

Monte Carlo simulatie

In MW\Pharm versie 3.30 is een Monte Carlo simulatie-module toegevoegd. Met behulp van deze Monte Carlo procedure kan onder meer de betrouwbaarheid van de berekeningen van KinPop worden gecontroleerd.

Principe:

Uitgaande van de gegevens van een bepaalde patiënt en bijbehorend geneesmiddel, worden een aantal patiënten 'gemaakt', d.w.z. voor iedere patiënt de individuele farmacokinetische parameters door een Monte Carlo techniek willekeurig 'getrokken' uit de populatie zoals gedefinieerd door de populatieparameters in het geneesmiddelscherm, met bijbehorende standaarddeviaties, statistische verdeling (normaal of log-normaal) en (eventuele) correlaties. Iedere patiënt krijgt vervolgens dezelfde medicatie-historie. Bij elke gemeten concentratie wordt voor iedere individuele patiënt de 'echte' plasmaconcentratie berekend m.b.v. de 'echte', individuele farmacokinetische parameters. Aan deze berekende 'echte' concentratie wordt nu een analysefout ('ruis') toegevoegd, die door een Monte Carlo techniek willekeurig 'getrokken' uit de analysefout zoals gedefinieerd in het geneesmiddelscherm. De berekende concentraties worden opgeslagen in een bestand.

De zo gemaakte 'patiënten' kunnen nu op de normale wijze worden geanalyseerd via KinPop. De uitkomst kan nu worden vergeleken met de 'werkelijke' waarden van de populatieparameters en hun standaarddeviaties, verdeling en correlaties. In de werkelijke situatie, met 'echte' patiënten-gegevens, is dit niet mogelijk omdat de 'werkelijke' waarden niet bekend zijn. Daarom kan men zich in die situatie ook geen oordeel vormen omtrent de juistheid en nauwkeurigheid van de verkregen populatiegegevens. Dit kan met Monte Carlo simulatie wel, zodat deze methode bij uitstek geschikt is om de juistheid en nauwkeurigheid van de populatie-analyse vast te stellen.

Om een Monte Carlo procedure uit te voeren, moeten de volgende stappen worden uitgevoerd:

a) Maken van een Monte Carlo data-set

- kies een patiënt (of voer de patiënt-gegevens in), hoofdmenu <1>;
- kies hierbij een geneesmiddel (of voer een nieuw geneesmiddel in, en sla deze op);
- zorg er voor dat bij het geneesmiddel de juiste **populatieparameters en standaarddeviaties**, de **standaarddeviatie van de bepaling**, en de **statistische verdeling** van populatieparameters en assay-error (normaal of log-normaal) worden ingevoerd (en opgeslagen);
- vul het onregelmatig geneesmiddelscherm (hoofdmenu <5>) in (doseringsschema en gemeten plasmaspiegels);
- sla de patiënt via keuze <1>) in het hoofdmenu (als een ander geneesmiddel is gekozen of als de medicatie-historie is gewijzigd);
- ga naar onregelmatig geneesmiddelscherm, en (<5> en tweemaal <F10>);
- geef desgewenst d.m.v. spatiebalk in rechterkolom aan dat voor alle patiënten

dezelfde parameterwaarde moet worden gebruikt ('vast' i.p.v. 'variabel');

- kies nu <F4> 'maak Monte Carlo simulatie';
- geef een naam voor de te maken data-file;
- geef het aantal data sets (hiermee is het mogelijk om een aantal Monte Carlo simulaties achter elkaar uit te voeren);
- geef het aantal patiënten (voor een 'typische' populatie-analyse bijv. 20 tot 50; om de nauwkeurigheid van de procedures te testen is een veel groter aantal nodig);
- bij simulaties met een grote spreiding in parameters en een grote (normaal-verdeelde) analysefout kan de Monte Carlo simulatie plasmaconcentraties lager dan 0 geven; deze waarden worden automatisch op 0 gesteld. In de fitprocedure worden plasmaconcentraties gelijk aan 0 echter niet bij de berekening betrokken. Om zeer lage concentraties wel bij de berekening te betrekken kan hier een andere waarde worden ingevuld; alle gesimuleerde concentraties beneden die waarde krijgen dan automatisch deze waarde.

