι	3(18.75)
- Επιδείνωση Συχνότητας Κρίσεων & Μη-Συμπεριφορικές Παρενέργειες	2(12.5)
- Επιδείνωση Συχνότητας Κρίσεων & Συμπεριφορικές Παρενέργειες	3(6.25)

Δεκαέξι άτομα σταμάτησαν την αγωγή με Μπριβαρασετάμη πριν την πρώτη ιατρική επίσκεψη (follow-up).

Οι λόγοι διακοπής του φαρμάκου οφείλονται στην αδυναμία ελέγχου των επιληπτικών κρίσεων (18.75%), στην εμφάνιση παρενεργειών (62.5%) και επειδή δεν μπορούσαν να ελεγχθούν οι επιληπτικές κρίσεις και εμφανίστηκαν και παρενέργειες (18.75%), όπως αναφέρεται στον Πίνακα 4.8. Επομένως η πλειοψηφία των ασθενών που σταματούν την αγωγή, το κάνουν λόγω της εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών. Εντούτοις το ποσοστό διακοπής, παραμένει αρκετά χαμηλό (10.3%).

Στα επόμενα κεφάλαια της στατιστικής συμπερασματολογίας, θα ελεγχθούν περαιτέρω οι παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης.

Κεφάλαιο 5

Δισδιάστατη Ανάλυση Μεταβλητών – Πίνακες Συνάφειας και Μη Παραμετρικοί Έλεγχοι Υποθέσεων

Το κεφάλαιο στοχεύει στη στατιστική διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα (μείωση συχνότητας επιληπτικών κρίσεων) καθώς και τους παράγοντες που επηρεάζουν την ασφάλεια (εμφάνιση παρενεργειών) της Μπριβαρασετάμης σε ασθενείς με επιληψία. Επίσης θα ελεγχθεί αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά πριν και μετά την έναρξη της αγωγής με Μπριβαρασετάμη στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων. Τέλος, θα ελέγξουμε αν η μέση μεταβολή στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων διαφέρει στα διάφορα στρώματα των δημογραφικών και άλλων χαρακτηριστικών των ασθενών.

Θα πραγματοποιηθεί μια σύντομη αναφορά στο θεωρητικό υπόβαθρο των ελέγχων που θα χρησιμοποιήσουμε για τη στατιστική συμπερασματολογία. Αναλυτικά θα αναφερθεί η θεωρία στους πίνακες συνάφειας, στον έλεγχο ανεξαρτησίας χ^2 , στον έλεγχο γραμμικής τάσης μεταξύ δύο μεταβλητών, στον έλεγχο Signed Rank του Wilcoxon για ζευγαρωτές παρατηρήσεις και στον έλεγχο U των Mann – Whitney για δυο ανεξάρτητα δείγματα. Τέλος θα αναλυθεί το θεωρητικό υπόβαθρο του ελέγχου H των Kruskal-Wallis για k ανεξάρτητα δείγματα.

Ορίζουμε εξ αρχής το επίπεδο σημαντικότητας να ισούται με 5%, για όλους τους ελέγχους που θα πραγματοποιηθούν στο παρόν κεφάλαιο. Η κανονικότητα των δεδομένων θα εξεταστεί γραφικά μέσω ιστογραμμάτων και αν υπάρξουν ενδείξεις κανονικότητας θα πραγματοποιηθεί και στατιστικός έλεγχος.

5.1 Θεωρητικό Υπόβαθρο Ελέγχων

5.1.1 Πίνακες Συνάφειας – Contingency Tables

Στις κλινικές μελέτες, χρησιμοποιούμε τους πίνακες συσχετίσεων για να ελέγξουμε αν δύο μεταβλητές παρουσιάζουν κάποια “σύνδεση” μεταξύ τους. Μας ενδιαφέρει επομένως η αλληλεξάρτηση μεταξύ των μεταβλητών. Κατά πόσο οι τιμές που παίρνει η μια μεταβλητή επηρεάζονται από τις τιμές που παίρνει η άλλη.

Γενικά ένας πίνακας συνάφειας, παριστάνει τις συχνότητες (counts) για όλους τους συνδυασμούς κατηγοριών (επιπέδων) ανάμεσα σε δύο (ή περισσότερες) κατηγορικές μεταβλητές. Αν η X έχει k επίπεδα και η Y έχει j επίπεδα παίρνουμε έναν πίνακα k x j. Στον Πίνακα 5.1, απεικονίζεται ένας k x j πίνακας συνάφειας και οι αντίστοιχες από κοινού πιθανότητες των δυο παραγόντων.

Πίνακας 5.1: Πίνακας Συνάφειας k x j

Μεταβλητή X	Μεταβλητή Y				ΣΥΝΟΛΟ
	Y_1	Y_2	Y_j	
X_1	N_{11} π_{11}	N_{12} π_{12}	...	N_{1j} π_{1j}	$N_{1.}$ $\pi_{1.}$
X_2	N_{21} π_{21}	N_{22} π_{22}	...	N_{2j} π_{2j}	$N_{2.}$ $\pi_{2.}$
·	·	·	·	·	·
·	·	·	·	·	·
·	·	·	·	·	·
X_k	N_{k1} π_{k1}	N_{k2} π_{k2}	...	N_{kj} π_{kj}	$N_{k.}$ $\pi_{k.}$
ΣΥΝΟΛΟ	$N_{.1}$ $\pi_{.1}$	$N_{.2}$ $\pi_{.2}$...	$N_{.j}$ $\pi_{.j}$	N 1

Εφόσον και οι δύο μεταβλητές είναι κατηγορικές (ποιοτικές), αναφέρονται συνήθως ως παράγοντες (και οι τιμές τους ως επίπεδα του αντίστοιχου παράγοντα) ή ως μεταβλητές ταξινόμησης, εφόσον χρησιμοποιούνται για την κατασκευή ενός πίνακα συχνοτήτων. Όταν μελετάμε τη σχέση μεταξύ δύο ή περισσότερων ποιοτικών μεταβλητών, τότε αντί για συσχέτιση χρησιμοποιείται ο όρος συνάφεια (contingency)[K. Πολίτης, 2018].

Επιπροσθέτως ανάλογα με τις μεταβλητές που θέλουμε να μελετήσουμε πρέπει να χρησιμοποιούμε και τα κατάλληλα μέτρα συνάφειας (contingency measures) ή τους κατάλληλους δείκτες συσχέτισης (correlation coefficients). Οι παραπάνω ποσότητες παίρνουν τιμές στο διάστημα [0,1] και βάσει της αριθμητικής τιμής που θα λάβουν, καταλαβαίνουμε και τον βαθμό συσχέτισης μεταξύ των μεταβλητών. Τα αποτελέσματα των παραπάνω στατιστικών μέτρων πρέπει να ερμηνεύονται με μεγάλη προσοχή καθώς αποτελούν ένα μέτρο σύνδεσης και δεν οδηγούν σε συμπεράσματα αιτίας – αιτιατού.

5.1.2 Έλεγχος Ανεξαρτησίας X^2 – Chi-Square Test

Ο έλεγχος X^2 χρησιμοποιείται στους πίνακες συνάφειας για την ανάλυση δύο κατηγορικών μεταβλητών. Συγκεκριμένα ονομάζεται έλεγχος ανεξαρτησίας διότι ελέγχουμε υπό τη μηδενική υπόθεση αν ο Παράγοντας A είναι ανεξάρτητος από τον Παράγοντα B.

Γενικότερα σε έναν πίνακα συνάφειας k x j με k γραμμές και j στήλες, συμβολίζουμε με O_{kj} τη συχνότητα εμφάνισης του κελιού (k,j), δηλαδή αυτού που δημιουργείται από την γραμμή k και την στήλη j. Στόχος είναι η διερεύνηση του αν η μεταβλητή

«γραμμική» και η μεταβλητή «στήλη» είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους. Η υπόθεση ανεξαρτησίας διατυπώνεται από τον εξής έλεγχο:

$$H_0 : \pi_{ij} = \pi_i \cdot \pi_j$$

Για τον έλεγχο της παραπάνω μηδενικής υπόθεσης, χρησιμοποιούμε τη στατιστική συνάρτηση:

$$X^2 = \sum_{i=1}^k \sum_{r=1}^j \frac{(O_{ir} - E_{ir})^2}{E_{ir}} = \sum_{i=1}^k \sum_{r=1}^j \frac{(\text{Observed} - \text{Expected})^2}{\text{Expected}}$$

Οι αναμενόμενες συχνότητες E_{ir} , υπολογίζονται από τον τύπο $\frac{N_{k \cdot} \cdot N_{\cdot j}}{N}$. Υπό τη μηδενική υπόθεση η στατιστική συνάρτηση ακολουθεί την κατανομή χ^2 με $(k-1)(j-1)$ βαθμούς ελευθερίας. Η κρίσιμη περιοχή του ελέγχου είναι $X^2 \geq \chi^2_{(k-1)(j-1); \alpha}$. Ο συγκεκριμένος έλεγχος για να έχει ισχύ τον διέπουν κάποιοι κανόνες ορθής εφαρμογής. Οι κανόνες είναι οι εξής:

- Το μέγεθος N του δείγματος, δεν πρέπει να είναι μικρότερο του τετραπλάσιου του αριθμού των κελιών του πίνακα συνάφειας.
- Καμία από τις αναμενόμενες συχνότητες δεν πρέπει να είναι μικρότερες από 1.
- Το ποσοστό των αναμενόμενων συχνοτήτων E_{ir} που είναι μικρότερες του 5, δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερο του 20%.

Αν παραβιάζεται κάποιος από τους παραπάνω κανόνες, τότε χρησιμοποιούμε κάποιο άλλο, καταλληλότερο μέτρο συνάφειας. Για παράδειγμα όταν παραβιάζεται ο τρίτος κανόνας, σε πίνακες συνάφειας $k \times j$, ο έλεγχος που έχει μεγαλύτερη ισχύ είναι ο λόγος των πιθανοφανειών Likelihood Ratio, ενώ για την απλούστερη μορφή πινάκων συνάφειας 2×2 , χρησιμοποιούμε τον ακριβή έλεγχο του Fisher διότι έχει μεγαλύτερη ισχύ. [Κ. Πολίτης, 2018]

5.1.3 Έλεγχος Γραμμικής Τάσης – Linear Trend Test

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω η επιλογή του καταλληλότερου μέτρου γίνεται βάσει του τύπου της μεταβλητής, δηλαδή αν είναι ποσοτική, κατηγορική ή διατάξιμη. Όταν σε έναν πίνακα συνάφειας χρησιμοποιούμε μία ή δύο διατάξιμες μεταβλητές το καταλληλότερο μέτρο είναι αυτό της γραμμικής τάσης. Εξετάζουμε αν υπάρχει “γραμμική σχέση” μεταξύ των δυο μεταβλητών και όχι εξάρτηση, δηλαδή εξετάζουμε αν υπάρχει γραμμική τάση στα ποσοστά ως προς τις κατηγορίες της διατάξιμης μεταβλητής. [Α. Σαχλάς & Σ. Μπερσίμης, 2018]

Η μηδενική υπόθεση του ελέγχου σε έναν $k \times 2$ πίνακα συνάφειας με μια διατάξιμη μεταβλητή και μια κατηγορική μεταβλητή είναι

$$H_0 : \pi_{11} = \pi_{21} = \dots = \pi_{k1} \text{ έναντι της } H_1 : \pi_{11} \leq \pi_{21} \leq \dots \leq \pi_{k1}$$

Η στατιστική συνάρτηση του παραπάνω ελέγχου είναι

$$X_{trend}^2 = M^2 = \frac{[\sum_{i=1}^k s_i X_i - S\bar{X}]^2}{pq[\sum_{i=1}^k n_i X_i^2 - N\bar{X}^2]}$$

Όπου s_i το συνολικό πλήθος των επιτυχιών στο επίπεδο i και n_i είναι το συνολικό πλήθος ατόμων στο επίπεδο i .

Υπό τη μηδενική υπόθεση η στατιστική συνάρτηση ακολουθεί προσεγγιστικά κατανομή χ^2 με ένα βαθμό ελευθερίας. Η κρίσιμη περιοχή του ελέγχου είναι $X_{trend}^2 \geq \chi_{1;a}^2$.

Η επιλογή των scores X_i για τα επίπεδα της διατάξιμης μεταβλητής γίνεται ανάμεσα σε:

- Row Scores, όταν υπάρχει φυσική διάταξη στα επίπεδα της μεταβλητής
- Midranks, επιλέγουμε σε κάθε κατηγορία το μέσο score των τάξεων όλων των περιπτώσεων της
- Κέντρα των ομάδων, όταν η μεταβλητή είναι διαστηματική

Ο έλεγχος γραμμικής τάσης έχει τους εξής δύο κανόνες:

- Αν κάποιες κατηγορίες έχουν πολύ περισσότερες παρατηρήσεις από άλλες κατηγορίες, πιθανόν τα δεδομένα να παρουσιάζουν ευαισθησία στην επιλογή των score
- Τα scores που προκύπτουν ως γραμμικοί μετασχηματισμοί άλλων, έχουν την ίδια τιμή για το X_{trend}^2

Ο παραπάνω έλεγχος γενικεύεται και για πίνακα συνάφειας $k \times j$, για δύο διατάξιμες μεταβλητές και πραγματοποιείται με βάση τη συσχέτιση μεταξύ των scores. Η μηδενική υπόθεση σε αυτή την περίπτωση είναι

$$H_0 : r = 0 \text{ έναντι της } H_1 : r \neq 0$$

Η στατιστική συνάρτηση του ελέγχου είναι

$$X_{trend}^2 = M^2 = (N-1)R^2$$

Όπου R είναι ο συντελεστής συσχέτισης.

Κατά προσέγγιση και για μεγάλο μέγεθος δείγματος, υπό τη μηδενική υπόθεση η στατιστική συνάρτηση ακολουθεί κατανομή χ^2 με ένα βαθμό ελευθερίας. Η κρίσιμη περιοχή του ελέγχου είναι $X_{trend}^2 \geq \chi_{1;a}^2$. Εάν απορρίψουμε την μηδενική υπόθεση καταλήγουμε πως οι δυο μεταβλητές που μελετούμε είναι συσχετισμένες, διαφορετικά υπό την H_0 οι δυο διατάξιμες μεταβλητές είναι ασυσχέτιστες.

Η στατιστική συνάρτηση M^2 περιγράφει τη συσχέτιση χρησιμοποιώντας μία επιπλέον παράμετρο, βασισμένη σε ένα μέτρο συσχέτισης της γραμμικής τάσης. Όταν ένα X^2 τεστ έχει μία μόνο παράμετρο, τότε έχει ένα βαθμό ελευθερίας. Όταν η συσχέτιση έχει απόλυτη θετική ή αρνητική τάση, η χρήση του M^2 έχει πλεονέκτημα ισχύος, έναντι των δοκιμών που βασίζονται στο X^2 τεστ. [A. Agresti, 2018]

5.1.4 Έλεγχος για Ζευγαρωτές Παρατηρήσεις Signed Ranks του Wilcoxon

Ο έλεγχος Signed Ranks του Wilcoxon, είναι ένας μη παραμετρικός έλεγχος που χρησιμοποιείται για τη σύγκριση δύο εξαρτημένων δειγμάτων, ζευγαρωτών δειγμάτων ή επαναλαμβανόμενων μετρήσεων σε ένα μόνο δείγμα, για να εκτιμηθεί εάν οι μέσες τάξεις του πληθυσμού τους διαφέρουν. Ο συγκεκριμένος έλεγχος χρησιμοποιείται έναντι του paired sample t-test, όταν δεν πληρούνται οι προϋποθέσεις του παραμετρικού ελέγχου και υπό τη συγκεκριμένη συνθήκη έχει και μεγαλύτερη ισχύ σαν έλεγχος.

Για τον έλεγχο Signed Ranks του Wilcoxon θεωρούμε πως έχουμε ζευγαρωτές (paired) παρατηρήσεις της μορφής $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)$ και θέλουμε να ελέγξουμε αν η διάμεσος των διαφορών των πληθυσμών ισούται με μηδέν. Θεωρούμε τις διαφορές $d_i = x_i - y_i$. Κατόπιν ταξινομούμε και βαθμολογούμε τις παρατηρηθείσες διαφορές από τη μικρότερη στη μεγαλύτερη, αγνοώντας το πρόσημο, δίνοντας την τιμή στη μικρότερη διαφορά, στην αμέσως επόμενη κοκ. Εάν παρατηρήσουμε ίσες διαφορές (ties), αποδίδουμε σε όλες τη μέση τιμή των βαθμολογιών τους. Στην περίπτωση διαφορών που ισούνται με το μηδέν, τις αφαιρούμε από το δείγμα και μειώνουμε το μέγεθος του, χρησιμοποιώντας τον τύπο $n^* = n - d_0$. Για να ολοκληρωθεί ο έλεγχος, βάσει του προσήμου που είχε κάθε διαφορά, χωρίζουμε την τελική βαθμολογία των διαφορών σε δύο υποσύνολα. Το πρώτο υποσύνολο περιέχει τις θετικές βαθμολογίες και το δεύτερο περιέχει τις αρνητικές βαθμολογίες. Στη συνέχεια υπολογίζουμε τις ποσότητες Z_+ και Z_- , που είναι τα αθροίσματα κάθε υποσυνόλου αντίστοιχα. [X. Ευαγγελάρας, 2018]

Η στατιστική συνάρτηση του ελέγχου είναι η

$$Z = \min\{Z_-, Z_+\}$$

Η μηδενική υπόθεση του συγκεκριμένου ελέγχου είναι της μορφής

H_0 : Οι δυο εξαρτημένοι πληθυσμοί έχουν την ίδια κατανομή έναντι της

H_1 : Οι δυο εξαρτημένοι πληθυσμοί δεν έχουν την ίδια κατανομή

Η κρίσιμη περιοχή του ελέγχου είναι η $Z > Z_{cr}$, όπου Z_{cr} δίνεται από πίνακα για συγκεκριμένο επίπεδο σημαντικότητας.

Επειδή ο συγκεκριμένος έλεγχος είναι μη παραμετρικός, για να ελέγξουμε αν υπάρχει διαφορά πριν και μετά την αγωγή μιας νέας θεραπείας θα ελέγξουμε το πλήθος των θετικών και αρνητικών τάξεων (ranks) που προκύπτουν και το υποσύνολο με το μεγαλύτερο πλήθος θα απαντήσει στο ερώτημα που εξετάζουμε. Συγκεκριμένα με τη

χρήση του Sign Ranks στην παρούσα έρευνα, θα ελέγξουμε αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα των κρίσεων πριν και μετά την αγωγή με Μπριβαρασετάμη (ένδειξη αποτελεσματικότητας).

5.1.5 Έλεγχος U των Mann-Whitney για δύο ανεξάρτητα δείγματα

Ο έλεγχος U προτάθηκε από τους Mann και Whitney (1947) και τον Wilcoxon (1945). Η μέθοδος εκτός από U Mann-Whitney είναι γνωστή και ως Wilcoxon-Mann-Whitney Test ή Wilcoxon Sum of Ranks Test.

Χρησιμοποιούμε τον έλεγχο U των Mann-Whitney για να διαπιστώσουμε αν δυο ανεξάρτητα δείγματα προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό (έχουν την ίδια κατανομή ή την ίδια διάμεσο). Με αυτόν τον έλεγχο μπορούμε επομένως να εντοπίσουμε αν διαφέρει η συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων μετά την έναρξη αγωγής με Μπριβαρασετάμη σε συγκεκριμένους υποπληθυσμούς όπως το φύλο, η ηλικιακή ομάδα και άλλα.

Η δομή του ελέγχου είναι η εξής, υποθέτουμε πως έχουμε ένα δείγμα x_1, x_2, \dots, x_k μεγέθους k από έναν πληθυσμό και ένα δεύτερο δείγμα y_1, y_2, \dots, y_r μεγέθους r από έναν δεύτερο πληθυσμό. Ο έλεγχος U των Mann-Whitney βασίζεται στη σύγκριση κάθε παρατήρησης x_i από το πρώτο δείγμα με κάθε παρατήρηση y_i από το δεύτερο δείγμα. Ο συνολικός αριθμός των συγκρίσεων είναι kr . Στην ουσία μετράμε πόσες φορές οι x_i είναι μεγαλύτερες από τις y_i , συμβολίζοντας αυτό τον αριθμό με U_x και αντίστοιχα πόσες φορές οι εκάστοτε x_i είναι μικρότερες από τις y_i , συμβολίζοντας αυτό τον αριθμό με U_y . Αν βρούμε δυο ίσες παρατηρήσεις (ties) τότε προσθέτουμε μισή μονάδα στο U_x και μισή μονάδα στο U_y . Ολοκληρώνοντας τον έλεγχο θέτουμε

$$U = \min\{U_x, U_y\}$$

Η κρίσιμη περιοχή του ελέγχου είναι $U < U_{cr}$, όπου U_{cr} είναι η κρίσιμη τιμή του ελέγχου. [X. Ευαγγελάρας, 2018]

5.1.6 Έλεγχος H των Kruskal-Wallis για k ανεξάρτητα δείγματα

Ο έλεγχος H για k ανεξάρτητα δείγματα εφαρμόστηκε για πρώτη φορά από τους William Kruskal το 1952 και Allen W. Wallis το 1953. Είναι ένας μη παραμετρικός έλεγχος και χρησιμοποιείται αντί για τον παραμετρικό έλεγχο One-Way Anova, επίσης αποτελεί επέκταση του ελέγχου U των Mann-Whitney καθώς γίνεται έλεγχος σε k ανεξάρτητα δείγματα. Επομένως χρησιμοποιούμε τον έλεγχο H για να διαπιστώσουμε αν k ανεξάρτητα δείγματα προέρχονται από τον ίδιο πληθυσμό (έχουν την ίδια κατανομή ή την ίδια διάμεσο).

Η λογική για τον υπολογισμό της στατιστικής συνάρτησης που ακολουθούμε είναι παρόμοια με την λογική του ελέγχου U. Οι παρατηρήσεις που έχουμε από τους k πληθυσμούς έχουν συνολικό αριθμό $N = n_1 + \dots + n_k$, τις οποίες ταξινομούμε από την μικρότερη στην μεγαλύτερη παρατήρηση και τους δίνεται ένας βαθμός (rank). Όταν

έχουμε ίσες παρατηρήσεις (ties), δίνεται σε κάθε παρατήρηση της ίδιας ομάδας ο μέσος βαθμός που προκύπτει από τον αρχικό βαθμό.

Η στατιστική συνάρτηση του ελέγχου έχει τον εξής τύπο:

$$H = \frac{\frac{12}{N(N+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(N+1)}{1 - \sum \frac{t^3 - t}{N^3 - N}}$$

Στον παραπάνω τύπο η ποσότητα N αποτελεί το σύνολο των παρατηρήσεων, η R_i είναι η βαθμολογία (Rank) κάθε παρατήρησης και με t συμβολίζεται κάθε ομάδα ίσων παρατηρήσεων.

Η κρίσιμη περιοχή του ελέγχου είναι $H < H_{cr}$, όπου H_{cr} είναι η κρίσιμη τιμή του ελέγχου. Εάν απορριφθεί η μηδενική υπόθεση του ελέγχου πρέπει να πραγματοποιήσουμε ελέγχους πολλαπλών συγκρίσεων ανά δυο ώστε να εντοπίσουμε ποιος υποπληθυσμός διαφέρει. [X. Ευαγγελάρας, 2018]

5.2 Εφαρμογή Στατιστικών Ελέγχων

5.2.1 Έλεγχος Ανεξαρτησίας χ^2 - Chi-Square Test

Στην παρούσα μελέτη, είναι ενδιαφέρον να ελεγχθούν οι πιθανοί παράγοντες που επηρεάζουν τη μεταβολή της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων καθώς και την εμφάνιση παρενεργειών μετά την έναρξη της αγωγής με Μπριβαρασετάμη.

Από το Κεφάλαιο 4 (Ενότητα 4.5), η διαφορά (μεταβολή) στην συχνότητα των κρίσεων πριν και μετά την θεραπεία με Μπριβαρασετάμη, ορίστηκε ως μια διατάξιμη μεταβλητή, με τις εξής τάξεις:

Επιδείνωση Επιληπτικών Κρίσεων $\rightarrow 0$

Στασιμότητα Επιληπτικών Κρίσεων $\rightarrow 1$

Μείωση Επιληπτικών Κρίσεων $< 50\% \rightarrow 2$

Μείωση Επιληπτικών Κρίσεων $\geq 50\%$ και $< 100\% \rightarrow 3$

Μείωση Επιληπτικών Κρίσεων $100\% \rightarrow 4$

Μπορούμε να προχωρήσουμε σε συγχώνευση των κατηγοριών μιας διατάξιμης μεταβλητής, στην περίπτωση που μια τέτοια μετατροπή έχει ουσία. Στην περίπτωση που θέλουμε να εφαρμόσουμε τον έλεγχο ανεξαρτησίας για μια διατάξιμη μεταβλητή, μια τέτοια μετατροπή θα μας επιτρέψει την εφαρμογή του. Επομένως θα προχωρήσουμε στην κωδικοποίηση της παραπάνω διατάξιμης μεταβλητής σε μια κατηγορική μεταβλητή δυο επιπέδων, που τα επίπεδα της είναι τα εξής:

0: Στασιμότητα Επιληπτικών Κρίσεων & Αύξηση Επιληπτικών Κρίσεων

1: Μείωση Επιληπτικών Κρίσεων < 50%, Μείωση Επιληπτικών Κρίσεων \geq 50% και < 100% και 100% Μείωση Επιληπτικών Κρίσεων

Τα παραπάνω δύο επίπεδα αντιπροσωπεύουν την μείωση των επιληπτικών κρίσεων μετά την έναρξη της αγωγής με Μπριβαρασετάμη (Κατηγορία 1) και τα αντίθετα αποτελέσματα για την Κατηγορία 0. Έχοντας δημιουργήσει την νέα μεταβλητή, θα ελέγξουμε αν εξαρτάται από κάποιους παράγοντες, όπως το φύλο, η ηλικιακή ομάδα που ανήκει ο εκάστοτε ασθενής, αν έπαιρνε Λεβετιρασετάμη πριν ακριβώς την αγωγή με Μπριβαρασετάμη και άλλους.

