

Decisions and strategies in drug treatment of epilepsy

Citation for published version (APA):

Smeets, R. P. A. M. (1996). *Decisions and strategies in drug treatment of epilepsy*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19961129rs>

Document status and date:

Published: 01/01/1996

DOI:

[10.26481/dis.19961129rs](https://doi.org/10.26481/dis.19961129rs)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Given the ageing of the population and the expected growth in the number of patients with multiple problems, an increase can be expected in the amount of information that has to be processed when dealing with an individual patient. Simultaneously there is a pressure to practice medicine in a cost-effective way. The clinician who wants to do the best for his patient must try to maximise the expected utility of his actions. The expectations of patients with respect to the capabilities of medicine complicate this process as conflicts may arise between the requests of individual patients and societal needs. Physicians need tools to assist them in mastering the growing amount of increasingly more complex medical knowledge to assure optimal care. Information technology may assist the physician with clinical decision making in daily practice to achieve best medical practice. Also in the domain of epilepsy – a disorder of the brain which manifests itself through brief usually unprovoked stereotypical disturbances of behaviour, emotion, motor function or sensation – supporting the doctor by a *'computer fed by a team of specialists'* was considered as an option to improve patient management.

In this thesis the development of a computerised model of the expert knowledge used for prescribing anti-epileptic drugs is described. It was studied whether such a model can provide advice of a good quality. The advice concerns:

1. the initiation of anti-epileptic drug treatment after the diagnosis has been established and
2. the adjustment of the drug treatment after assessment of its effectiveness.

8.1 The domain of epilepsy

In chapter 2 a review of the literature with respect to diagnosis and treatment of epilepsy is presented. Problems discussed are related to:

- the definition of epilepsy which can be considered as a framework rather than a fixed set of criteria for diagnostic interpretation of symptoms.
- the presence of different approaches for deciding on drug treatment.
- the disagreement on therapeutic ranges of drugs and the usage of plasma drug levels.
- the psychological and social consequences of the long-term character of the treatment procedures.

Although guidelines with respect to diagnosis and treatment of epilepsy are available the actual context for their application is usually missing. Guidelines to enhance the decision making process of the physician in managing a specific patient could therefore be of value.

8.2 Building a model of expertise

The KADS structured approach for knowledge based systems development was used. Two inference models describing the initiation and the monitoring of the treatment in patients with epilepsy were developed (Chapter 3).

At the time we used KADS two main problems were encountered:

- KADS orientation towards the analysis of the cognitive process instead of the implementation of a model of expertise.
- the lack of support for the evaluation of the quality of the models.

Over the years the orientation of KADS has shifted from the analysis of cognitive processes towards a more pragmatic approach for implementation of models. Some work on metrication has also taken place. This work, however, is mainly directed towards project management. Little has been done with respect to the evaluation of models. Integrating KADS with an evaluation methodology could enhance user acceptance of a decision support system.

8.3 Reference development

The evaluation of computerised models is a difficult but essential part of the development of a decision support system. Several methodologies have been proposed in the literature. Most methodologies consider *validation* of a decision support system as the most important part of the evaluation process. The assessment of the correctness of the output of the system is the main issue in this phase. An important problem in the evaluation of decision support systems is the development of a reference for assessment of the system's advice. As described in chapter 2 an objectively correct treatment for an individual patient is not available. This means that a reference for evaluating the advice of the system had to be developed by a group of neurologists.

Reference for the initiation of treatment

For the initiation of the treatment sixty paper cases were constructed describing the clinical presentation of a patient's first two or three visits (Chapter 4). For each case three neurologists were asked to provide a prescription. By means of a two step Delphi-like approach addressing the diagnosis and the prescribed drug, the variability in prescribing could be reduced as far as the drug was concerned. The feedback round on the daily dose was less successful in reducing the variance in dosage.

Two reference sets were developed, a diagnostic reference set for the assessment of the prescribed drug and a treatment reference set for the assessment of the daily dose.

