

Korte beschrijving van de 'optimal sampling module' in MW\Pharm 3.58

Handleiding

In het 'fitscherf' van de medicatiehistorie is nu een functie onder F5 toegevoegd (F4 = maken van Monte Carlo data voor KinPop). Dan verschijnt een menu voor het maken van Monte Carlo data voor de optimal sampling. Je kunt als tijdschema de medicatiehistorie gebruiken of gelijke tijdsintervallen met te kiezen duur (default: 1 uur), en een starttijd (default: laatste dosering in de historie) en duur van de totale sampling periode (default: doseerinterval, of 24 uur), en het aantal te genereren 'patienten'. De medicatiehistorie wordt dus als 'template' gebruikt voor het maken van de Monte Carlo data (net als voor KinPop met F4).

Na het maken van de data kom je in het rekenmenu. Dan kun je kiezen wat je wilt optimaliseren (nu alleen AUC), hoe (methode regressie-analyse, trapeziumregel, Bayesian), aantal meetpunten (default is 1 tot 4), e.d. Na het starten van de berekening worden steeds de beste 4 (instelbaar) tijdschema's op het scherm getoond, eerst voor 1 meetpunt, daarna 2 meetpunten, etc. De tijdschema's worden op volgorde van RMSE (root mean squared error van voorspelde AUC, als fractie) weergegeven. Naast RMSE worden ook bias en correlatiecoëfficiënt weergegeven.

RMSE

RMSE is als criterium voor 'optimaal' gekozen omdat dit een maat is voor de onnauwkeurigheid van een geschatte AUC in een individuele patient. RMSE wordt zowel door de bias als de standaarddeviatie van de geschatte AUC bepaald.

Bias

De bias in de geschatte AUC is eigenlijk niet relevant, omdat de bias impliciet in RMSE zit. Het is immers niet van belang om de gemiddelde patient, maar de individuele patient zo goed mogelijk te behandelen.

Correlatiecoëfficiënt (r)

De correlatiecoëfficiënt van de regressie-analyse tussen voorspelde AUC en werkelijke AUC wordt vaak gebruikt als maat voor de juistheid van de voorspelling, en is daarom toegevoegd. In werkelijkheid is r helemaal geen goede maat hiervoor. Dit komt vooral omdat r zeer gevoelig is voor 'extreme waarden', zoals hieronder bij regressie-analyse vermeldt.

Search mode

Er zijn twee algorithmen om de beste tijdpunten te vinden:

- Systematic (robust): Hierbij worden alle combinaties van tijdpunten onderzocht. Daardoor neemt de rekentijd bij toenemend aantal meetpunten exponentieel toe, maar de uitkomst is wel gegarandeerd het optimale schema voor de sampling tijden die bij het maken van de data zijn opgegeven.
- Sequential (fast): Voor 1 meetpunt als boven. Voor 2 meetpunten worden de 'optimale tijden' (zoals op het scherm getoond) een voor een gecombineerd met alle andere tijdstippen. Minder waarschijnlijke tijdschema's worden zo overgeslagen; het gaat dus sneller (vooral bij toenemend aantal punten) maar het 'optimale' schema kan worden gemist.

Bayesian analyse

Hierbij wordt voor elke gesimuleerde patient een Bayesian analyse uitgevoerd, en wordt uit de gevonden parameterset de AUC berekend uit Dose/CL (Dose.F/CL in geval van extravasculaire dosering).

Dit komt overeen met de methode zoals beschreven door Cremers et al (Nephrol Dial Transplant. 2003;18(6):1201-8), maar dan met Monte Carlo data in plaats patientengegevens.

De methode duurt aanmerkelijk langer dan de andere methoden, maar de uitkomsten zijn vaak beter (d.w.z. lagere RMSE). Het gebruik van deze methode impliceert uiteraard dat de AUC van de patienten waarbij het tijdschema wordt toegepast, ook door Bayesian analyse wordt berekend (dus weer uit Dose/CL of Dose.F/CL na het uitvoeren van de Bayesian analyse).