Έχοντας ορίσει το επίπεδο σημαντικότητας 5%, προχωρούμε στον έλεγχο της εξής μηδενικής υπόθεσης

H_0 : Η διαφορά στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων είναι ανεξάρτητη από τον παράγοντα

έναντι της

H_1 : Η διαφορά στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων εξαρτάται από τον παράγοντα

Πίνακας 5.2: Αποτελέσματα του ελέγχου ανεξαρτησίας χ^2 για τη διαφορά της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων σε σχέση με τον παράγοντα

Crosstab	Τιμή p-value	Απόφαση
Φύλο – Διαφορά συχνότητας ε.κ	0.364	Δεν Απορρίπτουμε H_0
Αλλαγή από LEV σε BRV – Διαφορά συχνότητας ε.κ	0.003	Απορρίπτουμε H_0
Αγωγή με LEV στο παρελθόν – Διαφορά συχνότητας ε.κ	0.123	Δεν Απορρίπτουμε H_0
Συγχορήγηση LEV και BRV – Διαφορά συχνότητας ε.κ	0.354	Δεν Απορρίπτουμε H_0 – Έλεγχος Likelihood Ratio
Συγχορηγούμενα ΑΕΦ – Διαφορά συχνότητας ε.κ	0.046	Απορρίπτω H_0 Έλεγχος Likelihood Ratio
Φαρμακοανθεκτική Επιληψία – Διαφορά συχνότητας ε.κ	0.049	Απορρίπτουμε H_0
Ομαδοποιημένη Δόση – Διαφορά συχνότητας ε.κ	0.116	Δεν Απορρίπτουμε H_0
Τύποι Επιληπτικών Κρίσεων – Διαφορά συχνότητας ε.κ	0.712	Δεν Απορρίπτουμε H_0 – Έλεγχος Likelihood Ratio
Επιληπτικά Σύνδρομα – Διαφορά συχνότητας ε.κ	0.342	Δεν Απορρίπτουμε H_0 – Έλεγχος Likelihood Ratio

Στον Πίνακα 5.2, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του ελέγχου χ^2 για την εύρεση σχέσης μεταξύ της μεταβλητής που εκφράζει την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης με τον εκάστοτε παράγοντα. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω,

στις περιπτώσεις που δεν μπορεί χρησιμοποιηθεί ο έλεγχος χ^2 ανεξαρτησίας του Pearson, χρησιμοποιούμε τον έλεγχο Likelihood Ratio, επειδή είναι ο έλεγχος με την μεγαλύτερη ισχύ. Παρατηρούμε πως η μεταβλητή της διαφοράς των επιληπτικών κρίσεων μετά το BRV εξαρτάται από την μεταβλητή “Αλλαγή από LEV σε BRV”. Επομένως αν ο ασθενής έπαιρνε Λεβετιρασετάμη ή όχι πριν την αγωγή με επηρεάζει τη μείωση ή όχι των επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με Μπριβαρασετάμη. Επιπροσθέτως, η μείωση ή όχι των επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV εξαρτάται από το αν οι ασθενείς είναι ανθεκτικοί στα φάρμακα. Τέλος η συγχορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων μαζί με την Μπριβαρασετάμη φαίνεται να επηρεάζει την διαφορά των επιληπτικών κρίσεων.

Συγκεντρωτικά η αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης, εξαρτάται από το αν χορηγούνταν στους ασθενείς Λεβετιρασετάμη πριν από την θεραπεία, αν οι ασθενείς είναι φαρμακοανθεκτικοί και αν υπήρχε ταυτόχρονη αγωγή με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Πίνακας 5.3: Αποτελέσματα του ελέγχου ανεξαρτησίας χ^2 για την εμφάνιση παρενεργειών μετά την έναρξη αγωγής με BRV σε σχέση με τον παράγοντα

Crosstab	Τιμή p-value	Απόφαση
Φύλο – Εμφάνιση Παρενεργειών	0.473	Δεν Απορρίπτουμε H_0
Αλλαγή από LEV σε BRV – Εμφάνιση Παρενεργειών	0.072	Δεν Απορρίπτουμε H_0
Αγωγή με LEV στο παρελθόν – Εμφάνιση Παρενεργειών	0.007	Απορρίπτουμε H_0
Διακοπή BRV – Εμφάνιση Παρενεργειών	0.000	Απορρίπτουμε H_0
Λόγοι Διακοπής LEV – Εμφάνιση Παρενεργειών	0.025	Απορρίπτουμε H_0
Συγχορηγούμενα ΑΕΦ – Εμφάνιση Παρενεργειών	0.629	Δεν Απορρίπτουμε H_0
Φαρμακοανθεκτική Επιληψία – Εμφάνιση Παρενεργειών	0.067	Δεν Απορρίπτουμε H_0
Ομαδοποιημένη Δόση – Εμφάνιση Παρενεργειών	0.009	Απορρίπτουμε H_0

Στον Πίνακα 5.3, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του ελέγχου χ^2 για την εύρεση σχέσης μεταξύ της ασφάλειας της Μπριβαρασετάμης με τον εκάστοτε παράγοντα. Παρατηρούμε πως η εμφάνιση παρενεργειών εξαρτάται από τις μεταβλητές “Αγωγή με LEV στο παρελθόν” και “Λόγοι Διακοπής της LEV”. Επίσης η εμφάνιση παρενεργειών επηρεάζεται από τη δόση της Μπριβαρασετάμης που λαμβάνουν οι ασθενείς καθώς και από το αν διέκοψαν το φάρμακο ή όχι.

Καταληκτικά, η ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης από τους ασθενείς, εξαρτάται από το αν χορηγούνταν σε αυτούς Λεβετιρασετάμη σε οποιαδήποτε στιγμή στο παρελθόν

καθώς και από τους λόγους που την διέκοψαν, την ημερήσια δόση της Μπριβαρασετάμης που λαμβάνει ο κάθε ασθενής και τέλος από το αν διέκοψαν την θεραπεία ή όχι.

Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώνουν διάφορες έρευνες που αφορούν την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης και τους παράγοντες από τους οποίους επηρεάζεται. Όσον αφορά την εμφάνιση παρενεργειών αρκετές φορές οδηγούν στην διακοπή της θεραπείας και υπάρχει άμεση εξάρτηση μεταξύ των δυο. Η παρούσα έρευνα συμβαδίζει με τα ευρήματα διαφόρων ερευνών σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης.

5.2.2 Έλεγχος Γραμμικής Τάσης X^2 – Linear Trend Test

Στην περίπτωση που η συγχώνευση των κατηγοριών μια διατάξιμη μεταβλητής δεν ήταν δυνατόν να πραγματοποιηθεί, λόγω δυσκολίας στη διάκριση των επιπέδων της κατηγορικής μεταβλητής. Ο καταλληλότερος έλεγχος για την εύρεση σχέσης μεταξύ δύο κατηγορικών μεταβλητών, όπου τουλάχιστον μια εκ των δυο είναι διατάξιμη, είναι ο έλεγχος γραμμικής τάσης.

Παρακάτω θα εφαρμόσουμε το Linear Trend Test, για να επιβεβαιώσουμε ότι τα αποτελέσματα του ελέγχου X^2 Ανεξαρτησίας συμβαδίζουν με τα αποτελέσματα της γραμμικής τάσης, για την μεταβολή στην συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων. Θα χρησιμοποιήσουμε την διατάξιμη μεταβλητή της μεταβολής στην συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων και θα προχωρήσουμε σε σχολιασμό των αποτελεσμάτων.

Η μηδενική υπόθεση που θα ελέγξουμε είναι η εξής:

H_0 : Δεν εμφανίζεται γραμμική τάση μεταξύ της αποτελεσματικότητας του BRV και του παράγοντα

έναντι της

H_1 : Εμφανίζεται γραμμική τάση μεταξύ της αποτελεσματικότητας του BRV και του παράγοντα

Πίνακας 5.4: Αποτελέσματα του ελέγχου ανεξαρτησίας X^2 (Linear Trend) για τη μεταβολή της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων σε σχέση με τον παράγοντα

Crosstab	Τιμή p-value	Απόφαση
Φύλο – Διαφορά συχνότητας ε.κ	0.443	Δεν Απορρίπτουμε H_0
Αλλαγή από LEV σε BRV – Διαφορά συχνότητας ε.κ	0.000	Απορρίπτουμε H_0
Αγωγή με LEV στο παρελθόν – Διαφορά συχνότητας ε.κ	0.000	Απορρίπτουμε H_0
Ηλικιακή Ομάδα Ασθενών – Διαφορά συχνότητας ε.κ	0.537	Δεν Απορρίπτουμε H_0

Συγχορηγούμενα ΑΕΦ – Διαφορά συχνότητας ε.κ	0.353	Δεν Απορρίπτουμε H_0
Φαρμακοανθεκτική Επιληψία – Διαφορά συχνότητας ε.κ	0.085	Δεν Απορρίπτουμε H_0
Ομαδοποιημένη Δόση – Διαφορά συχνότητας ε.κ	0.749	Δεν Απορρίπτουμε H_0
Τύποι Επιληπτικών Κρίσεων – Διαφορά συχνότητας ε.κ	0.618	Δεν Απορρίπτουμε H_0
Επιληπτικά Σύνδρομα – Διαφορά συχνότητας ε.κ	0.914	Δεν Απορρίπτουμε H_0

Στον Πίνακα 5.4, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του ελέγχου χ^2 για την εύρεση γραμμικής τάσης μεταξύ της διατάξιμης μεταβλητής της αποτελεσματικότητας με κάποιους παράγοντες. Παρατηρούμε πως η διαφορά της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων εμφανίζει γραμμική τάση με τις μεταβλητές “Αγωγή με LEV στο παρελθόν” και “Αλλαγή από LEV σε BRV”. Οι τιμές των p-value και στις δύο περιπτώσεις είναι σχεδόν μηδενικές, επομένως σε οποιοδήποτε επίπεδο σημαντικότητας υπάρχει ισχυρή ένδειξη ύπαρξης γραμμικής τάσης μεταξύ της διαφοράς της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων και αυτών.

Σε αντίθεση με τον έλεγχο χ^2 Ανεξαρτησίας, στον έλεγχο χ^2 Γραμμικής Τάσης δεν εμφανίζεται στατιστική σημαντικότητα μεταξύ της μεταβολής της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων και των μεταβλητών “Συγχορηγούμενων ΑΕΦ” και “Φαρμακοανθεκτική Επιληψία”. Επίσης εμφανίζεται γραμμική τάση με το αν ο ασθενής έκανε αγωγή με Λεβετιρασετάμη σε οποιαδήποτε στιγμή στο παρελθόν, γεγονός που δεν παρατηρήθηκε στον έλεγχο χ^2 Ανεξαρτησίας.

Είναι αντιληπτό πως η αγωγή με Λεβετιρασετάμη, επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της αγωγής με Μπριβαρασετάμη και αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα που πρέπει να λάβουμε υπόψη.

5.2.3 Έλεγχος για Ζευγαρωτές Παρατηρήσεις Signed Ranks του Wilcoxon

Στα συγκρίσιμα ιστογράμματα Διάγραμμα 5.1 και 5.2 του Παραρτήματος 2, διακρίνουμε τη μορφή της κατανομής που ακολουθούν οι μεταβλητές συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων πριν τη θεραπεία και συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων μετά τη θεραπεία με Μπριβαρασετάμη. Είναι φανερό πως έχουν δεν ακολουθούν κανονική κατανομή και πως έχουν παρόμοιες κατανομές οι δυο αυτές μεταβλητές .

Επομένως ο καταλληλότερος έλεγχος σε αυτή την περίπτωση είναι ο μη παραμετρικός έλεγχος Signed Ranks του Wilcoxon, για να ελέγξουμε αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων πριν την θεραπεία με Μπριβαρασετάμη και μετά. Στους Πίνακες 5.5 και 5.6 είναι τα αποτελέσματα του ελέγχου. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω θα ελέγξουμε τη μηδενική υπόθεση

H_0 : Η θεραπεία με Μπριβαρασετάμη δεν επέδρασε στη μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων
έναντι της

H_1 : Η θεραπεία με Μπριβαρασετάμη επέδρασε στη μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων

Για να δούμε αν υπάρχει επομένως στατιστικά σημαντική διαφορά θα ελέγξουμε το πλήθος των αρνητικών και θετικών ranks.

Πίνακας 5.5: Πίνακας των Ranks του ελέγχου Signed Ranks του Wilcoxon

		Ranks		
		N	Mean Rank	Sum of Ranks
SEIZURE_FREQUENCY_AFTER_B	Negative Ranks	126 ^a	66,08	8325,50
RV_MONTHLY -	Positive Ranks	6 ^b	75,42	452,50
SEIZURE_FREQUENCY_BEFORE_	Ties	24 ^c		
BRV_MONTHLY	Total	156		

a. SEIZURE_FREQUENCY_AFTER_BRV_MONTHLY < SEIZURE_FREQUENCY_BEFORE_BRV_MONTHLY

b. SEIZURE_FREQUENCY_AFTER_BRV_MONTHLY > SEIZURE_FREQUENCY_BEFORE_BRV_MONTHLY

c. SEIZURE_FREQUENCY_AFTER_BRV_MONTHLY = SEIZURE_FREQUENCY_BEFORE_BRV_MONTHLY

Πίνακας 5.6: Αποτελέσματα ελέγχου Signed Ranks του Wilcoxon

Test Statistics ^a	
Z	-8,946 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

Από τον Πίνακα 5.5 παρατηρούμε ότι οι διαφορές που προκύπτουν μετά τον υπολογισμό, είναι 126 αρνητικές, 6 θετικές και 24 μηδέν (ισοπαλίες /ties). Συγκεκριμένα σε 126 περιπτώσεις, η τιμή της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων μετά τη θεραπεία ήταν μικρότερη από την τιμή της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων πριν τη θεραπεία, σε 6 περιπτώσεις η τιμή της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων μετά τη θεραπεία ήταν μεγαλύτερη από τη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων πριν τη θεραπεία και υπήρξαν και 24 δεσμοί στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων πριν και μετά τη θεραπεία.

Υπολογίζοντας τη στατιστική συνάρτηση Z παρατηρούμε πως έχει αρνητική τιμή (Z=-8.946), αποτέλεσμα το οποίο είναι αναμενόμενο καθώς η πλειοψηφία των διαφορών των τάξεων που υπολογίσαμε ήταν αρνητικές και το συγκεκριμένο αποτέλεσμα μεταφράζεται ως μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με Μπριβαρασετάμη. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η τιμή της p-value του

ελέγχου, που είναι σχεδόν μηδενική. Επομένως, σε επίπεδο σημαντικότητας 5%, αλλά και σε οποιοδήποτε λογικό επίπεδο σημαντικότητας, η μηδενική υπόθεση του ελέγχου απορρίπτεται. [Πίνακας 5.6]

Καταληκτικά, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα των κρίσεων μετά τη θεραπεία σε σχέση με τη συχνότητα των κρίσεων πριν τη θεραπεία με Μπριβαρασετάμη. Συγκεκριμένα υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση στην συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων. Το παραπάνω αποτέλεσμα αποτελεί εξαιρετικά ενθαρρυντική πληροφορία για την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης.

5.2.4 Έλεγχος U των Mann-Whitney για δυο ανεξάρτητα δείγματα και έλεγχος H των Kruskal-Wallis για k ανεξάρτητα δείγματα

Θα πραγματοποιήσουμε τους ελέγχους U και H των Mann-Whitney και Kruskal-Wallis για να ελέγξουμε την παρακάτω μηδενική υπόθεση

H_0 : Οι k ανεξάρτητοι πληθυσμοί ακολουθούν την ίδια κατανομή
έναντι της

H_1 : Οι k ανεξάρτητοι πληθυσμοί δεν ακολουθούν την ίδια κατανομή

ή ισοδύναμα

H_0 : Ο παράγοντας k επιπέδων δεν επηρεάζει την αποτελεσματικότητα του BRV
έναντι της

H_1 : Ο παράγοντας k επιπέδων επηρεάζει την αποτελεσματικότητα του BRV

και ανάλογα με τους υποπληθυσμούς που εξετάζουμε μεταβάλλεται και η τιμή k.

Στα συγκρίσιμα ιστογράμματα του Παραρτήματος 2 (βλ. Διάγραμμα 5.3 ως 5.14) απεικονίζεται η μορφή της κατανομής της διαφοράς της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων σε σχέση με τον εκάστοτε παράγοντα που θέλουμε να εξετάσουμε. Μπορούμε εύκολα να διακρίνουμε πως σε καμία από τις εξεταζόμενες περιπτώσεις, οι πληθυσμοί δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. Σε κάποιες περιπτώσεις οι κατανομές φαίνεται έχουν παρόμοια μορφή. Συγκεντρωτικά ο καταλληλότερος έλεγχος είναι ο μη παραμετρικός έλεγχος.

Πίνακας 5.7: Αποτελέσματα του ελέγχου U των Mann-Whitney

Παράγοντας	Τιμή p-value	Απόφαση
Φύλο	0.527	Δεν Απορρίπτουμε H_0
Αλλαγή από LEV σε BRV	0.014	Απορρίπτουμε H_0
Αγωγή με LEV στο παρελθόν	0.024	Απορρίπτουμε H_0
Συγχορήγηση LEV και BRV	0.538	Δεν Απορρίπτουμε H_0
Συγχορηγούμενα ΑΕΦ	0.145	Δεν Απορρίπτουμε H_0
Φαρμακοανθεκτική Επιληψία	0.897	Δεν Απορρίπτουμε H_0
Ομαδοποιημένη Δόση	0.444	Δεν Απορρίπτουμε H_0

Πίνακας 5.8: Αποτελέσματα του ελέγχου H των Kruskal-Wallis

Παράγοντας	Τιμή p-value	Απόφαση
Ηλικιακή Ομάδα Ασθενών	0.959	Δεν Απορρίπτουμε H_0
Τύποι Επιληπτικών Συνδρόμων	0.184	Δεν Απορρίπτουμε H_0
Τύποι Επιληπτικών Κρίσεων	0.365	Δεν Απορρίπτουμε H_0
Λόγοι Έναρξης BRV	0.475	Δεν Απορρίπτουμε H_0
Λόγοι Διακοπής LEV	0.027	Απορρίπτουμε H_0

Στους Πίνακες 5.7 και 5.8 αναφέρονται τα αποτελέσματα των ελέγχων Mann-Whitney και Kruskal-Wallis αντίστοιχα. Συγκεκριμένα ελέγχεται, αν ο εκάστοτε παράγοντας k επιπέδων επηρεάζει τη διαφορά στις επιληπτικές κρίσεις που επήλθε μετά την αγωγή με Μπριβαρασετάμη.

Αξίζει να σημειωθεί, πως οι μεταβλητές “*Αλλαγή από LEV σε BRV & Αγωγή με LEV στο παρελθόν*”, σε επίπεδο σημαντικότητας 5%, απορρίπτουν τη μηδενική υπόθεση. Επομένως, η αγωγή με Λεβετιρασετάμη των ασθενών, είτε πριν τη θεραπεία με Μπριβαρασετάμη είτε σε οποιαδήποτε στιγμή στο παρελθόν, επηρεάζει τη διαφορά της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων (U έλεγχος). Το αποτέλεσμα αυτό μας πληροφορεί πως η αγωγή με Λεβετιρασετάμη επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης ανεξάρτητα με την περίοδο που οι ασθενείς τη λάμβαναν ως θεραπεία. Πραγματοποιώντας τον έλεγχο H, παρατηρούμε πως η μεταβλητή που είναι στατιστικά σημαντική, είναι οι λόγοι που διέκοψαν οι ασθενείς την αγωγή με Λεβετιρασετάμη. Επιπλέον αφού απορρίπτουμε τη μηδενική υπόθεση του ελέγχου H, πρέπει να διερευνήσουμε ποιο επίπεδο του παράγοντα διαφέρει από τα υπόλοιπα.

Πίνακας 5.9: Αποτελέσματα Πολλαπλών Συγκρίσεων του Ελέγχου H των Kruskal-Wallis

Each node shows the sample average rank of REASON_FOR_LEV_DISCONTINUATION.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
SEIZURES-BOTH	-16,442	13,001	-1,265	,206	1,000
SEIZURES-ADVERSE EVENTS	-19,205	10,437	-1,840	,066	,395
SEIZURES-NO PREVIOUS LEV USE	-24,566	8,448	-2,908	,004	,022
BOTH-ADVERSE EVENTS	2,763	14,504	,190	,849	1,000
BOTH-NO PREVIOUS LEV USE	-8,124	13,145	-,618	,537	1,000
ADVERSE EVENTS-NO PREVIOUS LEV USE	-5,361	10,616	-,505	,614	1,000

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same. Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is ,05. Significance values have been adjusted by the Bonferroni correction for multiple tests.

Εκτελώντας πολλαπλές συγκρίσεις, παρατηρούμε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο επιπέδων της μεταβλητής που εκφράζει το λόγο διακοπής της Λεβετιρασετάμης. Συγκεκριμένα η διαφορά εντοπίζεται στους ασθενείς που ήταν «ελεύθεροι» Λεβετιρασετάμης και σε εκείνους που τη διέκοψαν λόγω πλημμελούς ελέγχου επιληπτικών κρίσεων. Επομένως η αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης φαίνεται να διαφέρει στους ασθενείς που ήταν «ελεύθεροι» από Λεβετιρασετάμη και σε εκείνους που τη διέκοψαν λόγω της αδυναμίας της να ελέγξει της επιληπτικές κρίσεις.

Συγκεντρωτικά διαπιστώσαμε ότι η αγωγή με Λεβετιρασετάμη καθώς και οι λόγοι διακοπής της, επηρεάζουν στατιστικά σημαντικά την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης με τους ελέγχους U και H.

Κεφάλαιο 6

Εφαρμογή Γενικευμένων Γραμμικών Μοντέλων για την εύρεση μεταβλητών πρόβλεψης – Καμπύλες ROC

Το κεφάλαιο στοχεύει στην εύρεση στατιστικά σημαντικών μεταβλητών για την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης σε ασθενείς με επιληψία καθώς και τους παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση παρενεργειών κατά τη διάρκεια της αγωγής. Πιο ειδικά, θα ελεγχθεί αν οι επεξηγηματικές μεταβλητές μπορούν να ερμηνεύσουν τη μεταβλητή απόκρισης που θα είναι η μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων μετά τη θεραπεία με BRV και ποιες από αυτές αξίζει να συμπεριληφθούν στο μοντέλο. Επίσης θα ελεγχθεί αν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές επεξηγηματικές μεταβλητές που προβλέπουν την εμφάνιση παρενεργειών μετά την αγωγή με BRV. Τέλος θα πραγματοποιηθεί απεικόνιση των αποτελεσμάτων μέσω των καμπύλων ROC, για την καλύτερη κατανόηση και ερμηνεία τους.

Θα γίνει σύντομη αναφορά στο θεωρητικό υπόβαθρο των γενικευμένων γραμμικών μοντέλων, τη χρησιμότητά τους για την επίλυση συγκεκριμένων προβλημάτων, τις τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την επιλογή μοντέλων και τη γενικότερη ερμηνεία τους. Ακόμη, θα αναλυθεί επιγραμματικά η θεωρία για τις καμπύλες ROC.

Ορίζουμε εξαρχής το επίπεδο σημαντικότητας να ισούται με 5%, για όλους τους ελέγχους που θα εφαρμόσουμε στο παρόν κεφάλαιο.

6.1 Θεωρητικό Υπόβαθρο Γενικευμένων Γραμμικών Μοντέλων

Η γενική ιδέα όταν χρησιμοποιούμε ένα στατιστικό μοντέλο είναι να απαντήσουμε κάποια ερωτήματα για το πρόβλημα που μελετάμε. Συγκεκριμένα στα προβλήματα που μας ενδιαφέρει να γνωρίζουμε αν υπάρχουν μεταβλητές που μπορούν να προβλέψουν μια τρίτη μεταβλητή, εφαρμόζουμε στις περισσότερες περιπτώσεις κάποιο παλινδρομικό μοντέλο.

Στα προβλήματα που η μεταβλητή απόκρισης Y δεν είναι συνεχής, τα απλά γραμμικά μοντέλα δεν είναι κατάλληλα για την ερμηνεία της. Επομένως επιλέγουμε τη χρήση πιο σύνθετων μοντέλων, που ονομάζονται γενικευμένα γραμμικά μοντέλα.

Όταν η απόκριση μπορεί να λάβει μόνο δύο τιμές (συνήθως 0 και 1), τότε το κανονικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης δεν μπορεί να εφαρμοστεί. Με την βοήθεια των γενικευμένων γραμμικών μοντέλων, μπορούν να μοντελοποιηθούν και αυτού του είδους οι αποκρίσεις, που είναι γνωστές ως “δίτιμες”(binary response). Επίσης όταν η απόκριση έχει παραπάνω από δύο κατηγορίες ή είναι διατάξιμη ή είναι διακριτή, δηλαδή εκφράζει την απαρίθμηση κάποιου φαινομένου, η εφαρμογή ενός κατάλληλου γενικευμένου γραμμικού μοντέλου μπορεί να μας προσφέρει πολύτιμες απαντήσεις στο πρόβλημα που εξετάζουμε.

Τα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα αποτελούνται από τρεις συνιστώσες:

- Την Απόκριση Y – Τυχαία Συνιστώσα
- Τη Γραμμική Συνάρτηση Πρόβλεψης
- Τη Συνάρτηση Σύνδεσης

Ανάλογα με το είδος της απόκρισης, την επιλογή της γραμμικής συνάρτησης πρόβλεψης και την επιλογή της συνάρτησης σύνδεσης, εφαρμόζουμε και το αντίστοιχο γενικευμένο γραμμικό μοντέλο (Logit, Probit, Cauchit, Poisson και άλλα).

Στα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα βρίσκουμε μια κατάλληλη συνάρτηση της μέσης τιμής έστω g και τη θέτουμε ώστε να ισχύει

$$g(\mu) = \mathbf{x}'\boldsymbol{\beta} = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k$$

και μπορεί να λάβει οποιαδήποτε τιμή.

Παρακάτω θα αναλυθεί περαιτέρω η θεωρία του λογιστικού μοντέλου παλινδρόμησης και του μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης για διατάξιμη μεταβλητή απόκρισης και θα προχωρήσουμε στη μοντελοποίηση των δεδομένων της παρούσας εργασίας με τα παραπάνω γενικευμένα γραμμικά μοντέλα.

6.2 Θεωρητικό Υπόβαθρο Λογιστικού Μοντέλου Παλινδρόμησης / Logistic Regression Model

Μια δίτιμη απόκριση, συνήθως εκφράζει είτε την παρουσία και απουσία ενός χαρακτηριστικού, είτε την “επιτυχία” και “αποτυχία” ενός πειράματος όπως έχει οριστεί αυτή.

Στην παρούσα έρευνα ως “επιτυχία – βελτίωση” θεωρούμε είτε τη μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με Μπριβαρασετάμη είτε την απουσία παρενεργειών που οφείλονται στην αγωγή. Αντίστοιχα ως “αποτυχία – όχι βελτίωση” ορίζουμε την αύξηση και σταθερότητα στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων και την παρουσία παρενεργειών λόγω της θεραπείας με BRV.