Because a treatment not equal to that provided by the majority may still be considered an acceptable treatment, the acceptability of the prescriptions was assessed by two independent neurologists after the Delphi round.

The variability among the neurologists made it difficult to obtain a set of cases for which the neurologists agreed about the diagnosis as well as about the treatment. Therefore a consensus

meeting was organised to obtain more objective decision criteria. For the cases of the diagnostic reference set a consensus reference treatment was obtained on the basis of the guidelines defined in the meeting. The consensus meeting led to a better agreement among the neurologists with respect to the use of phenytoin.

Reference for the follow-up of treatment

The assessment of the advice in a first follow-up contact also required the use of a majority decision of a group of neurologists as no objective standard existed. Two reference sets were obtained (Chapter 6). A clinical reference consisted of cases about which the majority of the neurologists agreed. A second reference consisted of cases about which a majority decision of both the neurologists and the system could be obtained.

In addition to this more global approach we identified case characteristics, using machine learning techniques, which the neurologists may have used when deciding about the adjustment of the treatment.

8.4 Evaluation of the initiation of the treatment

Comparing the system's advice for cases in the diagnostic reference set with the prescriptions of the neurologist showed that the system prescribed an anti-epileptic drug in accordance with the reference as least as often as an individual neurologist (Chapter 5).

The system prescribed a daily dose in accordance to the reference for sodium-valproate. For carbamazepine the system predominantly prescribed a dose lower than the neurologists did. A difference in treatment approach apparently existed. While the neurologists adhered more to a 'middle of the target' approach the system prescribed according to the 'minimal therapy' principle which means that initially a low dose is used which is increased if seizures do not remit.

The acceptability analysis showed little difference in overall acceptability between the prescriptions of the system and the neurologists. The system received a lower number of judgements indicating a poor acceptability than the individual neurologists. On the other hand the number of prescriptions for which a good acceptability was observed was lower than those of most of the neurologists. The system suggested more often an acceptable drug than most of the neurologists. If the acceptance of the suggested prescription of the system was judged low this was mainly due to a too low daily dose.

This evaluation of the system's advice for the reference cases and the assessment of the acceptability provided an indication of the performance of the system but the variability in prescribing among the neurologists did not enable us to make a firm statement about the system's correctness. To reduce the variability a consensus meeting was organised. It appeared that the daily dose initially prescribed by the neurologists was rather high.

The system as well as the group of neurologists for sodium-valproate mainly prescribed a daily dose in accordance with the consensus guidelines. For carbamazepine the system prescribed less often a daily dose in accordance with the consensus guidelines than the group of neurologists.

Except for one of the neurologists who prescribed according to the consensus in more than half of the cases, the system suggested an equal or higher number of prescriptions (drug and daily dose) according to the consensus than the other neurologists did.

8.5 Evaluation of the follow-up of the treatment

To assess whether the system takes adequate decisions during monitoring the drug treatment, the global treatment decisions of the system were compared with the decisions of the five neurologists.

The system reached a moderate agreement on the treatment decision – as expressed with the κ -statistic – with three of the individual neurologists on the treatment decision. Only twice a pair of neurologists showed a moderate agreement, while the other combinations of two neurologists had a lower level of agreement. This shows that the system agreed better with each individual neurologist than any of the neurologist with their colleagues.

Comparing the agreement between the system and a group of four neurologists with that of an individual neurologist with the same four neurologists showed that the system reached a fair agreement, while each of the individual neurologists moderately agreed with their four colleagues.

A clinical reference was developed, based on the treatment decisions of the majority of the five neurologists. For 219 out of 265 cases such a majority decision could be obtained. The system reached a correctness comparable to that of the individual neurologist on this set of cases. This reference was positively biased towards the neurologists, as they contributed to the definition of the reference treatment decision while the system did not. Including the system's treatment decision in the reference creation process led to a subset of 189 cases in which a majority decision could be obtained. Within this subset the system reached a higher correctness than the neurologists. The analysis of the set of 76 cases for which no reference treatment could be obtained showed that the system suggested fewer treatment decisions different from the decisions taken by any of the neurologists, than each of the individual neurologists did.