Regressie-analyse

Bij regressieanalyse worden ook de coëfficiënten weergegeven als:

$$AUC = P_0 + P_1 * C_1 + P_2 * C_2 + \dots$$

waarin P_1 de coëfficiënt van concentratie op punt 1 is, etc. P_0 is het intercept dat naar keuze wel of niet ($P_0=0$) berekend kan worden.

Het is natuurlijk te verwachten dat de uitkomsten bij meer patienten (10.000) nauwkeuriger en stabiel zijn dan bij een kleiner aantal (bijv. 100 of 1000). Dat blijkt echter niet altijd zo te zijn. Vooral bij het gebruik van 'regressie-analyse met intercept' (defaultinstelling in versie 3.57, niet in 3.58) kunnen 'vreemde uitkomsten' worden verkregen. In een voorbeeld werden bij 100 patienten wel redelijke uitkomsten verkregen, met wel wat spreiding (100 is ook wel weinig); bij 1000 leek de uitkomst goed, maar bij 10.000 patienten waren de uitkomsten duidelijk anders, en helemaal niet meer stabiel.

Dit blijkt het gevolg van 'extreme waarden' (parameterwaarden en/of concentraties) die verstoring werken op de regressie-analyse. Het is bekend dat regressie-analyse niet erg robuust is (lineaire regressie gaat altijd netjes door een punt dat op de X-as ver weg ligt t.o.v. de overige punten, en de lijn wordt dus heel sterk door zo'n punt bepaald). En hoe meer patienten er worden gebruikt, hoe extremer de extremen zijn.

Het uitvoeren van de regressie-analyse met intercept levert soms tamelijk vreemde uitkomsten op. In de literatuur wordt dit vaak wel gedaan, maar de ervaring leert dat dit onbetrouwbaar is. Het is bovendien theoretisch vreemd dat bij $C_1 = 0$ de AUC niet nul is. Bovendien kan P_0 ook negatief worden, en dat is ook raar. Het uitvoeren van regressie-analyse zonder intercept lost niet alle problemen op, maar het wordt wel beter.

Een ander probleem met regressie-analyse: om sommige gevallen worden een van de coëfficiënten negatief. Dat is natuurlijk vreemd, en ook weer een gevolg van de gevoeligheid van regressie-analyse voor extreme waarden.

Trapeziumregel

Principe: De AUC van iedere gesimuleerde patient wordt geschat op basis van de gekozen meetpunten met de trapeziumregel. In het geval van 1 punt is dit het oppervlak van de driehoek beschreven door het meetpunt en bijbehorende tijd, en als basis het begin- en eindpunt van het gekozen interval (logischerwijze en als default het doseerinterval) met als concentratie 0 (is immers niet bekend). Dat levert natuurlijk een onnauwkeurige schatting op. Dit kan gecorrigeerd worden: voor alle patienten wordt ook de werkelijke AUC berekend uit $F \cdot \text{Dose} / (\tau \cdot \text{CL})$. Uit

vergelijking van de trapezium-AUC en werkelijke AUC wordt een gemiddelde correctiefactor berekend, op het scherm getoond als $F(AUC)$. De 'predicted AUC' van elke patient wordt nu berekend door de trapezium-AUC te vermenigvuldigen met $F(AUC)$. Uit vergelijking van de 'predicted AUC' van elke patient met de werkelijke AUC van elke patient volgen dan de RMSE, bias en r . Er is ook nog een optie 'bias correction' ingebouwd, waarbij de correctiefactor zo wordt berekend dat de bias precies 0 is. De 'bias correction' maakt meestal weinig verschil, en de RMSE wordt iets groter.

De Trapezium-methode blijkt robuuster dan de regressie-analyse, terwijl (als regressie-analyse 'goed gaat') de RMSE ongeveer hetzelfde is.

Sum van concentraties

Deze methode werkt ongeveer als de Trapezium-methode. De AUC-schatting is hier eenvoudig de som van alle concentraties. Via de factor $F(AUC)$ (die hier veel meer van 1 zal afwijken dan bij de Trapezium-methode) kan de werkelijke AUC worden geschat. De waarde van deze methode in vergelijking met de andere zal door ervaring moeten worden vastgesteld.