Όπως έχουμε αναφέρει και σε προηγούμενα κεφάλαια, στόχος της παρούσας εργασίας είναι ο έλεγχος της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της Μπριβαρασετάμης. Ως **αποτελεσματικότητα** ορίσαμε τη μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με Μπριβαρασετάμη. Ως **ασφάλεια** ορίσαμε την απουσία στην πλειοψηφία των ασθενών εμφάνισης παρενεργειών και ειδικότερα σοβαρών παρενεργειών. Επομένως με την εφαρμογή κάποιων μοντέλων στοχεύουμε στην απάντηση της ερώτησης : Ποιες μεταβλητές επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης και κατ’ επέκταση ποιες μεταβλητές επηρεάζουν τη μείωση ή όχι της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων.

Εφαρμόζοντας το μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης στα δεδομένα μας, θα προσπαθήσουμε να απαντήσουμε στα παραπάνω ερωτήματα.

Η λογιστική παλινδρόμηση (logistic regression) είναι ένα γενικευμένο γραμμικό μοντέλο και ως στατιστική μέθοδος έχει παρόμοια λογική με τη ν γραμμική παλινδρόμηση, καθώς βρίσκει μια συνάρτηση πρόβλεψης για δίτιμες αποκρίσεις και κάποιες επεξηγηματικές μεταβλητές. Το μοντέλο αρχικά προτάθηκε από το στατιστικό Joseph Berkson το 1944 και εν συνεχεία από το David Cox το 1958 και συνετέλεσε στην έναρξη της μηχανικής εκμάθησης (Machine Learning). Είναι ευρέως γνωστό ως Logit Model και σε κάποια άρθρα αναφέρεται ως Log Odds, διότι το μοντέλο χρησιμοποιεί τη λογιστική συνάρτηση, ως συνάρτηση σύνδεσης.

Η λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιείται για να βρεθεί η σχέση μιας δίτιμης απόκρισης και μιας ή περισσότερων επεξηγηματικών μεταβλητών. Το μοντέλο έχει τις εξής υποθέσεις:

- Η μεταβλητή απόκρισης να είναι κατηγορική μεταβλητή με δύο κατηγορίες (Binary Dependent Variable)
- Να μην εμφανίζει το δείγμα ακραίες τιμές (Outliers)
- Να μην εμφανίζουν οι επεξηγηματικές μεταβλητές υψηλές συσχετίσεις μεταξύ τους
- Η ανάλυση βασίζεται στην εκτίμηση του λογάριθμου της σχετικής πιθανότητας (odds)

Στην ουσία μοντελοποιούμε την πιθανότητα επιτυχία $P(Y=1)=p(x)$ ώστε να τονίσουμε ότι η απόκριση εξαρτάται από τις επεξηγηματικές μεταβλητές και εκφράζουμε γραμμικά το logit της πιθανότητας επιτυχίας, λογαριθμίζοντας τη σχετική πιθανότητα. Η μορφή του μοντέλου είναι η εξής

$$\text{logit}(p) = \log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \mathbf{x}'\boldsymbol{\beta} = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k$$

όπου \mathbf{x} είναι το διάνυσμα των επεξηγηματικών μεταβλητών και p είναι η πιθανότητα “επιτυχίας”. Στην ουσία η πιθανότητα αυτή υπολογίζεται μέσω του μοντέλου, από τον τύπο

$$p = \frac{\exp(\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta})}{1 + \exp(\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta})}$$

Επίσης η σχετική πιθανότητα της “επιτυχίας” (odds) υπολογίζεται μέσω του μοντέλου ως

$$\frac{p}{1-p} = \exp(\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta})$$

Τέλος ο λόγος των σχετικών πιθανοτήτων, γνωστός και ως Odds Ratio υπολογίζεται από τον τύπο

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\frac{p_1}{1-p_1}}{\frac{p_0}{1-p_0}}$$

Ο παραπάνω τύπος αποτελεί μια σύγκριση σχετικών πιθανοτήτων, για τα διαφορετικά επίπεδα ή τιμές μιας δεύτερης μεταβλητής (έστω X). Επομένως αν η μεταβλητή X λαμβάνει δύο τιμές (0 και 1), έχουμε ότι:

p_1 είναι η πιθανότητα “επιτυχίας” ($Y=1$), όταν η μεταβλητή X παίρνει την τιμή 1 και επομένως ο λόγος $\frac{p_1}{1-p_1}$ αποτελεί τη σχετική πιθανότητα “επιτυχίας”, όταν $X=1$.

p_0 είναι η πιθανότητα “επιτυχίας” ($Y=1$), όταν η μεταβλητή X παίρνει την τιμή 0 και επομένως ο λόγος $\frac{p_0}{1-p_0}$ αποτελεί τη σχετική πιθανότητα “επιτυχίας”, όταν $X=0$.

6.2.1 Μέθοδοι Επιλογής του Καλύτερου Μοντέλου & Μέτρα Ελέγχου Προσαρμογής του Μοντέλου - Model Selection

Όταν προσαρμόζουμε ένα οποιοδήποτε μοντέλο, επιθυμούμε την πιο ακριβή πρόβλεψη της μεταβλητής απόκρισης. Στόχος μας είναι το μοντέλο να είναι όσο πολύπλοκο χρειάζεται ώστε να ερμηνεύονται ορθά τα δεδομένα και ταυτόχρονα όσο πιο απλό γίνεται στην ερμηνεία του. Με την εφαρμογή ενός μοντέλου επιθυμούμε να απαντήσουμε σε κάποια ερωτήματα που έχουν τεθεί στην αρχή της μελέτης και αφορούν τόσο τη μεταβλητή απόκρισης όσο και τις επεξηγηματικές μεταβλητές. Επομένως επιθυμούμε το μοντέλο να έχει την καλύτερη δυνατή προσαρμογή και ταυτόχρονα να μας πληροφορεί για τη συμπεριφορά της ανεξάρτητης μεταβλητής Y σε σχέση με τις μεταβλητές πρόβλεψης που θέλουμε να εξετάσουμε.

Πραγματοποιώντας τον έλεγχο καλής προσαρμογής στο μοντέλο που εφαρμόζουμε, μπορούμε να εξάγουμε διάφορες σημαντικές πληροφορίες. Η πιο βασική εξ' αυτών είναι να διαπιστώσουμε αν το μοντέλο μας (έστω M_1), προσεγγίζει τα δεδομένα “καλύτερα” από το μοντέλο που δεν έχει καμία επεξηγηματική μεταβλητή (έστω M_0 / Μηδενικό Μοντέλο). Η μηδενική υπόθεση του συγκεκριμένου ελέγχου είναι η εξής:

H_0 : Τα δύο μοντέλα δε διαφέρουν σημαντικά

έναντι της

H_1 : Τα δύο μοντέλα διαφέρουν σημαντικά

Επομένως αποτελεί βασικό βήμα που πρέπει να πραγματοποιήσουμε, προτού προβούμε στην ερμηνεία αποτελεσμάτων και στην εξαγωγή συμπερασμάτων.

6.2.2 Γενικευμένος Λόγος Πιθανοφαινειών (Likelihood-Ratio Test)

Σε αντίθεση με τα απλά γραμμικά μοντέλα, η χρήση του κλασσικού R^2 δεν μας δίνει την πολύτιμη πληροφορία για την προσαρμογή του μοντέλου.

Στα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα ένας από τους κλασσικούς ελέγχους καλής προσαρμογής επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας τη στατιστική συνάρτηση G^2 .

Ο Γενικευμένος Λόγος Πιθανοφανειών (Likelihood-Ratio Test), συγκρίνει το λογάριθμο της μέγιστης πιθανοφάνειας του μοντέλου M_1 με το λογάριθμο της μέγιστης πιθανοφάνειας του μηδενικού μοντέλου M_0 .

Η στατιστική συνάρτηση LR ισούται με δύο φορές τη διαφορά αυτών των δυο πιθανοφανειών και είναι εξίσου ισοδύναμη με τη στατιστική συνάρτηση G^2 , που ισούται με τη διαφορά της απόκλισης του μοντέλου που δεν περιέχει καμία επεξηγηματική μεταβλητή M_0 και της απόκλισης του μοντέλου που εφαρμόσαμε M_1 . Υπολογίζεται με τον παρακάτω τύπο

$$G^2 = 2(\log L_{M_1} - \log L_{M_0}) = D_{M_0} - D_{M_1}$$

Όπου υπό την H_0 ακολουθεί χ^2 κατανομή με τους εξής βαθμούς ελευθερίας

$$df = \text{πλήθος παραμέτρων του } M_1 - \text{πλήθος παραμέτρων του } M_0$$

Χρησιμοποιώντας τον έλεγχο του Γενικευμένου Λόγου Πιθανοφανειών, ελέγχουμε την εξής μηδενική υπόθεση

$$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \dots = \beta_k = 0 \text{ έναντι της } H_1 : \text{Τουλάχιστον μία } \neq 0$$

Δηλαδή ελέγχουμε αν οι ανεξάρτητες μεταβλητές είναι από κοινού επεξηγηματικές για το μοντέλο. Αν η μηδενική υπόθεση δεν απορριφθεί καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως το μοντέλο που προσαρμόσαμε δεν είναι «καλύτερο» από το μηδενικό μοντέλο.

Η μηδενική υπόθεση που αναφέραμε παραπάνω απορρίπτεται σε κάποιο επίπεδο σημαντικότητας α όταν $G^2 > \chi^2_{df, \alpha}$. Η απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης μας πληροφορεί πως στο μοντέλο που εφαρμόσαμε, υπάρχει τουλάχιστον μια μεταβλητή πρόβλεψης της Y και άρα επιλέγουμε το μοντέλο M_1 έναντι του μηδενικού μοντέλου.

6.2.3 Επιλογή Μεταβλητών (Feature Selection) – Κριτήρια Επιλογής

Εφαρμόζοντας ένα μοντέλο η πρώτη μας σκέψη έγκειται στο ποιες είναι οι καταλληλότερες μεταβλητές για να συμπεριλάβουμε στο μοντέλο. Επιθυμούμε στο μοντέλο να συμπεριλαμβάνονται οι επεξηγηματικές μεταβλητές που συμβάλλουν στην πρόβλεψη της μεταβλητής απόκρισης, το μοντέλο να έχει καλή προσαρμογή και να αποφύγουμε την “υπερπροσαρμογή” του (model over-fitting).

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι που χρησιμοποιούμε για την επιλογή των επεξηγηματικών μεταβλητών που πρέπει να συμπεριληφθούν στο μοντέλο. Παρακάτω θα γίνει μια σύντομη αναφορά στη διαδικασία και τη λογική κάποιων εξ αυτών.

1. Bi-Directional Stepwise Regression

Μια από τις πιο γνωστές επαναληπτικές τεχνικές βέλτιστων μοντέλων είναι η Stepwise. Συγκεκριμένα η μέθοδος έχει τρεις διαφορετικούς τρόπους που μπορεί να χρησιμοποιηθεί, την προς τα εμπρός επιλογή (forward selection), την προς τα πίσω

απαλοιφή (backward elimination) και την κατά βήματα παλινδρόμηση (bi-directional stepwise regression). Στην παρούσα εργασία θα χρησιμοποιήσουμε την κατά βήματα παλινδρόμηση για τα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα. Η επιλογή των επεξηγηματικών μεταβλητών που είναι σημαντικές για την πρόβλεψη της απόκρισης, επιλέγονται αυτόματα μέσω ενός αλγορίθμου. Θεωρείται μία από τις πιο γνωστές μεθόδους επιλογής μεταβλητών. Στην ουσία γίνεται ταυτόχρονη χρήση της προς τα εμπρός επιλογής και της προς τα πίσω απαλοιφής. Το αρχικό μοντέλο είναι το μηδενικό (καμία επεξηγηματική μεταβλητή) και προστίθενται μεταβλητές βάσει του κριτηρίου Akaike (AIC) που θα παρουσιάσουμε παρακάτω (forward selection). Σε κάθε βήμα ο αλγόριθμος ελέγχει την επίδραση στην πρόβλεψη της Y, αν δεν είχε προστεθεί η μεταβλητή στο μοντέλο (backward elimination). Αφού ελεγχθούν όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί μεταβλητών, ο αλγόριθμος καταλήγει στο μοντέλο με τις επεξηγηματικές μεταβλητές που ήταν στατιστικά σημαντικές βάσει του κριτηρίου AIC (επιλέγει το μοντέλο που το ελαχιστοποιεί). Αρκετές φορές η μέθοδος καταλήγει σε ένα μοντέλο με πολλές μεταβλητές πρόβλεψης, ειδικά σε μεγάλα δεδομένα. Επομένως ταυτόχρονα με το μοντέλο που προτείνει η stepwise, πρέπει να χρησιμοποιούμε και τη γνώση που έχουμε αντλήσει από την περιγραφική ανάλυση και από την ανάλυση συσχετίσεων. [Κούτρας Μ. & Ευαγγελάρας Χ., 2010]

2. Επιλογή Μεταβλητών βάσει των αποτελεσμάτων των ελέγχων συνάφειας

Η γνώση που μας παρέχει η δισδιάστατη ανάλυση των μεταβλητών και ο έλεγχος συνάφειας μεταξύ των μεταβλητών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στην εφαρμογή της λογιστικής παλινδρόμησης. Συγκεκριμένα τα αποτελέσματα των ελέγχων του Κεφαλαίου 5 της εργασίας, όσον αφορά τη σχέση κάποιων μεταβλητών με τη δίτιμη μεταβλητή απόκρισης (είτε αυτή αφορά την αποτελεσματικότητα, είτε τις παρενέργειες), μπορούν να αποτελέσουν ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης.

Χρησιμοποιώντας τον έλεγχο Ανεξαρτησίας X^2 , μεταξύ τη διαφορά της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων (αποτελεσματικότητα Μπριβαρασετάμης) σε σχέση με τον εκάστοτε παράγοντα καθώς και την εμφάνιση παρενεργειών (παρενέργειες Μπριβαρασετάμης) μετά την έναρξη αγωγής με BRV σε σχέση με τον εκάστοτε παράγοντα, είχαμε τα εξής αποτελέσματα

Η αποτελεσματικότητα του BRV εξαρτάται από το αν χορηγούνταν στους ασθενείς Λεβετιρασετάμη πριν από τη θεραπεία, αν οι ασθενείς είναι φαρμακοανθεκτικοί και αν υπήρχε ταυτόχρονη αγωγή με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα σε συνδυασμό με το BRV.

Επιπροσθέτως, η εμφάνιση παρενεργειών λόγω της αγωγής με Μπριβαρασετάμη εξαρτάται από το αν χορηγούνταν σε αυτούς Λεβετιρασετάμη σε οποιαδήποτε στιγμή στο παρελθόν καθώς και από τους λόγους που τη διέκοψαν, την ημερήσια δόση του BRV που λαμβάνει ο κάθε ασθενής και τέλος από το αν διέκοψαν τη θεραπεία ή όχι .

Επομένως θα χρησιμοποιήσουμε τις παραπάνω μεταβλητές για να ελέγξουμε αν μέσω ενός μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης, προβλέπουν την απόκριση που θα επιλέξουμε σε κάθε μοντέλο.

3. Αλγόριθμοι Μηχανικής Εκμάθησης για την Επιλογή Μεταβλητών – Machine Learning Algorithms for Feature Selection

Τα τελευταία χρόνια είναι σύνηθες, για την απάντηση προβλημάτων πρόβλεψης να χρησιμοποιούνται αλγόριθμοι της μηχανικής εκμάθησης (machine learning models). Πέρα από την εφαρμογή μοντέλων πρόβλεψης, η μηχανική εκμάθηση προσφέρει και ευρύ φάσμα τεχνικών επιλογής χαρακτηριστικών. Η διαδικασία ονομάζεται Επιλογή Χαρακτηριστικών - Feature Selection και στοχεύει στη μείωση του μεγέθους του αρχικού δείγματος. Σε αντίθεση με άλλες μεθόδους μείωσης της διάστασης του προβλήματος (π.χ. Principal Component Analysis – PCA), στην επιλογή χαρακτηριστικών (Feature Selection), επιλέγονται και αποκλείονται οι μεταβλητές που ήδη υπάρχουν στο δείγμα. Η χρήση της συγκεκριμένης τεχνικής γίνεται για να “χτίσουμε” ένα ακριβές μοντέλο πρόβλεψης. Επιλέγονται οι μεταβλητές που προσεγγίζουν το πρόβλημα με ακρίβεια και αφαιρούνται οι μεταβλητές που είναι περιττές και δε συμβάλλουν ή ακόμη μειώνουν την ακρίβεια του μοντέλου. Επομένως χρησιμοποιώντας κάποιους γνωστούς αλγορίθμους επιλογής μεταβλητών, αναδεικνύονται οι σημαντικές μεταβλητές, τις οποίες μπορούμε να μοντελοποιήσουμε για την πρόβλεψη της μεταβλητής απόκρισης.

▪ Information Gain Algorithm

Ο αλγόριθμος Information Gain μας υποδεικνύει πόση πληροφορία προσφέρει η εκάστοτε ανεξάρτητη μεταβλητή στην εξαρτημένη μεταβλητή Y . Χρησιμοποιείται και για συνεχείς αλλά και για κατηγορικές μεταβλητές και αρκετά συχνά στα δένδρα απόφασης (decision trees). Συγκεκριμένα ο αλγόριθμος υπολογίζει την πληροφορία που προσφέρει η εκάστοτε μεταβλητή λαμβάνοντας υπόψη και την τάξη της. Σαν μέτρο η Information Gain χρησιμοποιεί την εντροπία (entropy). Ο τύπος υπολογισμού της πληροφορίας που προσδίδει κάθε μεταβλητή είναι

$$Info\ Gain(Class, Attribute) = H(Class) - H(Class/Attribute)$$

Όπου H είναι η Εντροπία και υπολογίζεται από τον τύπο

$$Entropy: -\sum[p(X_i) * \log_2(X_i)]$$

όπου p_i είναι η πιθανότητα της i τιμής της X_i και X_i η i -οστή τιμή της μεταβλητής X .

Επίσης Class είναι η τάξη και Attribute η μεταβλητή που μελετάμε. Η εντροπία μετράει την πληροφορία και την αβεβαιότητα στις πιθανές τιμές μιας μεταβλητής (έστω X). Κυμαίνεται μεταξύ των τιμών 0 και 1. Η εντροπία είναι ένα μέτρο υπολογισμού για το πώς διανέμονται οι τιμές μιας μεταβλητής ορίζοντας την «αγνότητα» της και βάσει αυτής ο αλγόριθμος information_gain καταλήγει στις μεταβλητές που προσφέρουν τη μεγαλύτερη πληροφορία στην μεταβλητή απόκρισης. [Dag H. et al, 2012]

Το πακέτο που συμπεριλαμβάνει την `information_gain` στο στατιστικό πρόγραμμα R, είναι το `FSelectorRcpp`.

- **Επιλογή σημαντικών μεταβλητών με το πακέτο Boruta**

Ο αλγόριθμος Boruta, είναι ένας αλγόριθμος κατάταξης και επιλογής μεταβλητών. Έχει παρόμοια λογική με τον αλγόριθμο του Random Forest και είναι εξίσου γνωστός για την επιλογή χαρακτηριστικών (Feature Selection). Το βασικό πλεονέκτημα του συγκεκριμένου αλγόριθμου είναι ότι αποφασίζει ξεκάθαρα, αν μια μεταβλητή είναι σημαντική ή όχι. Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιεί, ανήκει στις επαναληπτικές μεθόδους (Wrapper Methods), δηλαδή χρησιμοποιεί ένα υποσύνολο μεταβλητών και εφαρμόζει ένα μοντέλο με αυτές. Με βάση τα αποτελέσματα από το προηγούμενο μοντέλο, αποφασίζουμε αν θα προσθέσουμε ή θα αφαιρέσουμε μεταβλητές από το υποσύνολο. Ο Boruta ξεκινά τη διαδικασία επιλογής μεταβλητών αντιγράφοντας το σύνολο των δεδομένων που έχουμε και “ανακατεύει” τις τιμές κάθε στήλης (κάθε μεταβλητής), δημιουργώντας έτσι νέες μεταβλητές. Οι καινούριες μεταβλητές ονομάζονται σκιώδεις μεταβλητές (shadow variables). Κατόπιν χρησιμοποιεί έναν ταξινομητή (classifier) στο σύνολο των δεδομένων για την καλύτερη κατανόηση τους. Όσο υψηλότερη βαθμολογία λάβει μια μεταβλητή, τόσο πιο σημαντική είναι. Στο επόμενο βήμα ο αλγόριθμος ελέγχει αν οι πραγματικές μεταβλητές έχουν υψηλότερη σημαντικότητα από τις αντίστοιχες σκιώδεις μεταβλητές. Συγκεκριμένα ελέγχει αν η πραγματική μεταβλητή έχει υψηλότερο z-score από το μέγιστο z-score της αντίστοιχης σκιώδους μεταβλητής [όπου $z\text{-score} = \frac{x-\mu}{\sigma}$]. Αν ισχύει το παραπάνω, η μεταβλητή αυτή τοποθετείται σε ένα διάνυσμα μαζί με τις υπόλοιπες μεταβλητές που πληρούν το κριτήριο. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται για προκαθορισμένο αριθμό επαναλήψεων, ο οποίος μπορεί να μεταβληθεί από το χρήστη του αλγορίθμου στο όρισμα `maxruns`[οι προκαθορισμένες επαναλήψεις είναι 100]. Ο Boruta καταλήγει σε ένα πίνακα “επιτυχιών”, που είναι εκείνες οι μεταβλητές που είναι σημαντικές για την απόκριση και το μοντέλο. [Prabhakaran S., 2018]

Το πακέτο που συμπεριλαμβάνει τις εντολές για τη διαδικασία που περιγράψαμε παραπάνω στο στατιστικό πρόγραμμα R, είναι το Boruta.

6.2.4 Επιλογή Μοντέλου (Model Selection) – Κριτήρια Επιλογής

Η επιλογή του καταλληλότερου μοντέλου για τα δεδομένα που μελετούμε, είναι καίριου χαρακτήρα. Ειδικότερα το μοντέλο που θα επιλέξουμε, είναι εκείνο που θα μας δώσει απαντήσεις στα ερευνητικά ερωτήματα που έχουμε θέσει.

Έχοντας πραγματοποιήσει την επιλογή των καταλληλότερων μεταβλητών, βάσει των κριτηρίων που αναφέραμε παραπάνω, θα πρέπει να αποφανθούμε ποιο μοντέλο είναι αυτό που εκφράζει καλύτερα τα δεδομένα. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι που χρησιμοποιούμε για την επιλογή του καλύτερου μοντέλου. Παρακάτω θα αναλύσουμε το θεωρητικό υπόβαθρο των πιο δημοφιλών κριτηρίων επιλογής μοντέλων για δίτιμες αποκρίσεις.

1. Κριτήριο Πληροφορίας του Akaike (AIC) - Akaike Information Criterion

Το Κριτήριο Πληροφορίας του Akaike, γνωστό και ως AIC είναι από τα καλύτερα κριτήρια επιλογής μοντέλων. Προτάθηκε το 1974 από τον Akaike και χρησιμοποιείται σε πάρα πολλά είδη γενικευμένων γραμμικών μοντέλων. Το κριτήριο ελέγχει ένα μοντέλο βάσει του πόσο κοντά είναι οι προσαρμοσμένες τιμές στις πραγματικές αναμενόμενες τιμές, όπως συνοψίζεται από μια ορισμένη αναμενόμενη απόσταση μεταξύ των δύο. Το βέλτιστο μοντέλο είναι εκείνο που ελαχιστοποιεί την ποσότητα

$$\text{AIC} = -2(\log \text{likelihood}) - 2(\text{πλήθος παραμέτρων του μοντέλου})$$

Όσο μικρότερη τιμή της παραπάνω ποσότητας, τόσο καλύτερη προσαρμογή υποδηλώνει για το μοντέλο. [Alan Agresti, 2019]

Είναι το κριτήριο που χρησιμοποιεί η μέθοδος Bi-Directional Stepwise για την επιλογή των σημαντικών μεταβλητών.

2. Μέτρα Προσαρμογής για Δίτιμες Αποκρίσεις – R^2

Στα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα δίτιμων αποκρίσεων, η χρήση του «κλασσικού» συντελεστή προσδιορισμού R^2 , αντικαθίσταται από διάφορα άλλα μέτρα που έχουν προταθεί για να αναγνωρίσουμε αν ένα μοντέλο έχει καλή προσαρμογή ή όχι.

Συγκεκριμένα τα μέτρα προσαρμογής ενός μοντέλου βασίζονται στη μέγιστη πιθανοφάνεια του μοντέλου που προσαρμόζουμε (έστω M_1), αλλά και του μηδενικού μοντέλου (μοντέλο με καμία επεξηγηματική μεταβλητή M_0). Όπως αναφέραμε και παραπάνω έχουν προταθεί διάφορα μέτρα προσαρμογής, όμως στην παρούσα εργασία θα χρησιμοποιήσουμε κάποια από αυτά. Το θεωρητικό τους υπόβαθρο αναλύεται παρακάτω.

▪ McFadden Pseudo R^2

Το ψευδο R^2 του McFadden (1974), αποτελεί το πιο γνωστό μέτρο προσαρμογής ενός γενικευμένου γραμμικού μοντέλου δίτιμης απόκρισης. Το μέτρο χρησιμοποιεί το λογάριθμο της μέγιστης πιθανοφάνειας του μοντέλου που προσαρμόζουμε καθώς και το λογάριθμο της μέγιστης πιθανοφάνειας του μηδενικού μοντέλου. Ο τύπος υπολογισμού είναι

$$1 - \frac{\log L_{M_1}}{\log L_{M_0}}$$

Ο παραπάνω τύπος αντιστοιχεί στην αναλογική μείωση του σφάλματος διακύμανσης [P. Allison, 2013]. Παίρνει τιμές συνήθως μεταξύ 0.2 και 0.4 και αποτελούν τιμές που υποδηλώνουν καλή προσαρμογή του μοντέλου. Οι τιμές του είναι συνήθως μικρότερες από τις τιμές του συντελεστή προσδιορισμού R^2 .

▪ Cox and Snell R^2

Το μέτρο που συχνά αποδίδεται στους Cox και Snell (1989), όμως είχε παρουσιαστεί αρχικά από τους Maddala (1983) και Cragg και Uhler (1970), είναι και αυτό ένα από

τα πιο δημοφιλή μέτρα προσαρμογής γενικευμένων γραμμικών μοντέλων. Το μέτρο υπολογισμού ορίζεται από τον τύπο

$$1 - \left(\frac{L_{M_0}}{L_{M_1}}\right)^{2/n}$$

Η ιδέα πίσω από το προαναφερόμενο μέτρο, είναι πως για την κανονική γραμμική παλινδρόμηση αποτελεί μια «ταυτότητα», δηλαδή ο συντελεστής προσδιορισμού R^2 εξαρτάται από τις πιθανοφάνειες των μοντέλων με και χωρίς μεταβλητές πρόβλεψης, κατά ακριβώς αυτό τον τύπο [P. Allison, 2013]. Για το λόγο αυτό, πολλές φορές αναφέρεται και ως «γενικευμένο» R^2 αντί του ψευδο R^2 . Το μειονέκτημα που παρουσιάζει το συγκεκριμένο μέτρο είναι ότι το άνω όριο του διαστήματος μέσα στο (0,1) στο οποίο παίρνει τιμές, αρκετές φορές τείνει να είναι μικρότερο του 1.