Case characteristics may be expected to be important for reaching specific treatment decisions. To obtain insight in the decision making process of the group of neurologists a decision tree was constructed with the help of machine learning techniques. The tree consists of branches which describe a path in theory leading to one specific treatment. Each path may use different case characteristics. An end-node presents the number of cases for each different treatment that fulfil the criteria belonging to the specific branch.

An assessment of the criteria for adjustment of the therapy showed that for six branches the end-nodes contained cases of predominantly one treatment. These criteria were taken as guidelines for follow-up of the treatment. The system uses the same treatment decisions for cases described by each of these guidelines.

8.6 General conclusion

The question whether a computerised model based on expert knowledge can provide quality advice on anti-epileptic drug treatment can be answered in the affirmative. Comparing the system with the diagnostic reference and the consensus reference showed that it provides a correct advice for initiating anti-epileptic drug treatment. Poor acceptability of an advice could be attributed to a low dose. This part of the knowledge base can easily be corrected.

Also for the adjustment of the initiated treatment the system proposed treatment decisions which were in good agreement with those of the individual neurologists as well as with those

of a group of neurologists. Because of the detected inter-individual differences it is advisable to further develop the system (including a user-friendly user interface) and install it for testing in a neurologist's office to analyse reasons for deviations from the system's advice. When the knowledge base is maintained over time the system's advice can be used as a second opinion or for educational purposes.

Samenvatting

Door de stijgende leeftijd van de bevolking en de verwachte groei van het aantal patiënten met meer dan één gezondheidsprobleem, kan men een toename verwachten van de hoeveelheid informatie die verwerkt moet worden bij het behandelen van een individuele patient. Gelijkijdig wordt er druk uitgeoefend om zo kosten-effectief mogelijk te werken in de gezondheidszorg. De clinicus die het beste voor zijn patient wil bereiken moet trachten de verwachte opbrengst van zijn activiteiten te maximaliseren. De verwachtingen van patienten ten aanzien van de mogelijkheden van de geneeskunde bemoeilijken dit proces doordat er conflicten kunnen optreden tussen wensen van de individuele patient en het maatschappelijke belang. Artsen hebben behoefte aan methoden die helpen bij het verwerken van de groeiende hoeveelheid van steeds complexere medische kennis om optimale zorg te waarborgen. Informatietechnologie kan de arts bij zijn dagelijkse klinische besluitvorming helpen optimale zorg te verlenen. Ook op het gebied van epilepsie - een aandoening van de hersenen welke zich manifesteert door korte, meestal niet geprovoceerde stereotypische verstoringen van gedrag, emotie, motoriek of gevoel - werd ondersteuning van de arts door 'een computer gevoed door een team van specialisten' gezien als mogelijkheid om het beleid met betrekking tot de patient te verbeteren.

In dit proefschrift wordt de ontwikkeling van een geautomatiseerd model van de kennis van een expert met betrekking tot het voorschrijven van anti-epileptische medicatie beschreven. Er werd onderzocht of een dergelijk model een kwalitatief goed advies kan geven. Dit advies betreft:

1. het starten van de behandeling met anti-epileptica nadat de diagnose gesteld is en
2. de aanpassing van de medicamenteuze behandeling na beoordeling van de effectiviteit.

Epilepsie

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht van de literatuur met betrekking tot diagnostiek en behandeling van epilepsie gepresenteerd. Verschillende problemen worden besproken:

- de definitie van epilepsie, die eerder beschouwd kan worden als een raamwerk in plaats van een vastgestelde set van criteria voor diagnostische interpretatie van symptomen
- de verschillende benaderingen met betrekking tot beslissingen over de medicamenteuze behandeling
- het verschil in mening betreffende de therapeutische range van de medicamenten en het gebruik van plasmaspiegels bij de instelling en bewaking van de therapie
- de psychische en sociale consequenties van het lange termijn karakter van de behandelingsprocedure.