De data-set wordt nu automatisch gemaakt en opgeslagen, in twee typen files:

- xxxxx.MCD bevat de berekende patiënt-data;
bij meer dan 1 dataset: xxxxx001.MCD, xxxxx002.MCD, etcetera.
- xxxxx.SEL bevat de patiënt-selectie (in dit geval slecht 1 patiënt!);
bij meer dan 1 dataset wordt maar 1 xxxxx.SEL file gemaakt.

Formaat van xxxxx.MCD bestand (gegevens op een regel gescheiden door een spatie):

regel 1 : gesimuleerde plasmaconcentraties (met analysefout), 'echte' concentraties (zonder analysefout), 'echte' individuele farmacokinetische parameters (willekeurig getrokken) van patiënt 1;

regel 2: idem voor patiënt 2;

etcetera.

NB: In de KinPop procedure worden alleen de gesimuleerde plasmaconcentraties (met analysefout) gebruikt. De 'echte' gegevens worden uiteraard niet gebruikt omdat deze gegevens in de werkelijke situatie, met 'echte' patiënten-gegevens, niet bekend zijn).

Voor een nadere analyse kunnen de gegevens uit de gemaakte data-set worden bekeken, door deze bijv. in te lezen in een spreadsheet (formaat ASCII, spaties als 'delimiters').

b) Uitvoeren van populatie-analyse van de Monte Carlo data-set

Dit gaat op dezelfde manier als de analyse van een normale patiënten-populatie m.b.v. KinPop. De onder a) gemaakte patiënt-selectie (met slechts 1 patiënt; het programma 'weet' dat het een Monte Carlo data-set betreft) kan worden opgevraagd, en de procedure wordt op de normale manier gestart.

Het aantal patiënten kan worden gekozen (default en maximum het aantal patiënten dat bij het maken is gekozen); hierdoor kan bijv. ook een deel van de populatie worden geanalyseerd.

Wanneer meerdere datasets tegelijk zijn gemaakt, kunnen deze sets automatisch

achter elkaar worden uitgevoerd zonder interactie met de gebruiker. De resultaten worden dan opgeslagen in een bestand xxxxxxxx.MCP ('xxxxxxx' is de gekozen naam van het bestand).

Formaat van xxxxxxxx.MCP bestand (gegevens op een regel gescheiden door een spatie):

regel 1 : populatiewaarden, populatie-standaarddeviaties, correlatiecoëfficiënten (lower triangle van correlatiematrix), totale log-likelihood, aantal cycles, van set 1;

regel 2: idem voor set 2;

etcetera.

Deze set kan bijv. in een spreadsheet verder worden geanalyseerd. Een prototype hiervoor kan worden gevonden in MwPharm_MC_Analysis.xls (zie onder).

c) Interpretatie

De verkregen populatie-parameters, en hun standaarddeviaties en correlaties, en assay error (indien gefit; alleen in versie 3.50) kunnen nu worden vergeleken met de werkelijke waarden; d.w.z. de parameters die gebruikt zijn bij het maken van de Monte Carlo data-set.

Gebruiksaanwijzing voor MwPharm_MC_Analysis.xls

- 1) Wanneer het aantal geanalyseerde sets 100 is, en het aantal variabele parameters 2, dan is het spreadsheet 'kant en klaar'. Wanneer dit niet het geval is, zie toelichting aan het eind.
- 2) Vul op het tabblad Data de velden met gele achtergrondkleur in.
B1-B3 dienen alleen ter identificatie.
B5 is het aantal sets dat geanalyseerd is (het aantal gemaakte sets kan groter zijn).
B6 is het aantal variabele parameters tijdens het fitten.
B9-C9 zijn de namen van de variabelen (in volgorde van MW\Pharm).
F9 is de naam van de correlatie(s) tussen variabelen (bij twee variabelen dus beide variabelen).
B10-C10 populatiewaarden gebruikt bij de Monte Carlo simulatie
D10-E10 standaarddeviaties, idem
F10 correlatie(s), idem (meestal 0)
G10 waarde voor assay error (coefficient van concentratie)
- 3) Open het bestand xxxxxxxx.MCP (zie boven; staat in de MwPharm map; zoek op 'Alle bestanden') in Excel.
- 4) Kies in de Wizard nu openen als Datatype 'Delimited' (Nederlands: 'Gescheiden'), en daarna als Delimiter 'Space' (Spatie). De data worden nu als tabel ingelezen.
- 5) Selecteer nu het datablok B1 tot K100, en kopieer dit via Ctrl-C (of Edit-Copy).