▪ **Nagelkerke - Cragg and Uhler R^2**

Το μέτρο που προτάθηκε από τους Cragg και Uhler (1970) και το Nagelkerke (1991), είναι στην ουσία το μέτρο των Cox και Snell, διαιρεμένο με τη μέγιστη τιμή του. Υπολογίζεται από τον τύπο

$$\frac{1 - \left(\frac{L_{M_0}}{L_{M_1}}\right)^{2/n}}{1 - (L_{M_0})^{2/n}}$$

Παίρνει τιμές στο διάστημα (0,1). Διορθώνει το πρόβλημα που προκύπτει στο μέτρο των Cox και Snell και έχει παρόμοια ερμηνεία με αυτή του συντελεστή προσδιορισμού.

6.2.5 Έλεγχος Ολικής Επάρκειας του Μοντέλου – *Model Goodness of Fit*

Το σημαντικότερο μετά την επιλογή του μοντέλου, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια που αναφέρθηκαν παραπάνω, είναι το μοντέλο μας να είναι επαρκές. Η ικανότητα του μοντέλου να ερμηνεύσει τα δεδομένα και το πόσο καλά τα ερμηνεύει ορίζεται ως επάρκεια του μοντέλου. Για την εξέταση της επάρκειας του μοντέλου χρησιμοποιούμε την απόκλιση του (deviance) και υποθέτουμε υπό την μηδενική υπόθεση πως το μοντέλο μας δεν διαφέρει από το κορεσμένο. Η υπόθεση αυτή γίνεται, διότι το κορεσμένο μοντέλο είναι αυτό που προσαρμόζει τέλεια τα δεδομένα και έχει μηδενική απόκλιση. Επομένως το μοντέλο που θα επιλέξουμε θέλουμε να έχει τη μικρότερη δυνατή απόκλιση.

Η μηδενική υπόθεση που ελέγχουμε είναι

$$H_0 : \text{Το μοντέλο δε διαφέρει σημαντικά από το κορεσμένο} \\ \text{έναντι της}$$

$$H_1 : \text{Το μοντέλο διαφέρει σημαντικά από το κορεσμένο}$$

Η εναλλακτικά

H_0 : Το μοντέλο έχει καλή προσαρμογή

έναντι της

H_1 : Το μοντέλο δεν έχει καλή προσαρμογή

Να σημειώσουμε πως, ως απόκλιση ορίζουμε την ποσότητα $D=2(\log L_S - \log L_{M_1})$, όπου L_S είναι η μέγιστη πιθανοφάνεια του κορεσμένου (saturated) μοντέλου και L_{M_1} η μέγιστη πιθανοφάνεια του μοντέλου που προσαρμόζουμε. [Κ.Πολίτης, 2020 & Γ. Ηλιόπουλος, 2019]

6.3 Θεωρητικό Υπόβαθρο Καμπυλών ROC – Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves

Οι καμπύλες ROC χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου για να αναλύσουν την ακρίβεια ταξινόμησης μεταξύ θορύβου και σήματος του ραντάρ. Προτάθηκε το 1978 από τον Metz και το 1993 από τους Zweig & Campbell. Σήμερα οι καμπύλες ROC χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της ακρίβειας και της προβλεπτικής αξίας ενός στατιστικού μοντέλου, δηλαδή πόσο καλά μπορούμε να προβλέψουμε το αποτέλεσμα της μεταβλητής απόκρισης χρησιμοποιώντας το μοντέλο που εφαρμόσαμε. [A. Agresti, 2018]

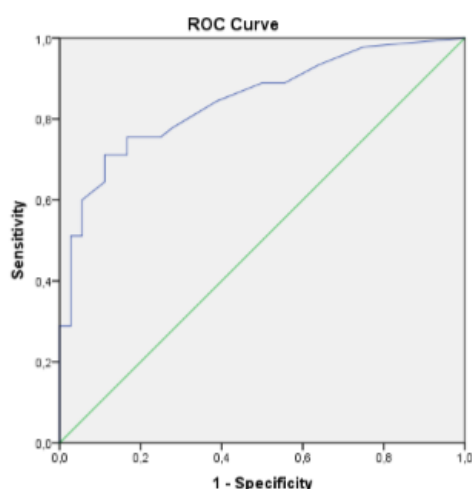
Η καμπύλη ROC είναι μια γραφική παράσταση μιας αύξουσας συνάρτησης που ορίζεται από τις ποσότητες ευαισθησία, 1-ειδικότητα και όλα τα πιθανά σημεία αποκοπής p_0 (κατώφλια). Η ευαισθησία (sensitivity) και η ειδικότητα (specificity) αποτελούν δυο βασικά μέτρα προβλεπτικής ισχύος ενός μοντέλου και υπολογίζονται ως εξής

$$\text{Ευαισθησία} = P(\hat{Y}=1|Y=1) \text{ και Ειδικότητα} = P(\hat{Y}=0|Y=0)$$

Όπου $Y=1$ δηλώνει την παρουσία του χαρακτηριστικού και $Y=0$ την απουσία του. Τα δύο αυτά μέτρα εξαρτώνται από ένα σταθερό αριθμό p_0 που ονομάζεται κατώφλι. [Γ. Ηλιόπουλος, 2019]

Η γραφική παράσταση έχει την εξής μορφή

Γράφημα 6.1: Μορφή Καμπύλης ROC



Η τεθλασμένη γραμμή απεικονίζει την εκτίμηση της καμπύλης ROC για τα εκτιμημένα σημεία (1-ειδικότητα, ευαισθησία). Στον κατακόρυφο άξονα περιγράφεται η ευαισθησία, δηλαδή η πιθανότητα θετικού αποτελέσματος δοθέντος ότι ισχύει το χαρακτηριστικό και στον οριζόντιο άξονα είναι η ποσότητα 1-ειδικότητα, δηλαδή η πιθανότητα ο έλεγχος να έχει αρνητικό αποτέλεσμα δοθέντος ότι ισχύει το χαρακτηριστικό [Α. Σαχλάς & Σ. Μπερσίμης, 2018]. Συγκεκριμένα τα σημεία που χρειαζόμαστε είναι το 0, το 1 και τα παρατηρηθέντα \hat{p} και οποιαδήποτε σημεία μεταξύ αυτών. Επομένως δεν χρειαζόμαστε όλες τις τιμές του p_0 . Η διαγώνιος που απεικονίζεται στη γραφική παράσταση είναι επίσης μια καμπύλη ROC για το μοντέλο που προβλέπει με 50% πιθανότητα $\hat{y}=1$ και με 50% πιθανότητα $\hat{y}=0$. [Γ.Ηλιόπουλος, 2019] Οι καμπύλες ROC επομένως χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση του μοντέλου συναρτήσει των ποσοτήτων ευαισθησία και 1-ειδικότητα.

Για να βρούμε τη διαγνωστική ακρίβεια καθώς και το βέλτιστο σημείο αποκοπής, χρησιμοποιούμε δύο διαφορετικές ποσότητες.

- **Εμβαδόν Κάτω από την Καμπύλη – Area Under the Curve (AUC)**

Το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη αποτελεί ένα μέτρο διαγνωστικής ακρίβειας. Είναι γνωστό ως Area Under the Curve (AUC) αν και σε πολλές αναφορές αναφέρεται και ως Concordance Index. Μπορεί να λάβει τιμές μεταξύ 0 και 1. Αν η τιμή του AUC ισούται με 0.5, τότε σημαίνει πως βρίσκεται πάνω στην διαγώνιο. Ιδανικά επιθυμούμε η τιμή του AUC να είναι άνω του 0.5, δηλαδή η καμπύλη ROC βρίσκεται πάνω από τη διαγώνιο. Όσο ψηλότερα βρίσκεται η εκτίμηση της καμπύλης ROC από τη διαγώνιο, τόσο καλύτερη προβλεπτική αξία έχει το μοντέλο που εφαρμόσαμε. Συγκεκριμένα όσο πιο κοντά στην επάνω αριστερή γωνία είναι η καμπύλη, τόσο πιο αξιόπιστο είναι το μοντέλο. Η μηδενική υπόθεση που ελέγχουμε είναι

$$H_0 : AUC=0.5 \text{ έναντι της } H_1 : AUC>0.5$$

- **Εύρεση Βέλτιστου Σημείου Αποκοπής – Δείκτης Youden & Άνω αριστερά σημείο (Closest Top Left)**

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι εύρεσης του βέλτιστου σημείου αποκοπής. Ένας από τους πιο γνωστούς και πιο αξιόπιστους είναι η μεγιστοποίηση της συνάρτησης

$$J = \text{ευαισθησία} + \text{ειδικότητα} - 1$$

Το σημείο που μεγιστοποιεί την παραπάνω, ονομάζεται δείκτης Youden και χρησιμοποιείται σαν σημείο αποκοπής (cut-off point).

Ένα επιθυμητό σημείο είναι εκείνο που βρίσκεται στην άνω αριστερή γωνία του γραφήματος, καθώς είναι το σημείο που μεγιστοποιείται η ευαισθησία και ελαχιστοποιείται η 1-ειδικότητα (επομένως μεγιστοποίηση της ειδικότητας). Το συγκεκριμένο σημείο διακρίνει «καλύτερα» την κατηγοριοποίηση σε $Y=0$ και $Y=1$. Με τη συγκεκριμένη μέθοδο ψάχνουμε το σημείο που ελαχιστοποιεί τη συνάρτηση [Γ. Ηλιόπουλος, 2019]

$$h = [1 - \text{ειδικότητα}]^2 + [1 - \text{ευαισθησία}]^2$$

6.4 Εφαρμογή Γενικευμένων Γραμμικών Μοντέλων, Εύρεση Μεταβλητών Πρόβλεψης & Εφαρμογή Καμπυλών ROC

Ο βασικός στόχος που θέλουμε να επιτύχουμε στην παρούσα έρευνα, είναι η εύρεση ισχυρών ενδείξεων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της Μπριβαρασετάμης. Ως αποτελεσματική θεραπεία θα θεωρηθεί η Μπριβαρασετάμη, αν καταφέρει να μειώσει τη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων. Ταυτόχρονα θα θεωρηθεί ασφαλής, αν δεν εμφανίσουν οι ασθενείς σε μεγάλο ποσοστό παρενέργειες και ειδικά σοβαρές παρενέργειες μετά την έναρξη της θεραπείας [Κεφάλαιο 4, Ενότητα 4.5].

Επιπρόσθετα η εύρεση παραγόντων (μεταβλητών πρόβλεψης), που συντελούν στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας καθώς και στην εμφάνιση παρενεργειών λόγω αυτής, είναι μείζονος ενδιαφέροντος. Επομένως στο παρόν κεφάλαιο θα ερευνήσουμε μέσω της ανάλυσης, αν υπάρχουν τέτοιες μεταβλητές.

Σαν πρώτο βήμα θα ορίσουμε τις δυο μεταβλητές απόκρισης, για τις οποίες θα αναζητήσουμε μεταβλητές πρόβλεψης, που θα δώσουν σαφέστερες απαντήσεις στα ερευνητικά μας ερωτήματα.

Ως αποτελεσματικότητα, θα ορίσουμε τη δίτιμη μεταβλητή απόκρισης y , που θα λαμβάνει την τιμή 0, όταν οι ασθενείς δεν εμφάνισαν μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών τους κρίσεων και θα λαμβάνει την τιμή 1 όταν οι ασθενείς εμφάνισαν μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων.

Ως ασφάλεια, θα ορίσουμε τη δίτιμη μεταβλητή απόκρισης ae , που θα λαμβάνει την τιμή 0, όταν οι ασθενείς δεν εμφάνισαν παρενέργειες μετά την έναρξη της αγωγής με Μπριβαρασετάμη και θα λαμβάνει την τιμή 1 όταν οι ασθενείς εμφάνισαν παρενέργειες μετά την έναρξη της αγωγής.

Στις παραπάνω δίτιμες αποκρίσεις θα προσαρμόσουμε γενικευμένα γραμμικά μοντέλα και συγκεκριμένα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης (logit models) για να διαπιστώσουμε, αν επηρεάζονται σημαντικά από κάποιες μεταβλητές ή όχι. Αφού εφαρμόσουμε τις μεθόδους επιλογής μεταβλητών πρόβλεψης (feature selection), που αναφέρθηκαν στο θεωρητικό υπόβαθρο, θα καταλήξουμε στα τελικά μοντέλα κάθε μεθόδου. Όταν καταλήξουμε στα τελικά μοντέλα, θα τα συγκρίνουμε χρησιμοποιώντας τις μεθόδους επιλογής μοντέλων με σκοπό να βρούμε το τελικό μοντέλο, που θα αφορά την κάθε απόκριση. Στα τελικά μοντέλα θα πραγματοποιήσουμε ερμηνεία των αποτελεσμάτων και θα τα απεικονίσουμε μέσω των καμπυλών ROC.

6.4.1 Εφαρμογή Μοντέλων για την Αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης

Για την εύρεση των σημαντικών μεταβλητών θα χρησιμοποιήσουμε τις μεθόδους που αναφέρθηκαν στην ενότητα 6.3.3 του παρόντος. Στην προ επεξεργασία δεδομένων, ελέγχθηκε η πολυσυγγραμμικότητα και διατηρήθηκαν στο μοντέλο οι σημαντικότερες για την απόκριση μεταβλητές. Επομένως εφαρμόζοντας τα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης έχουμε τα εξής αποτελέσματα.

Bi-Directional Stepwise Regression

Παρακάτω απεικονίζεται ο πίνακας Anova, με τις σημαντικές μεταβλητές για την απόκριση.

Πίνακας 6.1: Πίνακας Anova για το μοντέλο από Stepwise Regression (Αποτελεσματικότητα)

	Df	Deviance	Resid.	Df	Resid. Dev
NULL				155	152.74
Dosage	1	1.6841		154	151.06
Age	1	4.7996		153	146.26
ae	1	11.6759		152	134.58
LEV_Switch_To_BRV	1	11.6019		151	122.98

Οι μεταβλητές που συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο, είναι εκείνες που με τον έλεγχο Wald (βλ. Παράρτημα 4), απορρίφθηκε η μηδενική υπόθεση $H_0 : \beta_i = 0$. Από τον Πίνακα 6.1 παρατηρούμε πως η μεταβλητή που αφορά τη δόση της Μπριβαρασετάμης (Dosage), δεν είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας 5%, με τον έλεγχο του Γενικευμένου Λόγου Πιθανοφανείων (p-value ≈ 0.19). Λόγω της αμφιλεγόμενης στατιστικής σημαντικότητας της Dosage, εφαρμόστηκε και μοντέλο που περιλαμβάνει τις αλληλεπιδράσεις της δόσης με τις υπόλοιπες μεταβλητές του μοντέλου, το οποίο δεν εμφανίζει σημαντικές αλληλεπιδράσεις. Στην προκειμένη περίπτωση, θα διατηρήσουμε τη δόση στο μοντέλο, διότι σε μελέτες που έγιναν κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών, υπήρξαν ισχυρές ενδείξεις στατιστικής σημαντικότητας της δόσης σε σχέση με τη μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων.

Επομένως με τη μέθοδο Bi-Directional Stepwise Regression, οι μεταβλητές που επηρεάζουν σημαντικά την y είναι η δόση (Dosage) της Μπριβαρασετάμης, η ηλικία (Age) των πασχόντων που συμμετέχουν στη μελέτη, η εμφάνιση ή όχι παρενεργειών (ae) και τέλος αν στους πάσχοντες χορηγούνταν Λεβετιρασετάμη ακριβώς πριν την αλλαγή σε Μπριβαρασετάμη (LEV_Switch_To_BRV).

Για να μπορέσουμε να προχωρήσουμε σε στατιστική συμπερασματολογία, πρέπει να ελέγξουμε αν το μοντέλο που καταλήξαμε είναι επαρκές. Η μηδενική υπόθεση H_0 : Το μοντέλο δεν διαφέρει σημαντικά από το κορεσμένο δεν μπορεί να απορριφθεί (p -value ≈ 0.95). Επομένως το μοντέλο έχει καλή προσαρμογή.

Επιλογή μεταβλητών βάσει των αποτελεσμάτων των ελέγχων συνάφειας

Παρακάτω απεικονίζεται ο πίνακας Anova, με τις σημαντικές μεταβλητές για την απόκριση.

Πίνακας 6.2: Πίνακας Anova για το μοντέλο με τα αποτελέσματα των ελέγχων συνάφειας (Αποτελεσματικότητα)

	Df	Deviance	Resid.	Df	Resid. Dev
NULL				155	152.74
LEV_Switch_To_BRV	1	9.0827		154	143.66

Από τον Πίνακα 6.2, προκύπτει πως το μοντέλο έχει μόνο ως μεταβλητή πρόβλεψης την μεταβλητή που εκφράζει αν στους πάσχοντες χορηγούνταν Λεβετιρασετάμη ακριβώς πριν την αλλαγή σε Μπριβαρασετάμη (LEV_Switch_To_BRV). Η μηδενική υπόθεση $H_0 : \beta_i = 0$, απορρίπτεται και με τους δύο ελέγχους (Wald & ΓΛΠ) και από τον έλεγχο της επάρκειας του μοντέλου, διαπιστώνουμε πως το μοντέλο είναι επαρκές (p -value ≈ 0.75 , η μηδενική υπόθεση H_0 : Το μοντέλο δεν διαφέρει σημαντικά από το κορεσμένο δεν απορρίπτεται).

Information Gain Algorithm

Πριν εφαρμόσουμε το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, εφαρμόζουμε τον αλγόριθμο Information Gain, ώστε να αποφανθούμε ποιες μεταβλητές προσφέρουν την περισσότερη πληροφορία στη μεταβλητή απόκρισης. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 6.3.

Πίνακας 6.3: Σημαντικές μεταβλητές για την αποτελεσματικότητα με τον αλγόριθμο Information Gain

	attributes	importance
1	Centers	0.014510250
2	Age	0.000000000
3	Sex	0.002658467
4	Follow_Ups	0.000000000
5	Dosage	0.000000000
6	LEV_Switch_To_BRV	0.029111179
7	LEV_Dosage_Before_BRV_Initiation	0.000000000
8	Reason_for_BRV_Initiation	0.007222985
9	Types_of_Seizures	0.004132699
10	Epilepsy_Syndromes	0.010718090
11	Duration_of_Epilepsy	0.000000000
12	Resilience_of_Epilepsy	0.013149501
13	Resilience_Duration	0.000000000
14	Cosponsored_Drugs	0.012735750
15	Number_of_Cosponsored_Drugs	0.000000000

16 ae 0.029358339
 17 Cosponsoring_LEV 0.002757886
 18 LEV_Past_Use 0.007403832

Ο αλγόριθμος χρησιμοποιώντας την εντροπία, εμφανίζει τις μεταβλητές που προσδίδουν τη μεγαλύτερη πληροφορία στη μεταβλητή απόκρισης y . Από τον Πίνακα 6.3 παρατηρούμε πως υπάρχουν πολλές μεταβλητές με τιμές μεγαλύτερες του μηδενός. Οι δυο μεταβλητές που ξεχωρίζουν, λαμβάνοντας τις υψηλότερες τιμές όσον αφορά τη σημαντικότητα τους (importance), είναι η LEV_Switch_To_BRV και η ae. Αποτέλεσμα αναμενόμενο καθώς και με τις προηγούμενες μεθόδους που εφαρμόσαμε είναι μεταβλητές που έχουν και στατιστική σημαντικότητα. Εφαρμόζοντας το μοντέλο με τις μεταβλητές που προέκυψαν από την Information Gain, καταλήγουμε στο μοντέλο που περιγράφεται μέσω του πίνακα Anova (Πίνακας 6.4).

Πίνακας 6.4: Πίνακας Anova για το μοντέλο του αλγόριθμου Information Gain (Αποτελεσματικότητα)

	Df	Deviance	Resid. Df	Resid. Dev
NULL			155	152.74
ae	1	9.1598	154	143.58
LEV_Switch_To_BRV	1	7.0382	153	136.54

Το τελικό μοντέλο για την αποτελεσματικότητα με τον αλγόριθμο Information Gain, είναι το μοντέλο που περιέχει τις μεταβλητές ae και LEV_Switch_To_BRV. Οι δυο στατιστικά σημαντικές μεταβλητές, είναι εκείνες που προσφέρουν και τη μεγαλύτερη πληροφορία στην απόκριση και είναι και οι σημαντικότερες για αυτήν. Συγκεκριμένα από τον πίνακα Anova, είναι εμφανές πως οι δύο μεταβλητές εξηγούν παρόμοιο ποσοστό μεταβλητότητας της y , αν ελέγξουμε τη διαφορά που προκύπτει στο Residual Deviance, κατά την εισαγωγή τους στο μοντέλο. Ειδικότερα η μεταβλητή που εκφράζει την εμφάνιση παρενεργειών ή όχι μετά την έναρξη της αγωγής με Μπριβαρασετάμη (ae), είναι εκείνη που εξηγεί το μεγαλύτερο ποσοστό μεταβλητότητας και ταυτόχρονα είναι και η σημαντικότερη μεταβλητή σύμφωνα με την Information Gain. Τέλος, ελέγχοντας την επάρκεια του μοντέλου, διαπιστώνουμε πως το μοντέλο έχει καλή προσαρμογή. Επομένως δεν μπορεί να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση H_0 : Το μοντέλο δεν διαφέρει σημαντικά από το κορεσμένο (p -value ≈ 0.83).

Boruta Algorithm

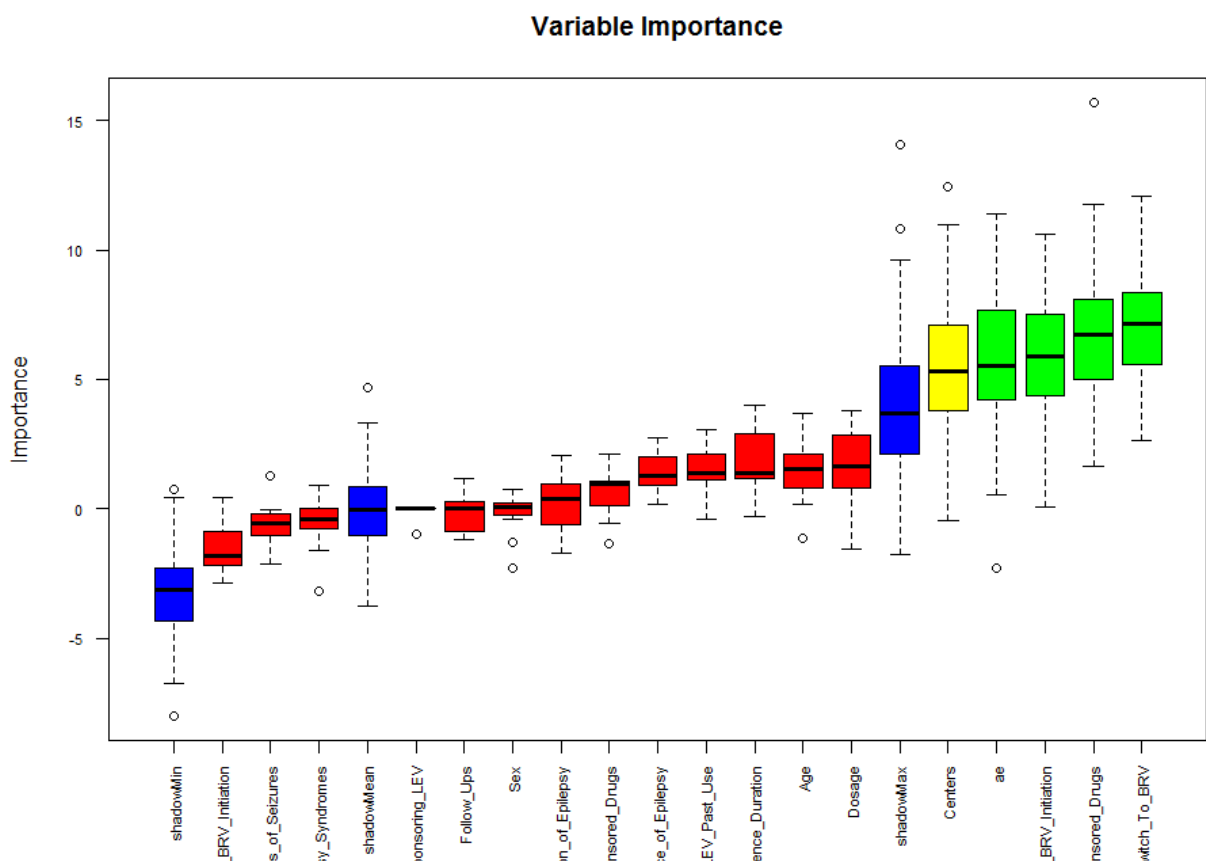
Πριν εφαρμόσουμε το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, εφαρμόζουμε τον αλγόριθμο Boruta, που θα μας υποδείξει την κατάταξη και την επιλογή των μεταβλητών που πρέπει να συμπεριλάβουμε στο μοντέλο. Στον Πίνακα 6.5 εμφανίζονται οι μεταβλητές που προτείνει ο αλγόριθμος Boruta.

Πίνακας 6.5: Σημαντικές μεταβλητές για την αποτελεσματικότητα με τον αλγόριθμο Boruta

LEV_Switch_To_BRV	7.069005	Confirmed
Number_of_Cosponsored_Drugs	6.637937	Confirmed
LEV_Dosage_Before_BRV_Initiation	5.943733	Confirmed
ae	5.791179	Confirmed

Ο αλγόριθμος καταλήγει σε τέσσερις μεταβλητές, που έχουν επιβεβαιωθεί μέσω της διαδικασίας ως σημαντικές για την αποτελεσματικότητα (y). Μαζί με τις μεταβλητές ae και LEV_Switch_To_BRV, ο αλγόριθμος αναγνωρίζει πως ο αριθμός των συγχρηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμάκων καθώς και η δόση της Λεβετιρασετάμης που χορηγούνταν στους πάσχοντες πριν την αγωγή με Μπριβαρασετάμη, είναι εξίσου σημαντικές στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Για την καλύτερη κατανόηση της σημαντικότητας κάθε μεταβλητής ξεχωριστά, παρατίθεται το γράφημα που προκύπτει από τον αλγόριθμο Boruta (Γράφημα 6.2).