(Log-)normaal-verdeling van populatie-parameters

Bij een normaalverdeling met een vrij grote standaarddeviatie kunnen extreem kleine waarden, en zelfs flink negatieve waarden van parameters optreden. Bij de Monte Carlo simulatie worden waarden kleiner dan 1% (vast in gebouwd) van de populatiewaarde automatisch gezet op 1% van de populatiewaarde, want zulke kleine waarden zijn niet realistisch en negatieve waarden kunnen natuurlijk echt vreemde effecten opleveren (en runtime errors). Maar zelfs 1% is nog wel erg klein, en kan leiden tot 100-voudige concentraties!

Bij een lognormaal-verdeling zullen deze extreme waarden niet zo vaak voorkomen. Bijv. bij een gemiddelde van 1 en een sd van 0.5 zal ongeveer 1 op miljoen van de schattingen een waarde van 0.03 of kleiner hebben; bij een normaalverdeling is dat ongeveer 1 op de 40. De grotere kans op grote waarden bij een lognormaal-verdeling is minder dramatisch.

Dit geldt ook voor Monte Carlo simulatie en analyse in KinPop.

Conclusie: gebruik Monte Carlo simulaties altijd met lognormaal-verdeling (wijzigen in Geneesmiddelscherm, na <PgDn> helemaal onderaan).

Vergelijking 'Monte Carlo simulaties' en 'optimal sampling theory'

Het gegeven dat een Monte Carlo simulatie steeds een ander resultaat oplevert is een nadeel van deze procedure. Monte Carlo simulaties worden echter zeer veel gebruikt, ook bij allerhande fitprocedures, en een zekere spreiding van uitkomsten wordt daarbij altijd geaccepteerd.

Een theoretische benadering via 'optimal sampling theory' (D-optimality of een variant daarvan) heeft als bezwaar dat (althans voor zover mij bekend) hiermee alleen de optimale sampling tijden voor een bepaalde set modelparameters kan worden berekend. In werkelijkheid heeft elke parameter een zekere interindividuele spreiding (met mogelijk ook correlaties tussen parameters), zodat voor elke individuele patient het optimale schema anders zal zijn. In de praktijk moet natuurlijk voor elke patient hetzelfde schema worden genomen (omdat de werkelijke parameters niet bekend zijn, en natuurlijk ook om praktische redenen), en dit optimale schema voor een individuele patient is niet hetzelfde als het optimale schema voor de 'gemiddelde' patient.

Beperking van "optimal sampling"

De 'optimal sampling' procedure heeft als 'target' het zo nauwkeurig mogelijk schatten van de AUC volgens de gekozen methode (regressie-analyse, Bayesian fitting etc) van een individuele patient (gebaseerd op het gebruikte populatiemodel, assay error pattern en doseerschema). Hieruit volgt:

- Het is niet het 'optimal sampling' schema voor het schatten van andere parameters dan de AUC, en dus ook CL (=Dose/AUC; in geval van extravasculaire toediening CL/F). Omdat bijvoorbeeld het verdelingsvolume geen invloed heeft op de AUC, zal het tijdschema niet geschikt zijn om V te bepalen. Als AUC ook echt de 'target' is, is dat natuurlijk geen probleem (integendeel, want dat is dan beter dan D-optimality van de hele parameterset). Er ligt nog een mooi terrein braak om andere 'targets' in te bouwen (zoals bijvoorbeeld D-optimality of een variant daarvan), bijvoorbeeld topdal-spiegels.
- Het is niet het 'optimal sampling' schema voor het maken van een populatiemodel; d.w.z. als je het tijdschema toepast op N patienten, kun je de gegevens van die N patienten wellicht gebruiken voor het maken (of aanpassen, versie 3.56!) van een populatiemodel, maar het is niet het optimale tijdschema hiervoor. Het is wel te verwachten dat hiermee de klaring goed kan worden geschat omdat het schema is gebaseerd op optimale schatting van AUC, maar 'optimaal' is het niet.