Ofschoon richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van epilepsie beschikbaar zijn, ontbreekt hierin meestal de context voor de toepassing ervan. Ondersteuning van het besluitvormingsproces van de arts middels uitgebreidere richtlijnen betreffende de behandeling van de specifieke patient kunnen van waarde zijn.

Het bouwen van een kennismodel

KADS, een gestructureerde benadering voor de ontwikkeling van kennissystemen, werd gebruikt om de kennis over de behandeling van epilepsie te modelleren. Twee inferentie modellen - een voor de initiatie en een voor het bewaken van de medicamenteuze behandeling van patienten met epilepsie - werden ontwikkeld.

Bij het gebruik van KADS werden twee belangrijke problemen geconstateerd:

- de gerichtheid van KADS op het analyseren van het cognitieve proces in plaats van op de implementatie van een kennismodel.
- het ontbreken van ondersteuning voor het evalueren van de kwaliteit van de modellen.

Door de jaren heen is de nadruk van KADS op de analyse van cognitieve processen steeds meer verschoven in de richting van een meer pragmatische benadering voor implementatie van modellen. Verschillende metriecken zijn ontwikkeld. Dit werk was voornamelijk gericht op projectmanagement. Met betrekking tot de evaluatie van modellen heeft weinig onderzoek plaatsgevonden. Integratie van KADS met een evaluatiemethode kan de acceptatie van een besluitvormingondersteunend systeem door de gebruiker verbeteren.

Ontwikkeling van referentie sets

De evaluatie van een implementatie van een kennismodel is een moeilijk maar essentieel onderdeel van de ontwikkeling van een besluitvormingondersteunend systeem. Verschillende methoden zijn beschreven in de literatuur. De meeste methoden beschouwen *validatie* van het besluitvormingondersteunend systeem als het belangrijkste onderdeel van het evaluatieproces. De beoordeling van de correctheid van de output van het systeem is hierbij het belangrijkste onderwerp. Voor de evaluatie van een besluitvormingondersteunend systeem is de ontwikkeling van een referentie, waarmee het advies van het systeem kan worden beoordeeld, belangrijk. Zoals beschreven in hoofdstuk 2 zijn er geen objectieve criteria voor correcte behandeling van een individuele patient beschikbaar. Dit betekent dat een referentie voor de evaluatie van het systeem ontwikkeld moet worden door een groep van op dit gebied deskundige neurologen.

Referentie voor het initiëren van de behandeling

Voor het initiëren van de behandeling werden zestig papieren casus ontwikkeld, die elk een klinische presentatie van de eerste twee of drie poliklinische bezoeken van de patient beschrijven (hoofdstuk 4). Voor elk van deze casus werden drie neurologen verzocht een recept te schrijven. Met behulp van een twee stappen Delphi-achtige benadering, die zowel de diagnose als het voorgeschreven medicament betrof, kon de variabiliteit in voorschrijven van het soort medicament worden beperkt. De feedbackronde voor de dagelijkse dosering was minder succesvol in het reduceren van de variabiliteit.

Twee referentie sets werden ontwikkeld, een diagnostiek referentie set voor de beoordeling van het voorgeschreven medicament en een therapeutische referentie set die gebruikt werd voor de beoordeling van de dagelijkse dosering.

Omdat een behandeling die niet in overeenstemming is met die voorgeschreven door de meerderheid nog steeds acceptabel kan zijn, werd na de Delphi ronde de aanvaardbaarheid van de recepten beoordeeld door twee onafhankelijke neurologen.

De variabiliteit onder de neurologen maakte het moeilijk een set van casus te verkrijgen met volledige overeenstemming op zowel de diagnose als de behandeling. Daarom werd een consensus bijeenkomst georganiseerd om een objectief criterium te verkrijgen. Voor de casus uit de diagnostiek referentie set werd een consensus referentie behandeling opgesteld op basis van de richtlijnen van de consensus bijeenkomst. De consensus bijeenkomst leidde tot een betere overeenstemming onder de neurologen met betrekking tot het gebruik van met name phenytoïne.