Γράφημα 6.2: Boruta Plot των σημαντικών μεταβλητών για την αποτελεσματικότητα



Τα θηκογράμματα με κόκκινο χρώμα αντιπροσωπεύουν τις μεταβλητές, που δεν επιβεβαιώθηκαν μέσω του αλγορίθμου, ότι είναι σημαντικές για την απόκριση. Τα θηκογράμματα με μπλε χρώμα αφορούν το ελάχιστο, το μέσο και το μέγιστο των σκιώδων μεταβλητών (shadow variables). Το θηκογράμμα με κίτρινο χρώμα αφορά στη μεταβλητή που βρισκόταν στο όριο για να επιβεβαιωθεί ως σημαντική και

εξαρτάται η εισαγωγή της στις σημαντικές μεταβλητές ή όχι, από τη μεταβλητή απόκρισης που εξετάζουμε. Τέλος οι επιβεβαιωμένες μεταβλητές απεικονίζονται μέσω των πράσινων θηκογραμμμάτων και είναι εκείνες που αναφέρονται στον Πίνακα 6.5. Εφαρμόζοντας το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με τις παραπάνω μεταβλητές, καταλήγουμε πως η αποτελεσματικότητα επηρεάζεται από την εμφάνιση παρενεργειών ή όχι (ae), από τη χορήγηση LEV πριν την έναρξη της Μπριβαρασετάμης (LEV_Switch_To_BRV) και από τον αριθμό των συγχρηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (Number_of_Cosponsored_Drugs). Όπως είναι εμφανές και από τον πίνακα Ανονα του μοντέλου (Πίνακας 6.6).

Πίνακας 6.6: Πίνακας Ανονα για το μοντέλο του αλγόριθμου Boruta (Αποτελεσματικότητα)

	Df	Deviance	Resid. Df	Resid. Dev
NULL			155	152.74
ae	1	9.1598	154	143.58
LEV_Switch_To_BRV	1	7.0382	153	136.54
Number_of_Cosponsored_Drugs	1	5.1318	152	131.41

Η μηδενική υπόθεση της επάρκειας σε επίπεδο σημαντικότητας 5%, δεν μπορεί να απορριφθεί (p -value ≈ 0.88), επομένως το μοντέλο δε διαφέρει σημαντικά από το κορεσμένο και έχει καλή προσαρμογή.

Αφού καταλήξαμε στα τέσσερα τελικά μοντέλα, στόχος μας είναι να βρούμε το ένα μοντέλο που εκφράζει καλύτερα τη μεταβλητή απόκρισης. Θα εφαρμόσουμε το κριτήριο του Akaike και θα υπολογίσουμε τα μέτρα προσαρμογής σε κάθε ένα από τα τελικά μοντέλα, με σκοπό να οδηγηθούμε στο τελικό μοντέλο.

Πίνακας 6.7: Αποτελέσματα Μέτρων Επιλογής Μοντέλου για την Αποτελεσματικότητα

Method	Stepwise Regression	Contingency Measures	Information Gain	Boruta
AIC	132,9787	147,6575	142,5422	139,4104
Mc Fadden	0,195	0.059	0.106	0.140
Cox and Snell	0,174	0.056	0.099	0.128
Nagelkerke	0,278	0.091	0.158	0.205

Στον Πίνακα 6.7 απεικονίζονται τα αποτελέσματα για τα μέτρα επιλογής του καταλληλότερου για τα δεδομένα και την απόκριση μοντέλου. Σύμφωνα με το κριτήριο πληροφoρίας του Akaike (AIC), το μοντέλο με τη μικρότερη τιμή AIC είναι και αυτό που πρέπει να επιλέξουμε. Το μοντέλο που εμφανίζει την μικρότερη τιμή AIC, είναι το τελικό μοντέλο από την Bi-Directional Stepwise Regression. Το αποτέλεσμα είναι αναμενόμενο καθώς ο αλγόριθμος της Stepwise, βασίζεται στην επιλογή του μοντέλου που ελαχιστοποιεί το AIC. Εν τούτοις, λαμβάνοντας υπόψη και τα υπόλοιπα μέτρα προσαρμογής, για τα οποία επιθυμούμε όσο το δυνατό υψηλότερες τιμές κοντά στη μονάδα παρατηρούμε πως και εκείνα υποδεικνύουν ότι

το μοντέλο που εκφράζει καλύτερα την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης είναι το μοντέλο που προτείνει η Bi-Directional Stepwise Regression.

Θα εμβαθύνουμε αναλύοντας περαιτέρω το συγκεκριμένο μοντέλο. Παρακάτω εμφανίζονται οι εκτιμήσεις των παραμέτρων του μοντέλου και οι τιμές της στατιστικής συνάρτησης z του ελέγχου Wald καθώς επίσης και τα p-values για τη στατιστική σημαντικότητα της κάθε μεταβλητής.

Πίνακας 6.8: Αποτελέσματα Λογιστικής Παλινδρόμησης του Τελικού Μοντέλου της Αποτελεσματικότητας

```
Call:
glm(formula = y ~ Dosage + Age + ae + LEV_Switch_To_BRV, family = binomial(link = "logit"),
     data = df1)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.4080  0.2255  0.3965  0.6069  1.8241

Coefficients:
                Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)      2.109142   1.259673   1.674  0.09406 .
Dosage           -0.014711   0.005851  -2.514  0.01192 *
Age              0.042424   0.019326   2.195  0.02815 *
ae1             -1.766103   0.548835  -3.218  0.00129 **
LEV_Switch_To_BRV1 1.596826   0.491206   3.251  0.00115 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 152.74  on 155  degrees of freedom
Residual deviance: 122.98  on 151  degrees of freedom
AIC: 132.98

Number of Fisher Scoring iterations: 5
```

Αρχικά θα χρησιμοποιήσουμε το Γενικευμένο Λόγο Πιθανοφανειών για να ελέγξουμε τη μηδενική υπόθεση

$$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \dots = \beta_k = 0$$

έναντι της

$$H_1 : \text{Τουλάχιστον μία } \neq 0$$

Σε επίπεδο σημαντικότητας 5%, η μηδενική υπόθεση απορρίπτεται καθώς η p-value του ελέγχου είναι σχεδόν μηδενική. Επομένως υπάρχει τουλάχιστον μία μεταβλητή σημαντική για την απόκριση. Προχωρώντας στον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης

$$H_0 : \beta_i = 0$$

έναντι της

$$H_1 : \beta_i \neq 0$$

διαπιστώνουμε πως και οι τέσσερις μεταβλητές είναι στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο σημαντικότητας 5%.

Επιπρόσθετα οι εκτιμήσεις των παραμέτρων παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τη συμπεριφορά κάθε μεταβλητής σε σχέση με τη μεταβλητή απόκρισης. Παρατηρούμε πως το πρόσημο της δόσης είναι αρνητικό, που μας πληροφορεί, πως αν οι υπόλοιπες μεταβλητές παρέμεναν σταθερές και η τιμή της δόσης αυξανόταν κατά μία μονάδα, τότε η σχετική πιθανότητα μείωσης των επιληπτικών κρίσεων θα μειωνόταν. Αντίστοιχα, αν αυξανόταν η ηλικία κατά ένα έτος (και οι υπόλοιπες μεταβλητές του μοντέλου παρέμεναν σταθερές), η σχετική πιθανότητα μείωσης των επιληπτικών κρίσεων θα αυξανόταν. Όσον αφορά την εμφάνιση παρενεργειών, καθώς ο παράγοντας μεταβαίνει από το 0 στο 1, η σχετική πιθανότητα μείωσης των επιληπτικών κρίσεων μειώνεται. Δηλαδή όταν αρχίζουν οι ασθενείς να εμφανίζουν παρενέργειες στη θεραπεία, μειώνεται η αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης. Τέλος η αποτελεσματικότητα της θεραπείας φαίνεται πως αυξάνεται για εκείνους τους ασθενείς που έπαιρναν Λεβετιρασετάμη πριν τη θεραπεία με Μπριβαρασετάμη.

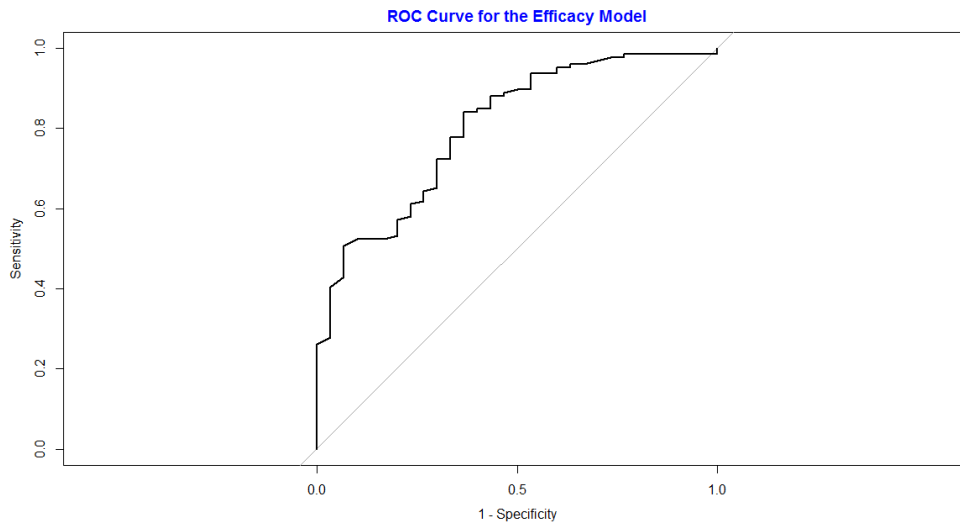
Συγκεκριμένα, για τους ασθενείς που άλλαξαν τη θεραπεία με Λεβετιρασετάμη σε θεραπεία με Μπριβαρασετάμη η σχετική πιθανότητα να μειώσουν τη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων, είναι περίπου 5 φορές μεγαλύτερη, από ότι στους ασθενείς που δεν χορηγούνταν Λεβετιρασετάμη πριν την αγωγή με Μπριβαρασετάμη.

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\frac{p_1}{1-p_1}}{\frac{p_0}{1-p_0}} = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \beta_3 \cdot x_3 + \beta_4 \cdot 1}}{e^{\beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \beta_3 \cdot x_3 + \beta_4 \cdot 0}} = e^{\beta_1} = e^{1.596826} \approx 4.94$$

Όπου p_1 είναι η πιθανότητα να μειώσουν τη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων, οι ασθενείς στους οποίους χορηγούνταν Λεβετιρασετάμη πριν την έναρξη της Μπριβαρασετάμης και p_0 είναι η πιθανότητα να μειώσουν τη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων, οι ασθενείς στους οποίους δεν χορηγούνταν Λεβετιρασετάμη πριν την έναρξη της Μπριβαρασετάμης.

Το τελικό βήμα που θα μας βοηθήσει να διαπιστώσουμε αν το μοντέλο που επιλέξαμε για την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης είναι κατάλληλο, είναι να δημιουργήσουμε την καμπύλη ROC του μοντέλου. Στο Γράφημα 6.3 απεικονίζεται η καμπύλη ROC, για το τελικό μοντέλο της αποτελεσματικότητας.

Γράφημα 6.3: Καμπύλη ROC για το τελικό μοντέλο της αποτελεσματικότητας



Από το Γράφημα 6.3, διαπιστώνουμε πως το μοντέλο έχει υψηλή διαχωριστική αξία καθώς η καμπύλη βρίσκεται πάνω από τη διαγώνιο. Όπως αναφέραμε και στο θεωρητικό υπόβαθρο των καμπυλών ROC, χρησιμοποιώντας ως μέτρο το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) επιθυμούμε να ελέγξουμε την εξής μηδενική υπόθεση $H_0 : AUC=0.5$ έναντι της $H_1 : AUC>0.5$. Το AUC του τελικού μοντέλου της αποτελεσματικότητας ισούται με 0.8021 και ένα 95% διάστημα εμπιστοσύνης για το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη είναι 95% CI: 0.7173-0.8869 (DeLong). Είναι φανερό πως η τιμή 0.5 δεν περιλαμβάνεται στο διάστημα εμπιστοσύνης με περιθώριο λάθους 5% και επομένως η παραπάνω μηδενική υπόθεση απορρίπτεται. Συμπεραίνουμε επομένως πως το συγκεκριμένο μοντέλο έχει υψηλή διαχωριστική αξία.

Υπολογίζοντας το βέλτιστο σημείο αποκοπής με το δείκτη Youden και Άνω αριστερά σημείο (Closest Top Left), έχουμε τα εξής αποτελέσματα

Δείκτης Youden

threshold	specificity	sensitivity	
1	0.7223438	0.6333333	0.8412698

Άνω Αριστερά Σημείο

threshold	specificity	sensitivity	
1	0.7223438	0.6333333	0.8412698

Και με τις δύο μεθόδους το κατώφλι συμπίπτει στην ίδια τιμή και επομένως το βέλτιστο σημείο αποκοπής του μοντέλου της αποτελεσματικότητας έχει τιμή που ισούται με $p_0 \approx 0.72$.

6.4.2 Εφαρμογή Μοντέλων για την Ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης

Θα εφαρμόσουμε τις μεθόδους επιλογής μεταβλητών για την εύρεση των μεταβλητών πρόβλεψης για την εμφάνιση παρενεργειών μετά την έναρξη της θεραπείας με Μπριβαρασετάμη.

Bi-Directional Stepwise Regression

Παρακάτω απεικονίζεται ο πίνακας Ανονα, με τις σημαντικές μεταβλητές για την απόκριση.

Πίνακας 6.9: Πίνακας Ανονα για το μοντέλο του Stepwise Regression (Ασφάλεια)

	Df	Deviance	Resid. Df	Resid. Dev
NULL			155	140.575
brv_dis	1	38.585	154	101.990
Dosage	1	3.685	153	98.305
LEV_Dosage_Before_BRV_Initiation	1	3.872	152	94.433
LEV_Past_Use	1	5.894	151	88.539

Οι μεταβλητές που συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο, είναι εκείνες που χρησιμοποιώντας τον έλεγχο Wald (βλ. Παράρτημα 4), απορρίφθηκε η μηδενική υπόθεση $H_0 : \beta_i = 0$. Από τον Πίνακα 6.9 παρατηρούμε πως η μεταβλητή που αφορά τη δόση της Μπριβαρασετάμης (Dosage), αν και οριακά δεν είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας 5%, με τον έλεγχο του Γενικευμένου Λόγου Πιθανοφανείων (p -value ≈ 0.055). Όπως και στο μοντέλο της Bi-Directional Stepwise Regression που αφορά στην αποτελεσματικότητα έτσι και στο μοντέλο της ασφάλειας, η στατιστική σημαντικότητα της μεταβλητής που αφορά στη δόση της Μπριβαρασετάμης είναι αμφισβητούμενη. Προχωρήσαμε στην εφαρμογή του μοντέλου, που περιλαμβάνει τις αλληλεπιδράσεις της δόσης με τις υπόλοιπες μεταβλητές του μοντέλου, το οποίο δεν εμφανίζει σημαντικές αλληλεπιδράσεις. Λόγω του ενδιαφέροντος που παρουσιάζει η δόση ως μεταβλητή, διότι όπως αναφέραμε και στο Κεφάλαιο 4 (Υποκεφάλαιο 4.5) μπορεί να επηρεάζει την εμφάνιση παρενεργειών, ανάλογα με την ημερήσια δοσολογία, θα τη διατηρήσουμε στο μοντέλο που εξετάζουμε.

Επομένως με τη μέθοδο Bi-Directional Stepwise Regression, οι μεταβλητές που επηρεάζουν σημαντικά την ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης (**ae**) είναι η μεταβλητή που υποδεικνύει αν οι ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία με Μπριβαρασετάμη ή όχι (brv_dis), η δόση (Dosage) της Μπριβαρασετάμης, η δόση της Λεβετιρασετάμης για τους πάσχοντες που τη λάμβαναν πριν την έναρξη της Μπριβαρασετάμης (LEV_Dosage_Before_BRV_Initiation) και τέλος αν στους πάσχοντες χορηγούνταν Λεβετιρασετάμη κάποια στιγμή στο παρελθόν (LEV_Past_Use).

Η μηδενική υπόθεση H_0 : Το μοντέλο δεν διαφέρει σημαντικά από το κορεσμένο δεν μπορεί να απορριφθεί (p -value ≈ 0.99). Επομένως τα δεδομένα εφαρμόζονται αρκετά καλά στο συγκεκριμένο μοντέλο.

Επιλογή μεταβλητών βάσει των αποτελεσμάτων των ελέγχων συνάφειας

Όπως αναφέραμε παραπάνω, πριν την εφαρμογή των μοντέλων και των τεχνικών επιλογής μεταβλητών, στην προεπεξεργασία των δεδομένων διατηρήθηκαν οι μεταβλητές με την ισχυρότερη σημαντικότητα για την εκάστοτε απόκριση. Στο Κεφάλαιο 5 της παρούσας εργασίας, οι μεταβλητές που εμφανίζουν συσχέτιση με την

ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης είναι οι LEV_Switch_To_BRV, brv_dis, Discontinuation_of_LEV και η δόση της Μπριβαρασετάμης. Λόγω συσχέτισης των μεταβλητών LEV_Switch_To_BRV και Discontinuation_of_LEV, συμπεριλήφθηκε στο αρχικό λογιστικό μοντέλο η LEV_Switch_To_BRV. Παρακάτω απεικονίζεται ο πίνακας Ανονα, με τις σημαντικές μεταβλητές για την απόκριση.

Πίνακας 6.10: Πίνακας Ανονα για το μοντέλο με τα αποτελέσματα των ελέγχων συνάφειας (Ασφάλεια)

	Df	Deviance	Resid. Df	Resid. Dev
NULL			155	140.57
brv_dis	1	38.585	154	101.99

Από τον Πίνακα 6.10, προκύπτει πως το μοντέλο έχει μόνο ως μεταβλητή πρόβλεψης τη μεταβλητή που εκφράζει αν οι πάσχοντες διέκοψαν τη θεραπεία με Μπριβαρασετάμη (brv_dis). Διαπιστώνουμε πως το μοντέλο είναι επαρκές (p-value \approx 0.99, η μηδενική υπόθεση του ελέγχου δεν απορρίπτεται) και έχει καλή προσαρμογή.

Information Gain Algorithm

Πριν εφαρμόσουμε το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, εφαρμόζουμε τον αλγόριθμο Information Gain, ώστε να αποφανθούμε ποιες μεταβλητές προσφέρουν την περισσότερη πληροφορία στη μεταβλητή απόκρισης. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 6.11.

Πίνακας 6.11: Σημαντικές μεταβλητές για την ασφάλεια με τον αλγόριθμο Information Gain

	attributes	importance
1	Centers	0.0258594372
2	Age	0.0000000000
3	Sex	0.0016460032
4	Follow_Ups	0.0000000000
5	brv_dis	0.1236696795
6	Dosage	0.0000000000
7	LEV_Switch_To_BRV	0.0103469532
8	LEV_Dosage_Before_BRV_Initiation	0.0000000000
9	Reason_for_BRV_Initiation	0.0176125357
10	Types_of_Seizures	0.0078129406
11	Epilepsy_Syndromes	0.0056330260
12	Duration_of_Epilepsy	0.0000000000
13	Resilience_Duration	0.0000000000
14	Cosponsored_Drugs	0.0007495676
15	Number_of_Cosponsored_Drugs	0.0000000000
16	Cosponsoring_LEV	0.0023540486
17	LEV_Past_Use	0.0224352784
18	y	0.0293583386

Από τον Πίνακα 6.11 παρατηρούμε πως υπάρχουν διάφορες μεταβλητές με τιμές μεγαλύτερες του μηδενός. Η μεταβλητή που ξεχωρίζει, λαμβάνοντας την υψηλότερη τιμή όσον αφορά τη σημαντικότητα της (importance) και με μεγάλη διαφορά από τις υπόλοιπες, είναι η brv_dis. Προχωρώντας στην εφαρμογή του μοντέλου με τις

μεταβλητές που προέκυψαν από τον αλγόριθμο Information Gain, καταλήγουμε στο μοντέλο που περιγράφεται μέσω του πίνακα Ανονα (Πίνακας 6.12).

Πίνακας 6.12: Πίνακας Ανονα για το μοντέλο του αλγόριθμου Information Gain (Ασφάλεια)

	Df	Deviance	Resid.	Df	Resid.	Dev
NULL				155		140.57
brv_dis	1	38.585		154		101.99

Το τελικό μοντέλο για την ασφάλεια με τον αλγόριθμο Information Gain, είναι το μοντέλο που περιέχει μόνο τη μεταβλητή που μας πληροφορεί αν οι ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία ή όχι. Το μοντέλο είναι ταυτόσημο με το μοντέλο που καταλήξαμε χρησιμοποιώντας τις μεταβλητές που προέκυψαν σημαντικές για την ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης από τους ελέγχους συνάφειας. Φυσικά όπως αναφέραμε και παραπάνω το μοντέλο είναι επαρκές.

Boruta Algorithm

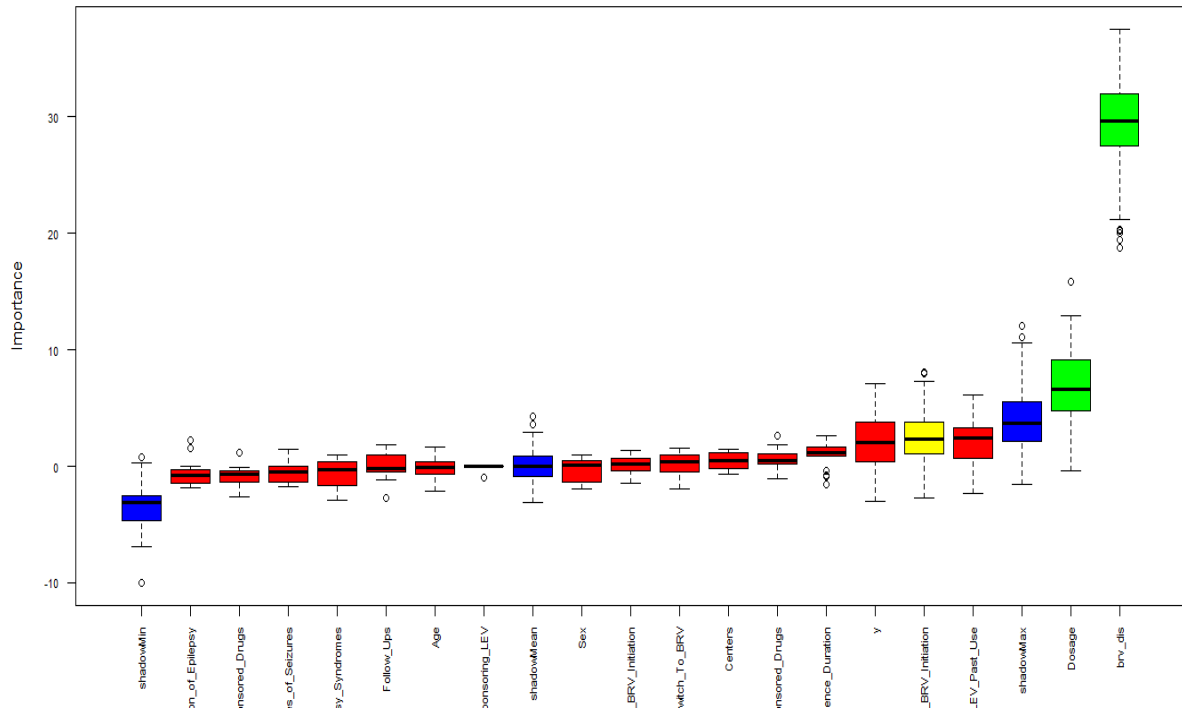
Πριν εφαρμόσουμε το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, εφαρμόζουμε τον αλγόριθμο Boruta, που θα μας υποδείξει την κατάταξη και την επιλογή των μεταβλητών που πρέπει να συμπεριλάβουμε στο μοντέλο. Στον Πίνακα 6.13 εμφανίζονται οι μεταβλητές που προτείνει ο αλγόριθμος Boruta.

Πίνακας 6.13: Σημαντικές μεταβλητές για την ασφάλεια με τον αλγόριθμο Boruta

	meanImp	decision
brv_dis	29.309877	Confirmed
Dosage	6.752002	Confirmed

Ο αλγόριθμος καταλήγει σε δύο μεταβλητές, που έχουν επιβεβαιωθεί μέσω της διαδικασίας ως σημαντικές για την εμφάνιση ή όχι παρενεργειών (**ασφάλεια ae**). Η διακοπή της αγωγής με Μπριβαρασετάμη (brv_dis) και η δόση της Μπριβαρασετάμης (Dosage) που χορηγείται στους ασθενείς. Στο Γράφημα 6.4 απεικονίζονται οι μεταβλητές σύμφωνα με τη σημαντικότητά τους. Παρατηρώντας το Γράφημα 6.4 και ταυτόχρονα τον Πίνακα 6.13 είναι φανερό πως η σημαντικότητα της μεταβλητής brv_dis ξεχωρίζει σε σύγκριση με τη σημαντικότητα των υπολοίπων. Ακόμη και η μεταβλητή της δόσης, που ο αλγόριθμος επιβεβαίωσε ως σημαντική μεταβλητή, διαφέρει σημαντικά από τη μεταβλητή που μας πληροφορεί αν οι ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία ή όχι. Θα εφαρμόσουμε το λογιστικό μοντέλο, που περιέχει τις παραπάνω δυο μεταβλητές, για να καταλήξουμε στο τελικό μοντέλο του αλγόριθμου Boruta για την ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης.

Γράφημα 6.4: Boruta Plot των σημαντικών μεταβλητών για την ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης
Variable Importance



Στον Πίνακα 6.14 αναφέρεται το τελικό μοντέλο για την ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης και του αλγορίθμου Boruta.

Πίνακας 6.14: Πίνακας Ανονα για το μοντέλο του αλγορίθμου Boruta (Ασφάλεια)

	Df	Deviance	Resid.	Df	Resid. Dev
NULL			155		140.57
brv_dis	1	38.585	154		101.99

Το τελικό μοντέλο που καταλήγει ο αλγόριθμος Boruta, περιέχει μόνο τη μεταβλητή που μας υποδεικνύει αν διέκοψαν οι ασθενείς τη Μπριβαρασετάμη ή αν συνέχισαν την αγωγή (Πίνακας 6.14). Στο μοντέλο αυτό καταλήξαμε και με τον αλγόριθμο Information_Gain αλλά και εφαρμόζοντας το μοντέλο της ασφάλειας χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα των ελέγχων συνάφειας. Αξίζει να σημειώσουμε πως η μεταβλητή της δόσης οριακά απορρίπτεται στη συγκεκριμένη περίπτωση και με τον έλεγχο Wald αλλά και με τον έλεγχο Γενικευμένο Λόγο Πιθανοφανειών.