- 6) Plaats cursor op veld A36, en plak het datablok via Ctrl-V (of Edit-Paste).
- 7) Open het bestand xxxxxxxx.MCT op dezelfde wijze, en plak dit in het tabblad Data op veld A156 (rijnummer gewijzigd als er geen 100 data sets zijn; zie onder).
- 8) Ga naar de top van het spreadsheet. De gemiddelden van de datasets is hier weergegeven, evenals (in velden met achtergrond blauw) de 'Mean Error' of Bias (in %) en de 'Root Mean Squared Error' (RMSE, in %). Mean Error en RMSE van correlaties zijn niet in % weergegeven.

Mean Error is een maat voor de systematische afwijking (bias) in de berekende populatiewaarden.

RMSE is een maat voor de 'karakteristieke fout' in een individuele dataset, en is dus ook een maat voor de standaardfout (Standard Error, SE) in een 'echte' dataset die dezelfde studieopzet heeft en op dezelfde wijze is geanalyseerd.

Op de overige tabbladen worden grafieken getoond van

- correlaties tussen berekende populatieparameters en tussen 'echte' populatiewaarden van de afzonderlijke sets
- correlatie tussen berekende en 'echte' populatieparameters (gemiddelden en standaarddeviaties).

Aanpassing als aantal variabele parameters niet gelijk aan 2 is:

- 1) Vul in B6 het juiste aantal in.
- 2) Plaats de cursor in kolom D, en voeg het gewenste aantal kolommen in (Invoegen, Kolom).
- 3) Kopieer de gehele kolom C (rij 1-500) naar de nieuw ingevoegde kolommen.
- 4) Plaats de cursor in de kolom 'correlaties' (oorspronkelijk kolom F), en voeg het gewenste aantal kolommen in.
- 5) Kopieer de gehele kolom links van de cursor (standaarddeviatie V1; oorspronkelijk kolom E) naar de nieuw ingevoegde kolommen.
- 6) Plaats de cursor in de kolom 'sd1' (oorspronkelijk kolom G), en voeg het benodigde aantal kolommen voor de correlaties in. Het totaal aantal correlaties bij P variabele parameters is $P*(P-1)/2$ (dus 1 voor 2 parameters, 3 voor 3 parameters, 6 voor 4 parameters etc).
- 7) Kopieer de gehele kolom links van de cursor (correlaties; oorspronkelijk kolom F) naar de nieuw ingevoegde kolommen.

8) Vul op rij 9 en 10 de juiste parameternamen en waarden in.

Aanpassing als aantal sets niet gelijk aan 100 is:

- 1) Vul in B5 het juiste aantal in.
- 2) Voeg in het blok A36-J135 (of breder als er meer parameter zijn; zie boven) een aantal rijen tussen, of verwijder een aantal rijen, zodanig dat het totaal aantal rijen gelijk is aan het aantal sets. De rijen moeten hiertoe TUSSEN de bestaande rijen gevoegd worden. Er hoeft verder niets ingevuld te worden.
- 3) Doe hetzelfde voor de blokken A156-J255, A276-J275 en A396-J495 (de rijen zijn natuurlijk inmiddels opgeschoven; het is dus het eenvoudigst bij het laatste blok te beginnen).
- 4) Kopieer in de blokken A276-J275 en A396-J495 (oorspronkelijke nummering) een regel naar de ingevoegde lege regels (indien het aantal sets groter is dan 100).