Referentie voor de follow-up van de behandeling

Voor de beoordeling van het advies in een eerste follow-up contact moest een meerderheidsbeslissing van een groep van neurologen gebruikt worden aangezien hiervoor geen objectieve standaard bestaat. Twee referentie sets werden verkregen (hoofdstuk 6). Een klinische referentie set bestaande uit casus waarbij de meerderheid van de neurologen het eens was en een tweede referentie set bestaand uit casus waarbij een meerderheidsbeslissing verkregen werd op basis van zowel de uitspraken van de neurologen en de adviezen van het systeem. Verder identificeerden we karakteristieken van de casus, middels machinaal leren, die de neurologen gebruikt kunnen hebben bij het beslissen over het aanpassen van de behandeling.

Evaluatie van de initiatie van de behandeling

Een vergelijking van de adviezen van het systeem, voor de casus uit de diagnostiek referentie set, met de recepten van de neurologen toonde aan dat het systeem ten minste net zo vaak als een individuele neuroloog anti-epileptica voorschrijft in overeenstemming met de referentie (hoofdstuk 5).

Het systeem adviseert voor natrium-valproaat een dagelijkse dosering in overeenstemming met de referentie. Voor carbamazepine suggereert het systeem voornamelijk een lagere dosering dan de neurologen. Klaarblijkelijk bestond er een verschil in benadering bij de behandeling. Terwijl de neurologen meer aansluiten bij een 'middle of the target' aanpak, adviseerde het systeem meer volgens het 'minimale therapie' principe, hetgeen betekent dat bij aanvang een lage dosering van het medicament wordt geadviseerd die verhoogd wordt indien de toevallen niet afnemen.

De analyse van de aanvaardbaarheid van de medicamenteuze adviezen toonde op globaal niveau weinig verschil in acceptatie tussen de recepten van het systeem en die van de neurologen. Het systeem had een kleiner aantal oordelen met een lage graad van acceptatie dan de individuele neurologen. Echter het aantal recepten met een hoge acceptatie was lager dan dat van de meeste neurologen. Het systeem adviseerde vaker een acceptabel medicament dan de meeste neurologen. Indien de acceptatiegraad van het door het systeem geadviseerde recept laag was werd dit meestal veroorzaakt door een te lage dagelijkse dosering.

De evaluatie van de adviezen van het systeem voor de referentie casus en de beoordeling van de aanvaardbaarheid gaven een indruk van de prestatie van het systeem. De variabiliteit onder de neurologen maakte het echter moeilijk een harde uitspraak te doen over de correctheid van het systeem. Om de variabiliteit te verminderen werd een consensus bijeenkomst gehouden. Hierbij kwam naar voren dat de dagelijkse dosering die initieel door de neurologen werd voorgeschreven, vrij hoog was.

Zowel het systeem als de groep van neurologen schreven voor natrium-valproaat meestal een dagelijkse dosering voor in overeenstemming met de consensus richtlijn. Voor carbamazepine adviseerde het systeem minder vaak een dagelijkse dosering in overeenstemming met de consensus richtlijnen dan de groep neurologen.

Het systeem suggereerde een gelijk of hoger aantal recepten (medicament en dagelijkse dosering) in overeenstemming met de consensus dan vrijwel alle neurologen. Slechts een neuroloog schreef in meer dan de helft van de casus een recept in overeenstemming met de consensus voor en was hierbij beter dan het systeem.

Evaluatie van de follow-up van de behandeling

Om te beoordelen of het systeem adequate beslissingen neemt tijdens het bewaken van de medicamenteuze behandeling, werden de globale beslissingen betreffende de behandeling zoals voorgeschreven door het systeem vergeleken met de beslissingen van de vijf neurologen.