Παρατηρούμε πως προσαρμόζοντας τις ίδιες μεθόδους που προσαρμόσαμε και για την εύρεση μεταβλητών πρόβλεψης για την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης, καταλήγουμε σε δύο μοντέλα αντί για τέσσερα. Το αποτέλεσμα αυτό μας πληροφορεί πως τα δύο αυτά μοντέλα είναι τα επικρατέστερα και θα οδηγηθούμε στο τελικό μοντέλο που εκφράζει την ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης, εφαρμόζοντας τα μέτρα ελέγχου προσαρμογής. Το πρώτο μοντέλο είναι αυτό που καταλήξαμε χρησιμοποιώντας τη Bi-Directional Stepwise Regression και το δεύτερο εκείνο που καταλήξαμε με τις υπόλοιπες μεθόδους.

Πίνακας 6.15: Αποτελέσματα Μέτρων Επιλογής Μοντέλου για την Ασφάλεια

Method	Stepwise Regression	Contingency Measures/Information Gain/Boruta
AIC	98,539	105,990
Mc Fadden	0,370	0.274
Cox and Snell	0,284	0.219
Nagelkerke	0,477	0.369

Στον Πίνακα 6.15 απεικονίζονται τα αποτελέσματα για τα μέτρα επιλογής του καταλληλότερου για τα δεδομένα και την απόκριση μοντέλου. Σύμφωνα με το κριτήριο πληροφορίας του Akaike (AIC), το μοντέλο που εμφανίζει τη μικρότερη τιμή AIC, είναι το τελικό μοντέλο από τη Bi-Directional Stepwise. Λαμβάνοντας υπόψη και τα υπόλοιπα μέτρα παρατηρούμε πως και εκείνα υποδεικνύουν πως το καταλληλότερο μοντέλο είναι και πάλι το τελικό μοντέλο της Bi-Directional Stepwise Regression.

Στον Πίνακα 6.16 απεικονίζονται οι εκτιμήσεις των παραμέτρων του τελικού μοντέλου.

Πίνακας 6.16: Αποτελέσματα Λογιστικής Παλινδρόμησης του Τελικού Μοντέλου της Ασφάλειας

```
Call:
glm(formula = ae ~ brv_dis + Dosage + LEV_Dosage_Before_BRV_Initiation +
    LEV_Past_Use, family = binomial(link = "logit"), data = df2)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.9250  -0.5050  -0.2893  -0.1633   2.6344

Coefficients:
                Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)      0.2958003  0.9551954   0.310  0.75681
brv_dis1         4.8754821  1.0471275   4.656 3.22e-06 ***
Dosage          -0.0174449  0.0073402  -2.377  0.01747 *
LEV_Dosage_Before_BRV_Initiation  0.0011577  0.0004281   2.704  0.00685 **
LEV_Past_Use1   -2.2751122  1.0380481  -2.192  0.02840 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 140.575  on 155  degrees of freedom
Residual deviance:  88.539  on 151  degrees of freedom
AIC: 98.539

Number of Fisher Scoring iterations: 6
```

Χρησιμοποιώντας τον Γενικευμένο Λόγο Πιθανοφανειών, για να ελέγξουμε την μηδενική υπόθεση

$$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \dots = \beta_k = 0$$

έναντι της

$$H_1 : \text{Τουλάχιστον μία } \neq 0$$

Σε επίπεδο σημαντικότητας 5%, η μηδενική υπόθεση απορρίπτεται καθώς η p-value του ελέγχου είναι σχεδόν μηδενική. Επομένως υπάρχει τουλάχιστον μια μεταβλητή σημαντική για την απόκριση. Προχωρώντας στον έλεγχο της μηδενικής υπόθεσης

$$H_0: \beta_i=0$$

έναντι της

$$H_1: \beta_i \neq 0$$

διαπιστώνουμε πως και οι τέσσερις μεταβλητές είναι στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο σημαντικότητας 5%, καθώς οι p-values του ελέγχου Wald είναι μικρότερες από το επίπεδο σημαντικότητας.

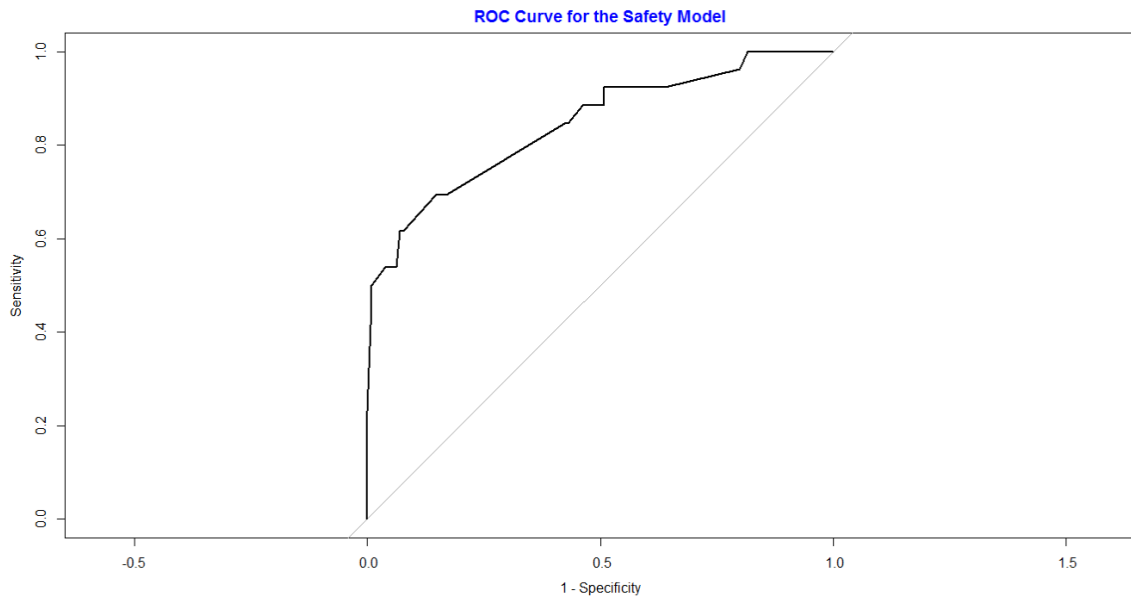
Παρατηρώντας περαιτέρω τις εκτιμήσεις των παραμέτρων, για τις τέσσερις μεταβλητές του μοντέλου καταλήγουμε σε ενδιαφέροντα συμπεράσματα. Συγκεκριμένα καθώς ο παράγοντας brv_dis πηγαίνει από το 0 στο 1, η σχετική πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών αυξάνεται. Επομένως, όταν οι πάσχοντες σταματούν τη θεραπεία με Μπριβαρασετάμη, αυξάνεται και η πιθανότητα να εμφανίσουν παρενέργειες. Αντίστοιχα καθώς ο παράγοντας LEV_Past_Use πηγαίνει από το 0 στο 1, μειώνεται η σχετική πιθανότητα να εμφανίσει ο ασθενής παρενέργειες. Δηλαδή καθώς μεταβαίνουμε στην «ομάδα» των ασθενών που έπαιρναν κάποια στιγμή στο παρελθόν Λεβετιρασετάμη, μειώνεται η πιθανότητα να εμφανίσουν παρενέργειες. Σχετικά με τη δόση της Μπριβαρασετάμης παρατηρούμε, πως αν αυξηθεί κατά μία μονάδα (και οι υπόλοιπες μεταβλητές παραμείνουν σταθερές), μειώνεται η πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών.

Όσον αφορά τη μεταβλητή brv_dis θα μπορούσαμε επιπλέον να πούμε πως η εμφάνιση παρενεργειών όταν ο ασθενής διακόψει την αγωγή με Μπριβαρασετάμη, είναι περίπου 2 φορές μεγαλύτερη από την εμφάνιση παρενεργειών στους ασθενείς που δε διέκοψαν την αγωγή. Αποτέλεσμα που προκύπτει αν υπολογίσουμε το odds ratio για τη μεταβλητή απόκρισης και υποθέσουμε πως οι υπόλοιπες 3 μεταβλητές παραμείνουν σταθερές.

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\frac{p_1}{1-p_1}}{\frac{p_0}{1-p_0}} = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 \cdot 1 + \beta_2 \cdot x_2 + \beta_3 \cdot x_3 + \beta_4 \cdot x_4}}{e^{\beta_0 + \beta_1 \cdot 0 + \beta_2 \cdot x_2 + \beta_3 \cdot x_3 + \beta_4 \cdot x_4}} = e^{\beta_1} = e^{0.2958003} \approx 1.34$$

Όπως και για το μοντέλο της αποτελεσματικότητας, έτσι και για το τελικό μοντέλο της ασφάλειας επιθυμούμε να ελέγξουμε την προβλεπτική του αξία. Επομένως θα δημιουργήσουμε την καμπύλη ROC του μοντέλου και θα υπολογίσουμε τα αντίστοιχα μέτρα.

Γράφημα 6.5: Καμπύλη ROC για το τελικό μοντέλο της ασφάλειας



Από το Γράφημα 6.5, διαπιστώνουμε πως η καμπύλη βρίσκεται πάνω από τη διαγώνιο. Υπολογίζοντας το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) επιθυμούμε να ελέγξουμε την εξής μηδενική υπόθεση $H_0 : AUC=0.5$ έναντι της $H_1 : AUC>0.5$. Το AUC του τελικού μοντέλου της ασφάλειας ισούται με 0.8433 και ένα 95% διάστημα εμπιστοσύνης για το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη είναι 95% CI: 0.75-0.9367 (DeLong). Είναι φανερό πως η μηδενική υπόθεση απορρίπτεται σε επίπεδο σημαντικότητας 5%, καθώς η τιμή 0.5 δεν συμπεριλαμβάνεται στο παραπάνω διάστημα εμπιστοσύνης. Επομένως το τελικό μοντέλο της ασφάλειας έχει υψηλή προβλεπτική αξία.

Υπολογίζοντας το βέλτιστο σημείο αποκοπής με τον δείκτη Youden και Άνω αριστερά σημείο (Closest Top Left), έχουμε τα εξής αποτελέσματα

Δείκτης Youden

threshold	specificity	sensitivity
1	0.2209752	0.9307692
0	0.6153846	0.6153846

Άνω Αριστερά Σημείο

threshold	specificity	sensitivity
1	0.1722171	0.8538462
0	0.6923077	0.6923077

Παρατηρούμε πως οι δύο μέθοδοι προτείνουν δύο διαφορετικές τιμές για το σημείο αποκοπής (κατώφλι). Όπως αναφέραμε και παραπάνω επιθυμούμε τη μεγιστοποίηση της ευαισθησίας επομένως για το συγκεκριμένο μοντέλο θα επιλέξουμε το κατώφλι που υποδεικνύει το Άνω Αριστερά Σημείο (Closest Top Left). Τελικά το σημείο αποκοπής για το μοντέλο της ασφάλειας ισούται με $p_0 \approx 0.17$.

Κεφάλαιο 7

Συμπεράσματα

Στην έναρξη της παρούσας μελέτης στοχεύαμε στην εύρεση ενδείξεων, για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του αντιεπιληπτικού φαρμάκου Μπριβαρασετάμη. Πραγματοποιήσαμε μονοδιάστατη, δισδιάστατη ανάλυση και εφαρμόσαμε γενικευμένα γραμμικά μοντέλα παλινδρόμησης με σκοπό την εύρεση τέτοιων ενδείξεων. Στο παρόν κεφάλαιο θα προχωρήσουμε στη συγκεντρωτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης, στη σύγκριση τους με τα αποτελέσματα της διεθνούς βιβλιογραφίας (Κεφάλαιο 3) και θα απαντήσουμε στο βασικό ερώτημα της μελέτης σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης σε ασθενείς με επιληψία.

Αποτελέσματα

Αναλύσαμε τα δεδομένα από μια πολυκεντρική μελέτη τεσσάρων κέντρων, αποτελούμενη από 156 ασθενείς πάσχοντες από επιληψία. Αναφέροντας κάποια σημαντικά περιγραφικά χαρακτηριστικά, στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας άνω των 16 ετών. Η πλειοψηφία των ασθενών ανήκει στην ηλικιακή ομάδα 16-45 ετών. Επιπρόσθετα τα ποσοστά των ανδρών και γυναικών στο δείγμα είναι παρόμοια. Ένα αξιόλογο ποσοστό των ασθενών, πάσχει από φαρμακοανθεκτική επιληψία (39.1%). [Κεφάλαιο 4, Πίνακας 4.2] Αξίζει επίσης να αναφέρουμε, πως περίπου το 65% του δείγματος, είχε υποβληθεί σε αγωγή με Λεβετιρασετάμη στο παρελθόν(102 ασθενείς), εκ των οποίων οι 85 ασθενείς ακριβώς πριν την έναρξη της Μπριβαρασετάμης. Επομένως μόνο 54 ασθενείς της μελέτης ήταν “ελεύθεροι” από Λεβετιρασετάμη (LEV Naive Patients) [Κεφάλαιο 4, Πίνακας 4.4]. Η πλειοψηφία των ασθενών λάμβανε την Μπριβαρασετάμη, ως συγχορηγούμενο αντιεπιληπτικό και 9 ασθενείς ως μονοθεραπεία. Κατά μέσο όρο τα συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα, που λάμβαναν οι ασθενείς ήταν 2. Τέλος αξίζει να σημειώσουμε πως μόνο 16 ασθενείς διέκοψαν την αγωγή με Μπριβαρασετάμη. Τρεις ασθενείς λόγω επιληπτικών κρίσεων, δέκα ασθενείς λόγω παρενεργειών και τρεις λόγω και των δύο αιτιών [Κεφάλαιο 4, Πίνακας 4.8]. Επομένως διαπιστώνουμε πως οι ασθενείς έχουν ανοχή (tolerability) στη Μπριβαρασετάμη στην παρούσα έρευνα, όπως διαπιστώθηκε και στην πλειοψηφία των κλινικών δοκιμών αλλά και σε άλλες μελέτες όπως για παράδειγμα σε αυτή των Villanueva V. et al. (2018).

Αποτελεσματικότητα – Efficacy

Από την περιγραφική ανάλυση και τη γραφική ανάλυση, ελέγξαμε την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης. Όπως αναφέραμε και σε προηγούμενα κεφάλαια της εργασίας, ως **αποτελεσματικότητα (efficacy)** ορίσαμε τη μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων μετά την έναρξη της αγωγής με Μπριβαρασετάμη. Συγκεκριμένα διαπιστώσαμε πως 112 άτομα είχαν ανταπόκριση στη θεραπεία άνω του 50%, καθώς 56 άτομα μείωσαν τη συχνότητα των επιληπτικών τους κρίσεων άνω του 50% και 56 άτομα πέτυχαν 100% μείωση των επιληπτικών κρίσεων. Επίσης 14 άτομα εμφάνισαν μείωση της συχνότητας των επιληπτικών

κρίσεων κάτω του 50%, σε 24 άτομα η συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων παρέμεινε αμετάβλητη και σε 6 άτομα παρατηρήθηκε αύξηση της [Κεφάλαιο 4, Πίνακας 4.6]. Το ποσοστό μείωσης της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων άνω του 50% στην παρούσα έρευνα συμφωνεί με τη βιβλιογραφία, καθώς και στη φάση των κλινικών δοκιμών αλλά και στην κλινική πρακτική, διαπιστώθηκε υψηλή (άνω του 50%) ανταπόκριση στη Μπριβαρασετάμη [Κεφάλαιο 3]. Οι Ruiz Gimenez J. et al. (2017) και οι Menzler K. et al. (2019) κατέληξαν πως η Μπριβαρασετάμη είχε υψηλή ανταπόκριση και στους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αγωγή με Λεβετιρασετάμη στο παρελθόν. Αποτέλεσμα στο οποίο καταλήγουμε και στη δική μας μελέτη, καθώς η πλειοψηφία των ασθενών (84.3%) με προηγούμενη θεραπεία με Λεβετιρασετάμη, παρουσίασε μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων στην αγωγή με Μπριβαρασετάμη [Διάγραμμα 4.16]. Επιπρόσθετα το 50% των ασθενών, που ήταν «ελεύθεροι» από Λεβετιρασετάμη (LEV Naive Patients), εμφάνισαν 100% ανταπόκριση στη Μπριβαρασετάμη, αποτέλεσμα που παρατηρήθηκε και στη μελέτη των Villanueva V. et al. (2018). Για τους 56 ασθενείς που εμφάνισαν 100% μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων μετά την έναρξη της Μπριβαρασετάμης, το 12.5% λάμβανε το φάρμακο ως μονοθεραπεία. Το ποσοστό αυτό είναι αρκετά υψηλό και αποτελεί θετική ένδειξη για το φάρμακο ως μονοθεραπεία. Σε παρόμοιο συμπέρασμα είχαν καταλήξει στη μελέτη τους οι Zahnert F. et al. (2018).

Παρατηρήσαμε πως η αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης επηρεάζεται από τους εξής παράγοντες: την ανθεκτικότητα ή όχι στα αντιεπιληπτικά φάρμακα, την αλλαγή της αγωγής από Λεβετιρασετάμη σε Μπριβαρασετάμη και τη συγχορήγηση ή όχι της Μπριβαρασετάμης και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων [Ενότητα 5.2.1]. Στο άρθρο των Villanueva V. et al. (2018), οι συγγραφείς έκαναν μια παρόμοια παρατήρηση, πως ο αριθμός των συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμάκων επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της Μπριβαρασετάμης. Συγκεκριμένα, όσοι ασθενείς έπαιρναν μικρό αριθμό συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμάκων είχαν υψηλότερη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία. Ενθαρρυντικό ήταν επίσης το αποτέλεσμα, της στατιστικά σημαντικής διαφοράς στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων πριν και μετά την αγωγή με Μπριβαρασετάμη [Ενότητα 5.2.3]. Συνεπώς η Μπριβαρασετάμη επέδρασε στη μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων, όπως διαπιστώθηκε και στις προηγούμενες μελέτες των French J.A. et al. (2010), των Van Paesschen W. et al. (2013) και άλλων.

Εξετάζοντας αν υπάρχουν μεταβλητές πρόβλεψης της αποτελεσματικότητας, καταλήξαμε πως τέσσερις μεταβλητές μπορούν να προβλέψουν τη μείωση ή μη της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων. Η ημερήσια δόση της Μπριβαρασετάμης που λάμβαναν οι ασθενείς, η ηλικία τους, όπως επίσης αν εμφάνισαν παρενέργειες κατά την αγωγή και αν άλλαξαν την αγωγή τους από Λεβετιρασετάμη σε Μπριβαρασετάμη, επηρεάζουν στατιστικά σημαντικά την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Οι Steinig I. et al. (2017) κατέληξαν πως ο μοναδικός παράγοντας πρόβλεψης της αποτελεσματικότητας ήταν η απουσία αγωγής με Λεβετιρασετάμη (Lev Naive Patients), αντιθέτως στην παρούσα έρευνα οι ασθενείς που έπαιρναν

Λεβετιρασετάμη έχουν περίπου 5 φορές μεγαλύτερη σχετική πιθανότητα να μειώσουν της επιληπτικές τους κρίσεις σε σχέση με εκείνους που δεν έπαιρναν. Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα συμφωνεί και με τα αποτελέσματα της περιγραφικής αλλά και της δισδιάστατης ανάλυσης που πραγματοποιήθηκαν [Ενότητα 6.4.1].

Ασφάλεια - Safety

Όπως διαπιστώθηκε στη φάση των κλινικών δοκιμών κατά την αγωγή με Μπριβαρασετάμη, δεν εμφανίζουν υψηλά ποσοστά παρενεργειών οι πάσχοντες από επιληψία και συνολικά φαίνεται να είναι ένα ασφαλές αντιεπιληπτικό φάρμακο. Οι παρενέργειες που παρουσίαζαν οι ασθενείς ήταν ήπιες ως μέτριας βαρύτητας και σπανίως εμφάνιζαν σοβαρές παρενέργειες. Στα παραπάνω συμπεράσματα κατέληξαν και αρκετές μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν στην κλινική πρακτική. Στην παρούσα μελέτη **ασφαλής (safe)**, ορίστηκε η θεραπεία που τα ποσοστά εμφάνισης παρενεργειών είναι χαμηλά και ταυτόχρονα δεν εμφάνισαν σοβαρές παρενέργειες οι ασθενείς. Από την περιγραφική ανάλυση παρατηρήσαμε πως 26 άτομα εμφάνισαν παρενέργειες μετά την έναρξη της Μπριβαρασετάμης. Δεκαοχτώ άτομα εμφάνισαν μη συμπεριφορικές παρενέργειες (Non-Behavioral Adverse Events) και 8 άτομα εμφάνισαν συμπεριφορικές παρενέργειες (Behavioral Adverse Events)[Πίνακας 4.7]. Το ποσοστό εμφάνισης παρενεργειών είναι σχετικά χαμηλό για το δείγμα ασθενών που διαθέτουμε και επίσης δεν ανέφερε κάποιος από τους ασθενείς κάποια σοβαρή παρενέργεια. Συγκεκριμένα το ποσοστό εμφάνισης παρενεργειών στην παρούσα μελέτη είναι χαμηλότερα από τα ποσοστά που παρατηρήθηκαν σε παρόμοιες μελέτες από τους συγγραφείς Steining I. et al (2017) και Menzler K. et al. (2019). Από τους 26 ασθενείς που εμφάνισαν παρενέργειες, οι 20 πάσχουν από φαρμακοανθεκτική επιληψία [Κεφάλαιο 4, Διάγραμμα 4.18]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει, πως η πλειοψηφία των ατόμων που εμφάνισαν παρενέργειες δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με Λεβετιρασετάμη στο παρελθόν [Κεφάλαιο 4, Διάγραμμα 4.19]. Συνολικά το ποσοστό εμφάνισης παρενεργειών καθώς και η απουσία σοβαρών παρενεργειών από τη μελέτη, συνάδει με τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας [Κεφάλαιο 3]. Επιπλέον παρατηρήσαμε πως η ασφάλεια επηρεάζεται από το αν υπήρχε αγωγή με Λεβετιρασετάμη στο παρελθόν, από το αν διέκοψαν την αγωγή με Μπριβαρασετάμη ή όχι οι ασθενείς καθώς και τους λόγους που τη διέκοψαν και τέλος από την ημερήσια δόση της Μπριβαρασετάμης που λάμβαναν [Ενότητα 5.2.1].

Όπως για την αποτελεσματικότητα αντίστοιχα και για την ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης ερευνήσαμε την πιθανότητα ύπαρξης μεταβλητών πρόβλεψης. Διαπιστώσαμε πως η διακοπή ή μη του φαρμάκου, η ημερήσια δόση της Μπριβαρασετάμης, η δόση της Λεβετιρασετάμης για τους ασθενείς που την λάμβαναν και το αν υπήρχε αγωγή με Λεβετιρασετάμη στο παρελθόν, επηρεάζουν την ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης. Η σχετική πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών είναι 2 φορές μεγαλύτερη για όσους σταματούν τη θεραπεία με Μπριβαρασετάμη. Το γεγονός, ότι καθώς διακόπτουν την αγωγή με Μπριβαρασετάμη οι ασθενείς αυξάνει η πιθανότητα να εμφανίσουν παρενέργειες, μας πληροφορεί πως οι παρενέργειες πιθανόν να μην οφείλονται στην αγωγή (Non-Treatment Emergent Adverse Events)

και να οφείλονται σε κάποια άλλη κρυφή αιτία (Hidden Confounding Factors). Τα παραπάνω αποτελέσματα φαίνεται, πως συμφωνούν με όσα διαπιστώσαμε στην περιγραφική ανάλυση καθώς και στη δισδιάστατη ανάλυση για την ασφάλεια της Μπριβαρασετάμης [Κεφάλαιο 6.4.2].

Συμπεράσματα - Conclusion

Η χρήση της Μπριβαρασετάμης σε ασθενείς με επιληψία ολοένα και αυξάνεται. Από την ανάλυση προκύπτουν ισχυρές ενδείξεις πως η Μπριβαρασετάμη είναι αποτελεσματική και ασφαλής. Είναι αποτελεσματική και ως μονοθεραπεία και ως συγχορηγούμενη αγωγή. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις πως οι ασθενείς μπορούν να επωφεληθούν από τη χρήση της Μπριβαρασετάμης καθώς συντελεί στη στατιστικά σημαντική μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων, κρατώντας τα ποσοστά εμφάνισης παρενεργειών σε χαμηλά επίπεδα, χωρίς να εμφανίζουν οι πάσχοντες σοβαρές παρενέργειες. Η πλειοψηφία των ασθενών δεν προχωρούν στη διακοπή της, συνεπώς εμφανίζουν ανοχή στη θεραπεία. Συμπερασματικά, η Μπριβαρασετάμη φαίνεται να είναι ένα αποτελεσματικό και ασφαλές αντιεπιληπτικό φάρμακο για τους επιληπτικούς ασθενείς.

Παράρτημα 1: Ερωτηματολόγιο Έρευνας

ΦΥΛΛΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ:

Φύλο:

Ηλικία:

Τόπος Διαμονής:

Συχνότητα επισκέψεων από την έναρξη του υπό μελέτη φαρμάκου έως το τέλος της χορήγησης του ή αν συνεχίζεται έως την είσοδο του στη μελέτη:

Ημερομηνία έναρξης χορήγησης:

Ημερομηνία διακοπής (αν υπάρχει)

Δόση έναρξης:

Αναλυτικά η τιτλοποίηση (αν έγινε)

Αναλυτικά η μείωση (αν έγινε)

Μέση δόση θεραπείας (αν υπήρξε)

Έγινε αλλαγή από λεβετιρακετάμη (ναι/όχι):

Αν ναι, αιτιολογία αλλαγής:

Αν ναι, δόση λεβετιρασετάμης, δόση μπριβαρακετάμης, τρόπος αλλαγής:

Λόγος για τον οποίο χορηγήθηκε το φάρμακο:

Είδος κρίσεων, Σύνδρομο:

Έναρξη της νόσου:

Διάρκεια της νόσου:

Συγχορηγούμενη αγωγή:

Κατά την έναρξη

Κατά την τιτλοποίηση

Κατά την διατήρηση της δόσης θεραπείας

Αν πρόκειται για ανθεκτική στα φάρμακα επιληψία:

Διάρκεια ανθεκτικότητας:

Προ της λήψης του φαρμάκου

Είδη κρίσεων

Συχνότητα κρίσεων:

Σχόλια για ποιότητα της ζωής, γενική κατάσταση, ύπνο κλπ (αν υπάρχουν):

Κατά την διατήρηση της δόσης θεραπείας:

Είδη κρίσεων

Συχνότητα κρίσεων:

Σχόλια για την ποιότητα της ζωής: γενική κατάσταση, ύπνο κλπ (αν υπάρχουν):

Μετά την διακοπή (αν έχει γίνει):

Είδη κρίσεων

Συχνότητα κρίσεων:

Σχόλια για την ποιότητα της ζωής: γενική κατάσταση, ύπνο κλπ (αν υπάρχουν):

Υπήρξε χορήγηση άλλου αντιεπιληπτικού/ων από την έναρξη της αγωγής με μπιριβαρακετάμη;

Λόγος χορήγησης, τιτλοποίηση, διάρκεια, πιθανή διακοπή, χρονική συσχέτιση με την λήψη Μπιριβαρασετάμης.

