

Vergleich von 2 Fehlermodellen für die Kinetik von Terbogrel (BIBV 308) in gesunden Probanden

Gerhard Nehmiz¹, Paul Tanswell²

¹*Medizinische Dienste / Biometrie*

²*Pharmakokinetik und Metabolismus*

Boehringer Ingelheim Pharma KG, Biberach/R.

Bei der Untersuchung von zeitabhängigen Plasma-Konzentrationen kann es sinnvoll sein, nicht nur einen multiplikativen Restfehler, sondern auch noch einen (von der Messmethode selbst stammenden) additiven Restfehler zu berücksichtigen. Wir untersuchen an Beispieldaten, ob die Annahme eines kombinierten Fehlers die Modellanpassung relevant verbessert.

Als Beispiel werden zeitabhängige Plasmakonzentrations-Daten nach einmaliger 30-min-Infusion von Terbogrel (BIBV 308), einer antithrombotisch wirkenden Substanz, untersucht [3]. Beide Modelle, mit multiplikativem und mit kombiniertem Fehler, werden sowohl durch deterministisch-numerische Maximum-Likelihood-Schätzung (NONMEM [1]) als auch durch Gibbs-Sampling mit pseudo-uninformativer a-priori-Verteilung (PKBugs [2]) angepasst.

Zunächst zeigt sich, dass PKBugs bei dem allgemeinen kombinierten Modell, mit zu schätzendem (variablem) additivem Fehler, versagt und dass daher nur das eingeschränkte kombinierte Modell, mit vorgegebenem festen Wert für den additiven Fehler, mit PKBugs untersucht werden kann. NONMEM findet auch bei dem allgemeinen kombinierten Modell plausible Schätzwerte für alle Parameter.

Alle Modellanpassungen werden graphisch überprüft. Beim multiplikativen Modell ist die Anpassung mit PKBugs wesentlich besser als mit NONMEM. Sie wird durch den zusätzlichen (festen) additiven Fehlerterm nicht mehr relevant, wenn überhaupt, verbessert. Mit NONMEM lässt sich eine wesentliche Verbesserung der Anpassung erreichen durch die Hinzunahme des (variablen) additiven Fehlers. Die Anpassung ist in diesem Fall etwa gleich gut wie die für das multiplikative Modell alleine mit PKBugs.

Literatur:

1. Narjes H, Guth B et al. 2003 (in Vorbereitung).
2. Boeckmann AJ, Sheiner LB, Beal SL. "NONMEM Users Guide - Part V: Introductory Guide". San Francisco: University of California, NONMEM Project Group 1994.
3. Lunn DJ. PKBugs: an efficient interface for population PK/PD within WinBUGS. http://www.med.ic.ac.uk/divisions/60/pkbugs_web/main.html 1999.