Het systeem bereikte een matige overeenstemming met betrekking tot het behandelingsbesluit - uitgedrukt in de κ -waarde - met drie van de individuele neurologen. Slechts twee paren van neurologen hadden een matige overeenstemming; de overige combinaties van twee neurologen hadden een lagere graad van overeenstemming. Het systeem stemde dus betere overeen met elk van de individuele neurologen dan elk van de neurologen met zijn collega's.

De vergelijking van de overeenstemming tussen het systeem en een groep van vier neurologen met de overeenstemming tussen een individuele neuroloog en dezelfde groep van vier neurologen, wees uit dat het systeem een vrij goede overeenstemming bereikte, terwijl elk van de individuele neurologen matig overeenstemde met zijn vier collega's.

Een klinische referentie werd ontwikkeld, gebaseerd op de behandelingsbesluiten van de meerderheid van de vijf neurologen. Voor 219 van de 265 casus kon een dergelijke meerderheidsbeslissing verkregen worden. Op deze set van casus bereikte het systeem een correctheid vergelijkbaar met die van de individuele neuroloog. Deze referentie heeft echter een bias ten gunste van de neurologen doordat deze laatsten bijdragen aan de definitie van de referentie voor de behandeling, terwijl het systeem dit niet deed. Door het advies van het systeem te betrekken bij de definitie van de referentie behandeling werd voor een subset van 189 casus een meerderheidsoordeel verkregen. Binnen deze subset van casus bereikte het systeem een betere correctheid dan de neurologen. De analyse van de 76 casus waarbij geen referentie verkregen kon worden, toonde aan dat het systeem minder vaak dan elk van de individuele neurologen een behandelingsbesluit adviseerde dat door geen van de neurologen was voorgesteld.

Karakteristieken van een casus kunnen belangrijk zijn voor het bereiken van specifieke behandelingsbesluiten. Om meer inzicht te krijgen in het besluitvormingsproces van de groep van neurologen werd een beslisboom geconstrueerd met behulp van machinaal leren. De boom bestaat uit paden die elk leiden tot een eindknoop waaraan in principe één specifieke behandeling toegewezen kan worden. Elk pad gebruikt verschillende karakteristieken van een casus. Een eindknoop geeft het aantal casus weer voor elk van de verschillende behandelingsbesluiten, dat aan de criteria voldoet behorende bij het specifieke pad, dat naar deze eindknoop leidt.

Een analyse van de criteria voor aanpassing van de therapie toonde aan dat bij zes paden de eindknoten casus bevatten met voornamelijk één behandelingsbesluit. Deze criteria werden gebruikt als richtlijnen voor de follow-up van de behandeling. Voor elk van deze richtlijnen adviseert het systeem dezelfde behandelingsbesluiten als de groep neurologen.

Algemene conclusies

De vraag of een geautomatiseerd model gebaseerd op kennis van een expert een kwalitatief goed advies voor de medicamenteuze behandeling van epilepsie kan geven kan bevestigend beantwoord worden. Een vergelijking van de adviezen met de diagnostiek referentie en de consensus referentie toonde aan dat het systeem een correct advies geeft voor het initiëren van de behandeling met anti-epileptica. Een lage graad van aanvaardbaarheid van een advies kon worden toegeschreven aan een (te) lage dagelijkse dosering. Dit deel van het kennisbestand kan gemakkelijk aangepast worden.

Ook voor de aanpassing van de geïnitieerde behandeling stelde het systeem behandelingsbesluiten voor die een goede overeenstemming hadden met zowel de individuele neurologen als groepen van neurologen.

Vanwege de waargenomen inter-individuele verschillen is het raadzaam het systeem verder te ontwikkelen (inclusief een gebruikersvriendelijke interface) en het voor verdere tests te installeren in een neurologische polikliniek, om zo de redenen voor het niet volgen van het advies van het systeem te kunnen analyseren. Als het kennisbestand van het systeem onderhouden wordt, kan het gebruikt worden voor een second opinion, of voor onderwijsdoeleinden.