Υπήρξε χορήγηση άλλου φαρμάκου/ων από την έναρξη της αγωγής με μπριβαρακετάμη;

Λόγος χορήγησης, τιτλοποίηση, διάρκεια, πιθανή διακοπή, χρονική συσχέτιση με την λήψη Μπριβαρασετάμης

Θα απεικονίζεται για κάθε ασθενή ένα σύστημα αξόνων ΧΥ, όπου στον οριζόντιο άξονα θα είναι ο χρόνος και τα σημεία έναρξης της λήψης των φαρμάκων ενώ στο άξονα των Υ θα απεικονίζεται η λήψη και οι δόσεις της μπριβαρακετάμης καθώς και των υπολοίπων φαρμάκων που μεταβλήθηκαν.

Παρενέργειες κατά τη χορήγηση της μπριβαρακετάμης:

Είδος παρενέργειας/ων:

Ποιες ανέφερε ο ασθενής:

Ποιες προσδιόρισε ο εξεταστής:

Διάρκεια εκάστης :

Βαρύτητα και διακυμάνσεις:

Σχέση με το υπό μελέτη φάρμακο (απίθανη, πιθανή, σχεδόν βέβαιη, βέβαιη):

Υπήρξε μεταβολή της συγχορηγούμενης αγωγής;. Αν ναι αναλυτική χρονική καταγραφή των μεταβολών και της εμφάνισης της παρενέργειας.

Επίπτωση της παρενέργειας:

Ενέργεια που απαιτήθηκε για να λυθεί η παρενέργεια:

Άλλη πληροφορία κατά την κρίση του ερευνητή:

Ο ασθενής λάμβανε λεβετιρασετάμη κατά τη χορήγηση της
μπριβαρακετάμης;

Αν ναι, αναλυτικά δόσεις, χρόνος συγχορήγησης

Ο ασθενής είχε λάβει στο παρελθόν λεβετιρακετάμη;

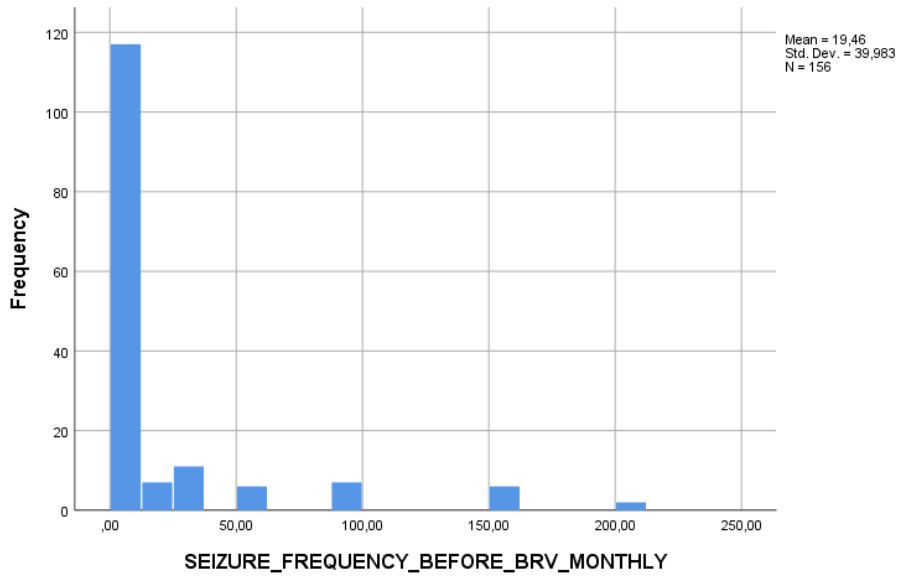
Αν ΝΑΙ

Σε πόση δόση;

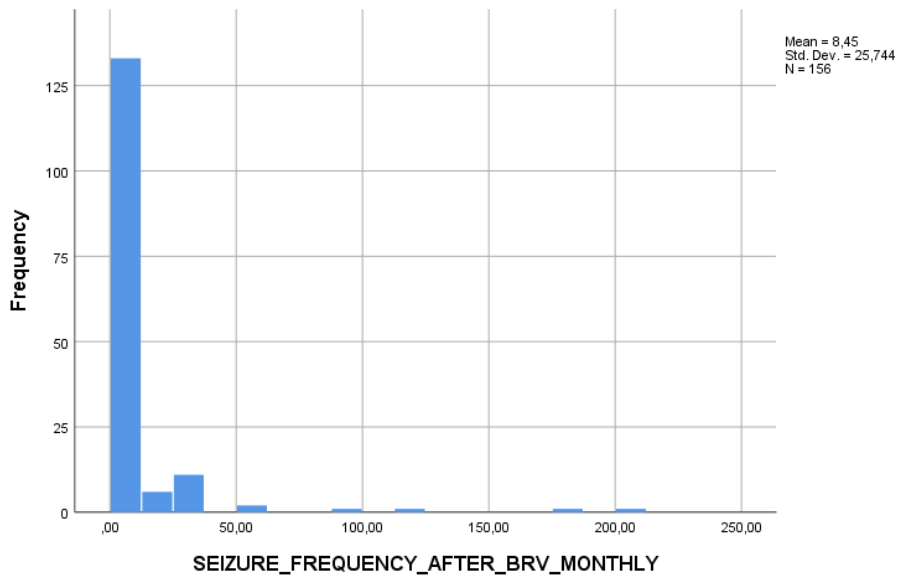
Γιατί διεκόπη; (μη ανταπόκριση/παρενέργειες/άλλο)

Σε περίπτωση παρενεργειών περιγραφή τους:

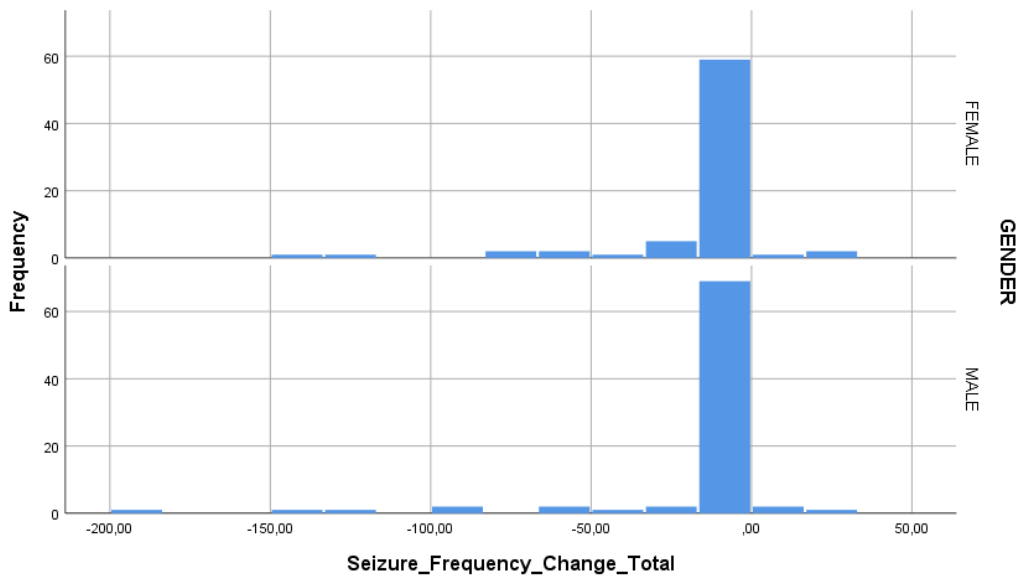
Παράρτημα 2: Διαγράμματα 5^ο Κεφαλαίου



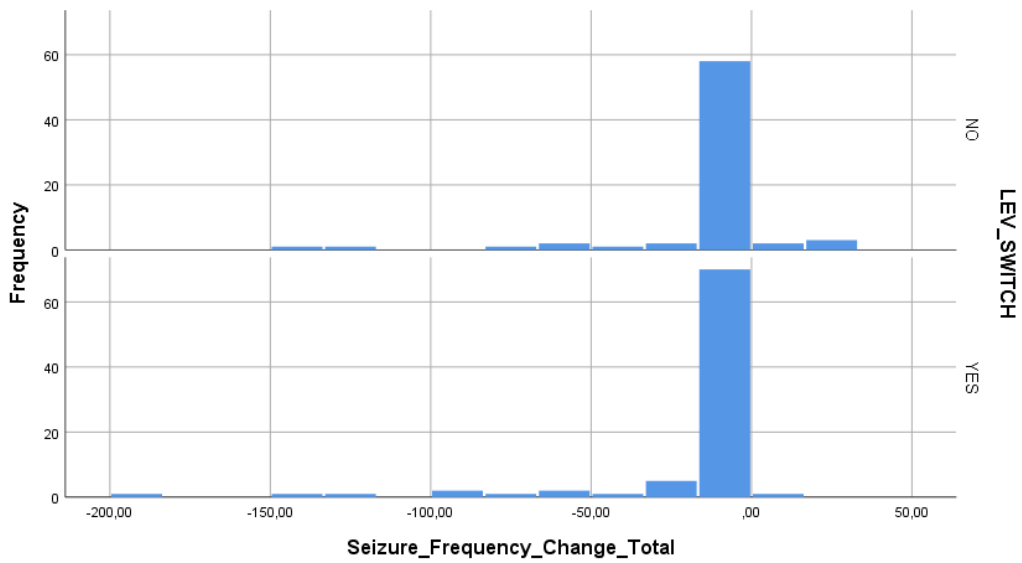
Διάγραμμα 5.1: Ιστόγραμμα της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων πριν την αγωγή με BRV



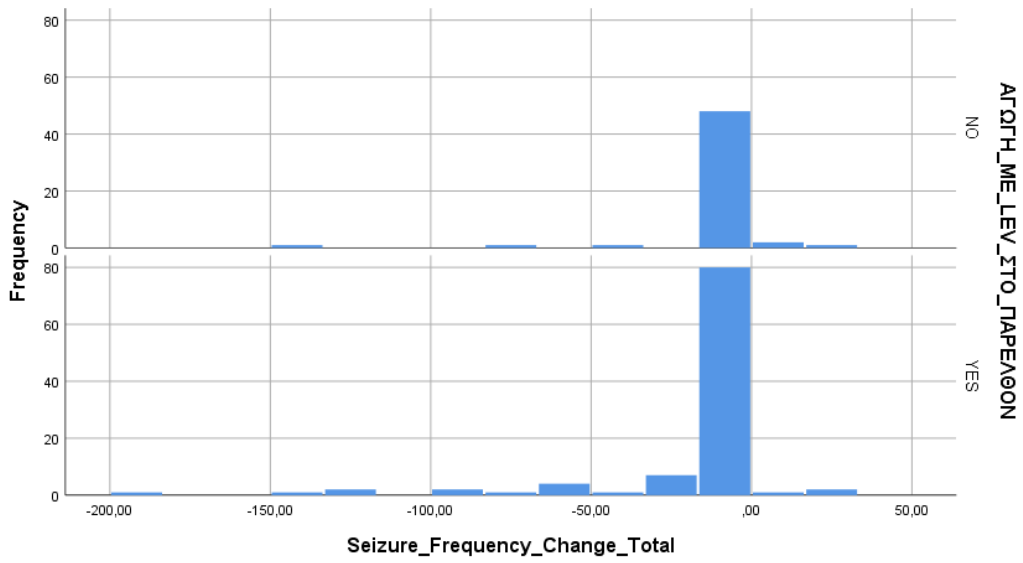
Διάγραμμα 5.2: Ιστόγραμμα της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV



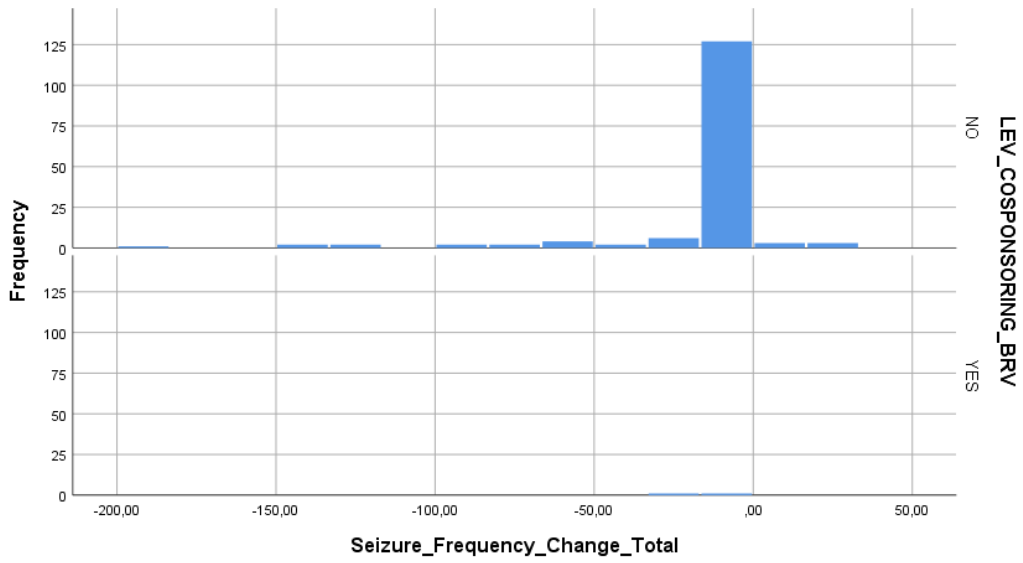
Διάγραμμα 5.3: Ιστόγραμμα της μεταβολής της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV ανα φύλο



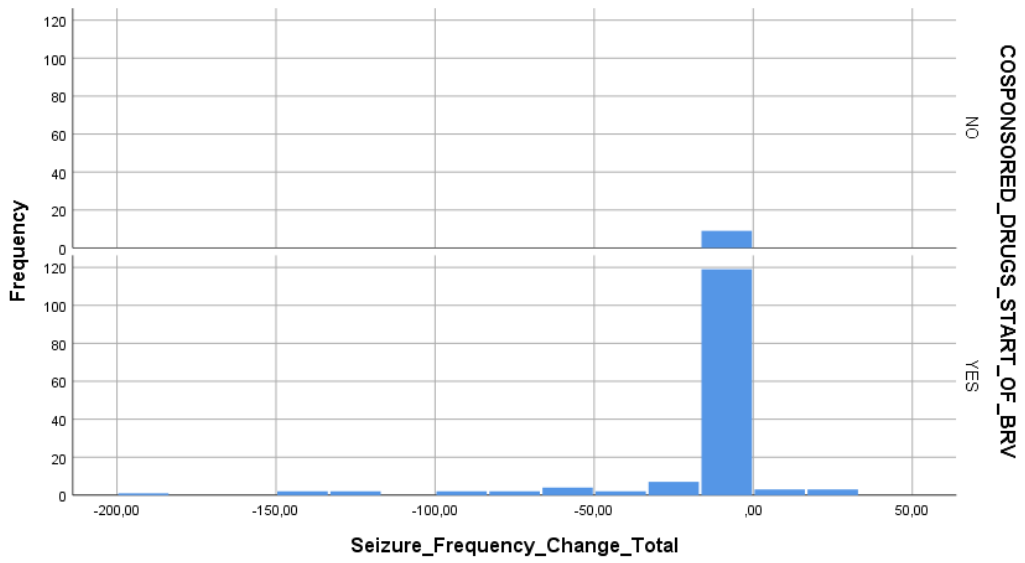
Διάγραμμα 5.4: Ιστόγραμμα της μεταβολής της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV σε σχέση με την αλλαγή από LEV σε BRV



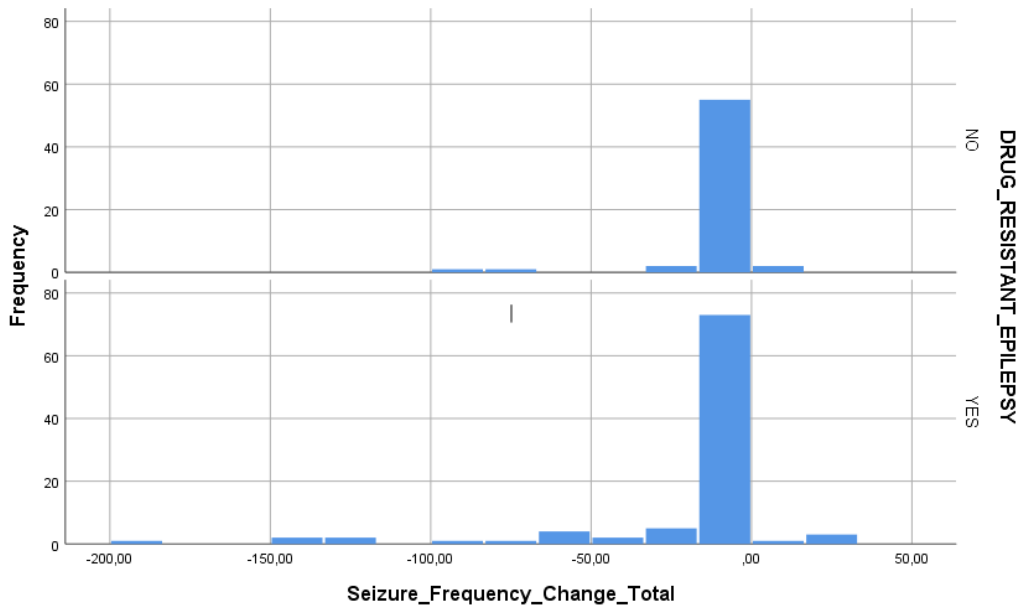
Διάγραμμα 5.5: Ιστόγραμμα της μεταβολής της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV σε σχέση με την αγωγή με LEV στο παρελθόν

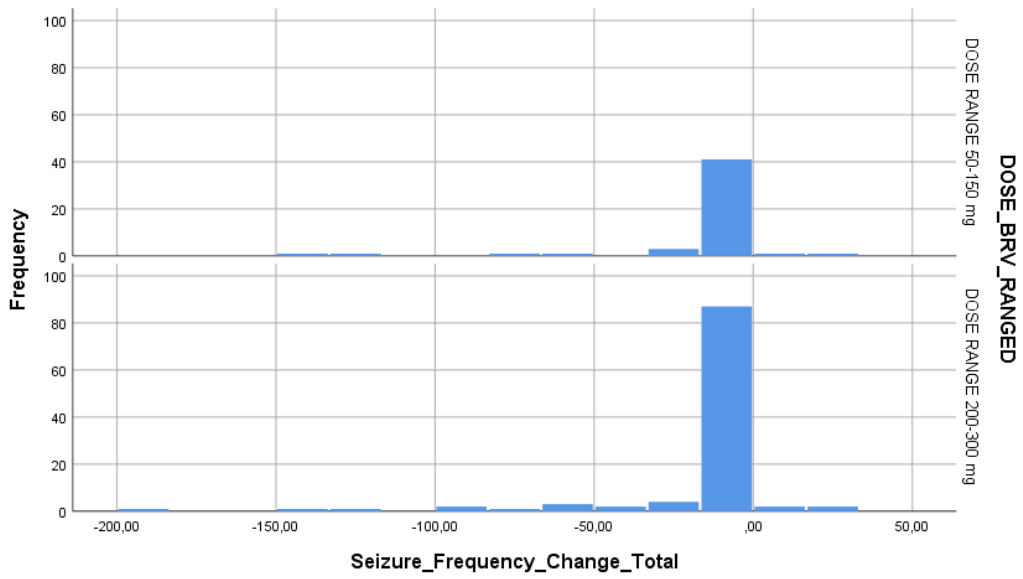


Διάγραμμα 5.6: Ιστόγραμμα της μεταβολής της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV σε σχέση με την συγχορήγηση LEV και BRV

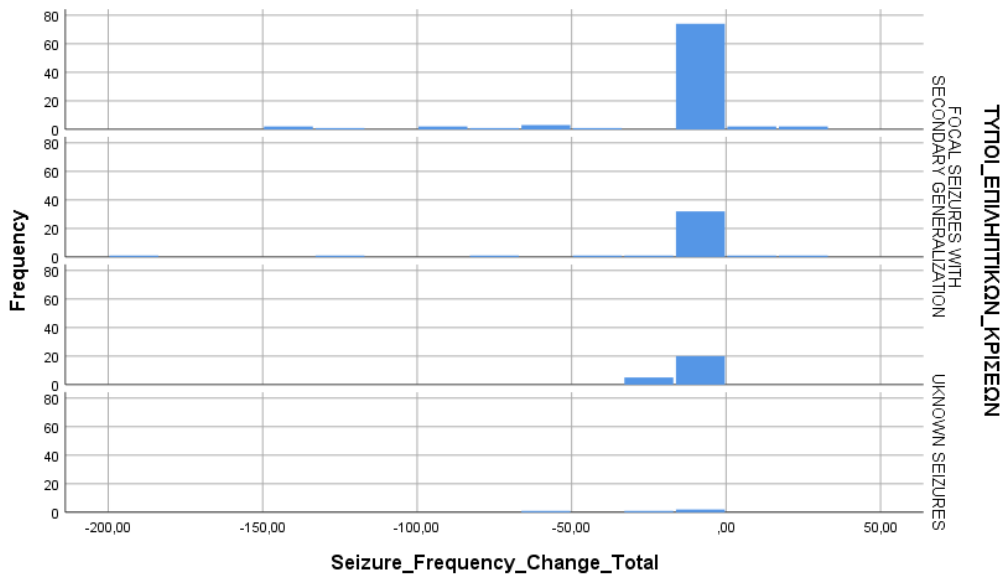


Διάγραμμα 5.7: Ιστόγραμμα της μεταβολής της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV σε σχέση με τα συγχρησιμοποιούμενα ΑΕΦ

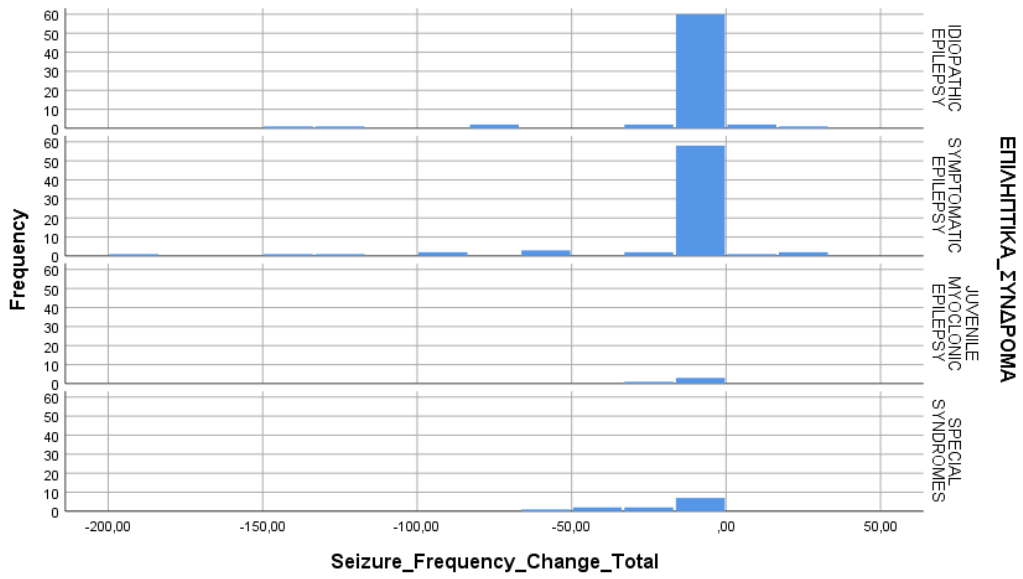




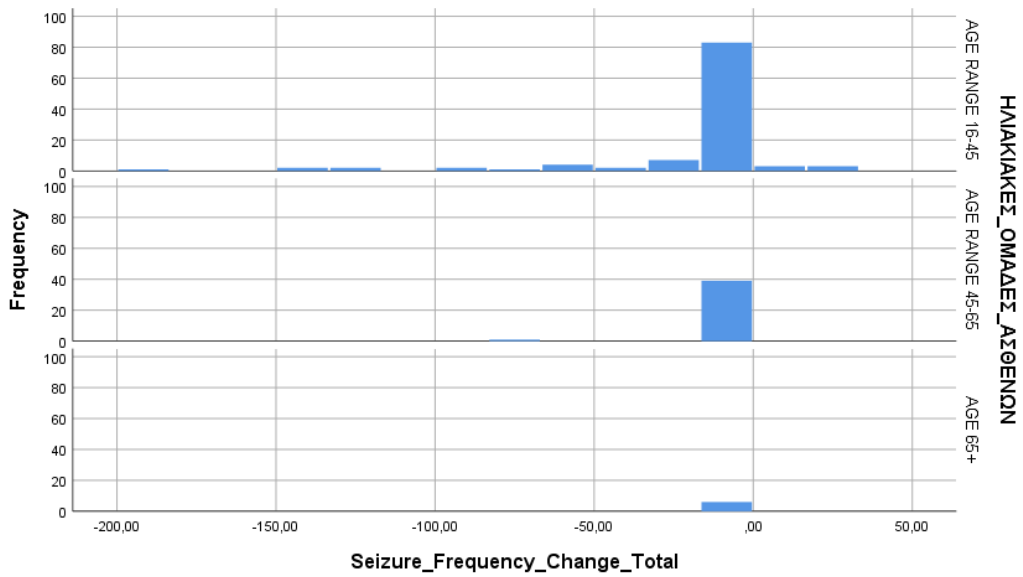
Διάγραμμα 5.9: Ιστόγραμμα της μεταβολής της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV σε σχέση με την δόση



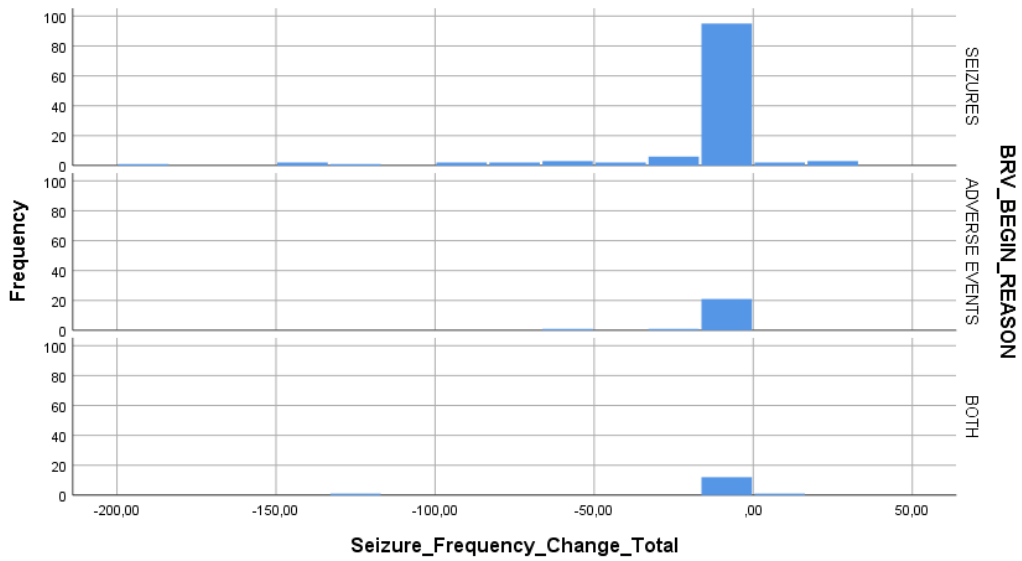
Διάγραμμα 5.10: Ιστόγραμμα της μεταβολής της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV ανα Τύπο Επιληπτικών Κρίσεων



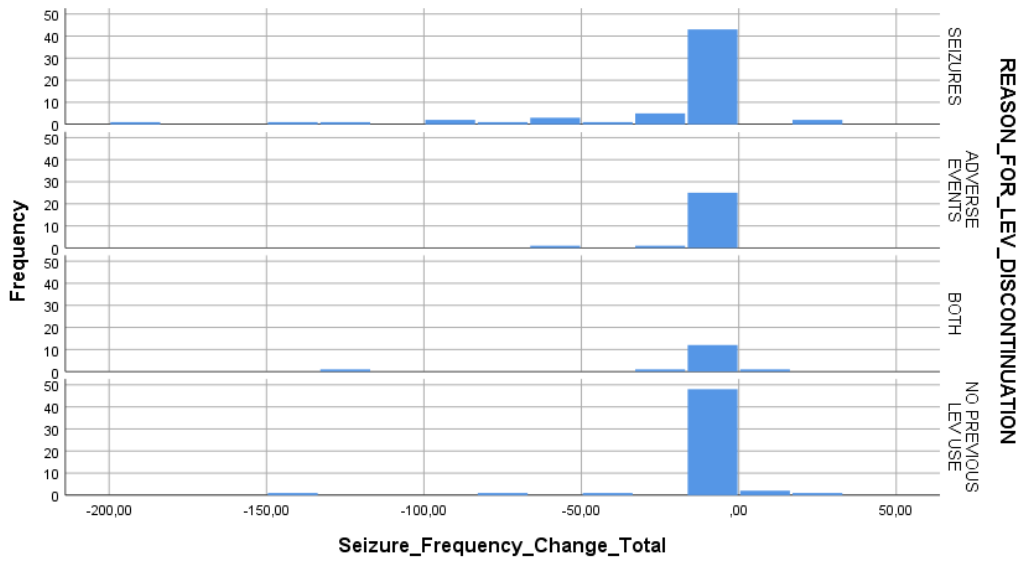
Διάγραμμα 5.11: Ιστόγραμμα της μεταβολής της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV ανα Επιληπτικών Σύνδρομα



Διάγραμμα 5.12: Ιστόγραμμα της μεταβολής της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV ανα Ηλικιακή Ομάδα



Διάγραμμα 5.13: Ιστόγραμμα της μεταβολής της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV σε σχέση με το λόγο έναρξης του BRV



Διάγραμμα 5.14: Ιστόγραμμα της μεταβολής της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων μετά την αγωγή με BRV σε σχέση με το λόγο διακοπής της LEV

Παράρτημα 3: Κώδικας Γενικευμένων Γραμμικών Μοντέλων 6^ο Κεφαλαίου

```
#kefalaio 6 - logistic regression  #significance level 5%

#Efficacy

#stepwise for model selection for efficacy

logit.m<-glm(y~.,family=binomial(link="logit"),data=df1) ; summary(logit.m)

logit.m1<-glm(y~1,family=binomial(link="logit"),data=df1) ; summary(logit.m1)

#bi-directional stepwise logistic regression

step(logit.m1,scope=list(upper=logit.m),direction="both",data=df1)

#final model stepwise efficacy

stepmodelf1<-glm(y~ Dosage + Age + ae + LEV_Switch_To_BRV
,family=binomial(link="logit"),data=df1)

summary(stepmodelf1)

#goodness of fit testing stepwise efficacy

anova(stepmodelf1) ; 1-pchisq(1.6841,1);1-pchisq(122.98,151)

#final model with attributes from chapter 5 efficacy

logit.mkf1<-glm(y~ LEV_Switch_To_BRV,family=binomial(link="logit"),data=df1)

summary(logit.mkf1)

#goodness of fit testing with attributes from chapter 5 efficacy

anova(logit.mkf1);1-pchisq(143.66,154)

#feature selection machine learning for efficacy

#variable importance with information gain for efficacy

information_gain(y~.,df1,equal=T)

#final model with information gain with efficacy

model.infg1<-glm(y~ ae + LEV_Switch_To_BRV ,family=binomial(link="logit"),data=df1)

summary(model.infg1)
```

```

#goodness of fit testing with information gain with efficacy
anova(model.infg1) ; 1-pchisq(136.54,153)

#variable importance with Boruta package for efficacy
trainData <- df1 ; attach(trainData)

boruta_output1 <- Boruta(y ~ ., data=na.omit(trainData), doTrace=0)

boruta_signif1 <- getSelectedAttributes(boruta_output1, withTentative = TRUE)
print(boruta_signif1) ; rFix1 <- TentativeRoughFix(boruta_output1)

boruta_signif1 <- getSelectedAttributes(rFix1) ; print(boruta_signif1)

imps <- attStats(rFix1)

imps2 = imps[imps$decision != 'Rejected', c('meanImp', 'decision')]
head(imps2[order(-imps2$meanImp), ]) # descending sort

#Plot variable importance
plot(boruta_output1, cex.axis=.7, las=2, xlab="", main="Variable Importance")

#final boruta model for efficacy
logit.borutaf1 <- glm(y~ae + LEV_Switch_To_BRV + Number_of_Cosponsored_Drugs
, family=binomial(link="logit"), data=df1)

summary(logit.borutaf1)

#goodness of fit testing final boruta model for efficacy
anova(logit.borutaf1); 1-pchisq(131.41,152)

#model selection for efficacy

#based on AIC
aic.df <- data.frame(stepmodel$AIC, logit.mkf1$AIC, infg1$AIC, logit.borutaf1$AIC)
names(aic.df) <- c("Stepwise", "Chapter 5", "Information Gain", "Boruta"); aic.df

#pseudoRsquared
nagelkerke(stepmodel$AIC) ; nagelkerke(logit.mkf1) ; nagelkerke(model.infg1)

nagelkerke(logit.borutaf1)

#final model for efficacy

#deviance for each model better than null

```



```

d1<-stepmodelf1$null.deviance-stepmodelf1$deviance;d1

dof1<-stepmodelf1$df.null-stepmodelf1$df.residual;dof1 ; 1-pchisq(d1,dof1)

#roc curve for the final efficacy model

pred.fit=predict(stepmodelf1,type="response")

plot.roc(y, pred.fit,legacy.axes=T,main="ROC Curve for the Efficacy Model",col.main="blue")

#auc & auc confidence interval

auc(y, pred.fit) ; ci.auc(y, pred.fit)

#youden threshold

coords(roc(y,pred.fit),"best",best.method="youden")

#closest top left threshold

coords(roc(y,pred.fit),"best",best.method="closest.topleft")

#Adverse Events

#final model stepwise safety

stepmodelf2<- glm(formula = ae ~ brv_dis + Dosage + LEV_Dosage_Before_BRV_Initiation +
LEV_Past_Use , family = binomial(link = "logit"), data = df2)

summary(stepmodelf2)

#goodness of fit stepwise safety

anova(stepmodelf2); 1-pchisq(88.539,151); 1-pchisq(3.685,1)

#final model with attributes from chapter 5 for safety

logit.mkf2<-glm(ae~ brv_dis ,family=binomial(link="logit"),data=df2)

summary(logit.mkf2)

#goodness of fit with attributes from chapter 5 for safety

anova(logit.mkf2) ; 1-pchisq(101.99,154)

#feature selection machine learning for safety

#final model with information gain for safety

model.infg3<-glm(ae~ brv_dis ,family=binomial(link="logit"),data=df2)

summary(model.infg3)

#goodness of fit with information gain for safety

anova(model.infg3);1-pchisq(101.99,154)

```

```

#final model boruta safety
logit.borutaf2<-glm(ae~ brv_dis,family=binomial(link="logit"),data=df2)
summary(logit.borutaf2)

#goodness of fit for final model boruta safety
anova(logit.borutaf2) ; 1-pchisq(101.99,154)

#model selection for safety

#based on AIC
aic.df2=data.frame(stepmodelf2$aic,logit.mkf2$aic)
names(aic.df2)<-c("Stepwise, Chapter 5/Information Gain/Boruta");aic.df2

#pseudoRsquared
nagelkerke(stepmodelf2);nagelkerke(logit.mkf2)

#final model stepmodelf2

#deviance for each model better than null
d2<-stepmodelf2$null.deviance-stepmodelf2$deviance;d2
dof2<-stepmodelf2$df.null-stepmodelf2$df.residual;dof2;1-pchisq(d2,dof2)

#roc curve for the final safety model
pred.fit1=predict(stepmodelf2,type="response")
plot.roc(ae, pred.fit1,legacy.axes=T,main="ROC Curve for the Safety Model",col.main="blue")

#auc & auc confidence interval
auc(ae, pred.fit1); ci.auc(ae, pred.fit1)

#youden threshold
coords(roc(ae,pred.fit1),"best",best.method="youden")

#closest top left threshold
coords(roc(ae,pred.fit1),"best",best.method="closest.topleft")

```

⇒ Σημείωση ο κώδικας είναι ταυτόσημος για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, επομένως για την ασφάλεια παρατίθενται μόνο τα τελικά μοντέλα για κάθε περίπτωση.

Παράρτημα 4: Αποτελέσματα τελικών μοντέλων 6^{ου} Κεφαλαίου

▪ Αποτελεσματικότητα

Τελικό Μοντέλο με την Bi-Directional Stepwise Regression

Call:

```
glm(formula = y ~ Dosage + Age + ae + LEV_Switch_To_BRV, family = binomial(link = "logit"),  
     data = df1)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.4080	0.2255	0.3965	0.6069	1.8241

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	2.109142	1.259673	1.674	0.09406 .
Dosage	-0.014711	0.005851	-2.514	0.01192 *
Age	0.042424	0.019326	2.195	0.02815 *
ae1	-1.766103	0.548835	-3.218	0.00129 **
LEV_Switch_To_BRV1	1.596826	0.491206	3.251	0.00115 **

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

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 152.74 on 155 degrees of freedom
Residual deviance: 122.98 on 151 degrees of freedom
AIC: 132.98

Number of Fisher Scoring iterations: 5

Τελικό Μοντέλο με την χρήση των σημαντικών μεταβλητών των ελέγχων συνάφειας

Call:

```
glm(formula = y ~ LEV_Switch_To_BRV, family = binomial(link = "logit"),  
     data = df1)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.1192	0.4731	0.4731	0.8374	0.8374

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	0.8675	0.2600	3.336	0.00085 ***
LEV_Switch_To_BRV1	1.2660	0.4380	2.890	0.00385 **

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

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 152.74 on 155 degrees of freedom
Residual deviance: 143.66 on 154 degrees of freedom

AIC: 147.66

Number of Fisher Scoring iterations: 4

Τελικό Μοντέλο με την χρήση του αλγορίθμου Information Gain

Call:

```
glm(formula = y ~ ae + LEV_Switch_To_BRV, family = binomial(link = "logit"),  
    data = df1)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.2178	0.4228	0.4228	0.7210	1.2215

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	1.2147	0.3047	3.986	6.72e-05 ***
ae1	-1.3178	0.4838	-2.724	0.00645 **
LEV_Switch_To_BRV1	1.1553	0.4494	2.571	0.01015 *

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

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 152.74 on 155 degrees of freedom

Residual deviance: 136.54 on 153 degrees of freedom

AIC: 142.54

Number of Fisher Scoring iterations: 4

Τελικό Μοντέλο με την χρήση του αλγορίθμου Boruta

Call:

```
glm(formula = y ~ ae + LEV_Switch_To_BRV + Number_of_Cosponsored_Drugs,  
    family = binomial(link = "logit"), data = df1)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.4226	0.3305	0.4577	0.6271	1.4087

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	1.9591	0.4676	4.189	2.8e-05 ***
ae1	-1.1349	0.5032	-2.255	0.02411 *
LEV_Switch_To_BRV1	1.2592	0.4643	2.712	0.00668 **
Number_of_Cosponsored_Drugs	-0.3383	0.1505	-2.248	0.02459 *

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

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 152.74 on 155 degrees of freedom
Residual deviance: 131.41 on 152 degrees of freedom
AIC: 139.41

Number of Fisher Scoring iterations: 5

▪ **Ασφάλεια**

Τελικό Μοντέλο με την Bi-Directional Stepwise Regression

Call:

```
glm(formula = ae ~ brv_dis + Dosage + LEV_Dosage_Before_BRV_Initiation +  
  LEV_Past_Use, family = binomial(link = "logit"), data = df2)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-1.9250	-0.5050	-0.2893	-0.1633	2.6344

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	0.2958003	0.9551954	0.310	0.75681
brv_dis1	4.8754821	1.0471275	4.656	3.22e-06 ***
Dosage	-0.0174449	0.0073402	-2.377	0.01747 *
LEV_Dosage_Before_BRV_Initiation	0.0011577	0.0004281	2.704	0.00685 **
LEV_Past_Use1	-2.2751122	1.0380481	-2.192	0.02840 *

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

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 140.575 on 155 degrees of freedom
Residual deviance: 88.539 on 151 degrees of freedom
AIC: 98.539

Number of Fisher Scoring iterations: 6

Τελικό Μοντέλο με τη χρήση των σημαντικών μεταβλητών των ελέγχων συνάφειας, του αλγορίθμου Information Gain και του αλγορίθμου Boruta

Call:

```
glm(formula = ae ~ brv_dis, family = binomial(link = "logit"),  
  data = df2)
```

Deviance Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-1.8297	-0.4415	-0.4415	-0.4415	2.1802

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-2.2792	0.2912	-7.827	4.99e-15 ***
brv_dis1	3.7456	0.7036	5.323	1.02e-07 ***

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

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 140.58 on 155 degrees of freedom

Residual deviance: 101.99 on 154 degrees of freedom

AIC: 105.99

Number of Fisher Scoring iterations: 5

Βιβλιογραφικές Αναφορές / References

Ελληνόγλωσση

Αντζουλάκος Δ. (2018). Ανάλυση Δεδομένων Με Τη Χρήση Στατιστικών Πακέτων : Σημειώσεις για το στατιστικό πακέτο R. [Σημειώσεις, ΠΜΣ Εφαρμοσμένης Στατιστικής]. Πανεπιστήμιο Πειραιώς.

Γεωργιακόσης Φ. & Τσίμπος Κ. (2010). Περιγραφική & Διερευνητική Στατιστική, Ανάλυση Δεδομένων – Τόμος Β': Δισδιάστατη Ανάλυση. Εκδόσεις Αθ. Σταμούλης. Αθήνα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων. Κλινικές Μελέτες (Παρεμβατικές και Μη Παρεμβατικές). ΕΟΦ, Ελλάδα. Διαθέσιμο: <https://www.eof.gr/web/guest/clinical>

Ευαγγελάρας Χ. (2018). Ανάλυση Δεδομένων Με Τη Χρήση Στατιστικών Πακέτων : Σημειώσεις για το SPSS V19.[Σημειώσεις, ΠΜΣ Εφαρμοσμένης Στατιστικής]. Πανεπιστήμιο Πειραιώς.

Ηλιόπουλος Γ. (2019). Γενικευμένα Γραμμικά Μοντέλα [Σημειώσεις, ΠΜΣ Εφαρμοσμένης Στατιστικής]. Πανεπιστήμιο Πειραιώς.

Ιπποκρατική Συλλογή: 90 - Περί ιερῆς νόσου §§ 1-6, 21. Ανθολόγια Αρχαίας Ελληνικής Γραμματείας.

Καραχριστιανού Σ. (1998). Νεανική Μυοκλονική Επιληψία. Διδακτορική διατριβή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ιατρική Σχολή.

Κούτρας Μ. & Ευαγγελάρας Χ. (2010). Ανάλυση Παλινδρόμησης, Θεωρία και Εφαρμογές. Εκδόσεις Αθ. Σταμούλης. Αθήνα

Μπαμπινιώτης Γ. (2009). Ετυμολογικό λεξικό της Νέας Ελληνικής Γλώσσας. Ιστορία των λέξεων.

Πολίτης Κ. (2018). Βιοστατιστική και Στατιστικές Μέθοδοι στην Επιδημιολογία [Σημειώσεις, ΠΜΣ Εφαρμοσμένης Στατιστικής]. Πανεπιστήμιο Πειραιώς.

Πολίτης Κ. (2020). Γενικευμένα Γραμμικά Μοντέλα [Σημειώσεις, ΠΜΣ Εφαρμοσμένης Στατιστικής]. Πανεπιστήμιο Πειραιώς.

Τζαβελάς Γ. (2018). Βιοστατιστική και Στατιστικές Μέθοδοι στην Επιδημιολογία [Σημειώσεις, ΠΜΣ Εφαρμοσμένης Στατιστικής]. Πανεπιστήμιο Πειραιώς.

Τζαβελάς Γ. (2019). Κλινικές Δοκιμές [Σημειώσεις, ΠΜΣ Εφαρμοσμένης Στατιστικής]. Πανεπιστήμιο Πειραιώς.

Σαχλάς Α. & Μπερσίμης Σ. (2018). Ανάλυση Ιατρικών Δεδομένων [Σημειώσεις, ΠΜΣ Εφαρμοσμένης Στατιστικής]. Πανεπιστήμιο Πειραιώς.

Στεφανάτου Μ. (2019): Κλινική μελέτη των κλινικών, απεικονιστικών και νευροφυσιολογικών χαρακτηριστικών της έσω κροταφικής επιληψίας στους ενήλικες. Διδακτορική διατριβή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή.

Τριανταφύλλου Ν.Ι. (2012). Η επιληψία και η θεραπεία της (κλινική φαρμακολογία). RAVOE. Αθήνα.

Ξενόγλωσση

Alan Agresti (2018). An Introduction to Categorical Data Analysis: Third Edition. Wiley Series in Probability and Statistics.

Alison M. (2019). Epilepsy Overview and Revised Classification. American Academy of Neurology. Continuum (Minneapolis, Minn) (2019), 25 (2): 306–321.

Allison P. (2013). What is the Best R-Squared for Logistic Regression. Statistical Horizons. Available at: <https://statisticalhorizons.com/r2logistic>

Arnold S. et al. (2018). Conversion to brivaracetam monotherapy for the treatment of patients with focal seizures: Two double-blind, randomized, multicenter, historical control, Phase III Studies. Epilepsy Research 141:73-82.

Biton V. et al. (2014). Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Epilepsia 55 (1): 57-66.

Boruta Package. Ranking and Selection Algorithm. Available at: <http://127.0.0.1:21046/library/Boruta/html/Boruta.html>

Bresnahan R. et al. (2019). Brivaracetam add-on therapy for drug-resistant epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 3. Art. No.: CD011501.

Dag H. et al. (2012). Comparison of feature selection algorithms for medical data. "2012 International Symposium on Innovations in Intelligent Systems and Applications", Trabzon, 2012, pp. 1-5, doi: 10.1109/INISTA.2012.6247011

D'Agostino R.B. et al. (2008). Wiley Encyclopedia of Clinical Trials. John Wiley & Sons, Inc.

Engel J. Jr. (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia (2001) 42 (6): 796–803.

Epilepsy. NHS [Article]. Available at: <https://www.nhs.uk/conditions/epilepsy/>

European Medicines Agency (2016). Briviact – Brivaracetam. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/briviact-italy-nubriveo>

European Medicines Agency. Clinical trials in human medicines. EMA, Europe. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines>

European Medicines Agency (2009). Keppra – Levetiracetam. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keppra>

Food and Drug Administration (2018). The Drug Development Process: Step 3: Clinical Research. FDA, U.S. Available at: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>

Fisher R.S. et al. (2014). A practical clinical definition of epilepsy. *ILAE Official Report. Epilepsia* (2014), 55 (4): 475-482.

Fisher R.S. et al. (2017). Instruction Manual for the ILAE 2017 Operational Classification of Seizure Types. *Epilepsia* (2017), 58: 531-542.

French J.A. et al. (2010). Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: A randomized, controlled trial. *Neurology* 75 (6) 519-525.

Holmes G.L. (2004). Generalized Seizures. Epilepsy Foundation. Available at: <https://www.epilepsy.com/living-epilepsy/epilepsy-and/professional-health-care-providers/about-epilepsy-seizures-0>

Hung M. et al. (2017). Interpretation of correlations in clinical research. *Postgrad Med.* 129 (8): 902-906.

Information_gain [FSelectorRcpp]. Entropy based Filters Available at: http://127.0.0.1:21046/library/FSelectorRcpp/html/information_gain.html

Karimollah H.T. (2013). Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian Journal of Internal Medicine* 4 (2): 627-635.

Kiriakopoulos E. (2017). Focal Onset Aware Seizures. Epilepsy Foundation. Available at: <https://www.epilepsy.com/learn/types-seizures/focal-onset-aware-seizures-aka-simple-partial-seizures>

Klein P. et al (2015). A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia* 56 (12): 1890-1898.

Kotsopoulos I.A.W. et al. (2002). Systematic Review and Meta-analysis of Incidence Studies of Epilepsy and Unprovoked Seizures. *Epilepsia* (2002) 43 (11): 1402-1409.

Kwan P. et al. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 51 (6): 1069-1077.

Kwan P. et al. (2014). Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: Results of a Phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia* 55 (1): 38-46.

Levetiracetam. Epilepsy Foundation. Available at: <https://www.epilepsy.com/medications/levetiracetam/advanced>

Liu G. et al. (2017). Epilepsy: Treatment Options. *American Family Physician* (2017) 96 (2): 87-96 [Vol 96 Num. 2].

Magiorkinis E. et al. (2014). Highlights in the history of Epilepsy The last 200 years.

Menzler K. et al. (2019). First clinical postmarketing experiences in the treatment of epilepsies with brivaracetam: a retrospective observational multicenter study. *BMJ Open* 2019;9:e030746.

Miot H.A. (2018). Correlation analysis in clinical and experimental studies. *Jornal Vascular Brasileiro* 17 (4): 275-279.

Nachar N. (2008). The Mann-Whitney U: A Test for Assessing Whether Two Independent Samples Come from the Same Distribution. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology* Vol 4 (1): 13-20.

National Institute of Neurological Disorders. The Epilepsies and Seizures: Hope Through Research. National Institutes of Health. NIH Publication No 15-156 2015

Oster J.M. (2018). Brivaracetam: a newly approved medication for epilepsy. *Future Neurol.* 14 (3).

Ostertagova E. et al. (2014). Methodology and Application of the Kruskal-Wallis Test. *Applied Mechanics and Materials* Vol. 611 pp 115-120.

Prabhakaran S. (2018). Feature Selection – Ten Effective Techniques with Examples [Article]. Available at: <https://www.machinelearningplus.com/machine-learning/feature-selection/>

pROC Package. Receiver Operating Characteristic Curves in R. Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/pROC/pROC.pdf>

Ruiz-Gimenez J. et al. (2017). Briviact-Life: A Retrospective Analysis of Brivaracetam in a Real-World Setting. Working Toward a World Without Epilepsy. American Epilepsy Society.

Ryvlin P. et al. (2014). Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 55 (1): 47-56.

Sander J.W. (2014). Epileptic Seizures. *Encyclopedia of the Neurological Science* (Second Edition). Academic Press. ScienceDirect . Pages 155-157.

Schachter S. et al. (2013). Warning Signs of Seizures. Epilepsy Foundation. Available at: <https://www.epilepsy.com/learn/managing-your-epilepsy/understanding-seizures-and-emergencies/warning-signs-seizures>

Schachter S. et al. (2013). What causes Epilepsy and Seizures. Epilepsy Foundation. Available at: <https://www.epilepsy.com/learn/about-epilepsy-basics/what-causes-epilepsy-and-seizures>

Senf P. et al. (2013). Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: Seizure outcome and predictors. *American Academy of Neurology*.

Singer H.S et al. (2010). *Movement Disorders in Childhood*. 11- Myoclonus. W.B. Saunders. ScienceDirect. Pages 110-128

Steinhoff B.J. & Staack A.M. (2019). Levetiracetam and Brivaracetam: a review of evidence from clinical trials and clinical experience. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* Vol. 12: 1-23.

Steinig I. et al. (2017). Postmarketing experience with brivaracetam in the treatment of epilepsies: A multicenter cohort study from Germany. *Epilepsia* 58 (7): 1208-1216.

Spoelhof B. et al. (2015). Side Effects of Drug Annual, Volume 37. Chapter 7: Antiepileptics [page:85]. Elsevier B.V.

Theochari E. et al. (2019). Brivaracetam in adults with drug-resistant epilepsy and psychiatric comorbidities. *Epilepsy & Behavior* 90: 129-131.

Torgo L. (2010). *Data Mining with R: Learning with case studies*. Chapman & Hall/CRC Data Mining and Knowledge Discovery Series.

Van Paesschen W. et al. (2013). Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: A phase IIb, randomized, controlled trial. *Epilepsia* 54 (1): 89-97.

Villanueva V. et al. (2018). BRIVA – LIFE – A multicenter retrospective study of the long-term use of brivaracetam in clinical practice. *Wiley Online Library – Acta Neurol Scand*. 139:360-368.

WebMD. Types of Seizures [Article]. Available at: <https://www.webmd.com/epilepsy/types-of-seizures-their-symptoms#1>

World Health Organization- Epilepsy. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>

World Health Organization Epilepsy Atlas: Epilepsy: The disorder. World Health Organization. (2005)

World Health Organization - Epilepsy: A public health imperative. World Health Organization. (2019)

World Health Organization. Clinical Trials. World Health Organization. Available at: https://www.who.int/health-topics/clinical-trials/#tab=tab_1

Yates S.L. et al (2015). An open-label, prospective, exploratory study of patients with epilepsy, switching from Levetiracetam to Brivaracetam. *Epilepsy and Behavior* 52: 165-168.

Zahnert F. et al (2018). Brivaracetam in the Treatment of Patients with Epilepsy – First Clinical Experiences. *Frontiers in Neurology*. Article 38: Vol 9.

Zou H.K. et al. (2007). Receiver-Operating Characteristic Analysis for Evaluating Diagnostic Tests and Predictive Models. *Circulation* Vol. 115 Issue 5: 654-657

Ηλεκτρονικές Πηγές

1. www.ilae.org
2. www.who.int
3. www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
4. www.epilepsy.com
5. www.nih.gov
6. www.ibe-epilepsy.org
7. www.neurology.org
8. www.fda.gov
9. www.ema.europa.eu
10. www.eof.gr
11. www.towardsdatascience.com
12. www.onlinelibrary.wiley.com
13. www.stackoverflow.com
14. www.r-bloggers.com