UPPSALA
UNIVERSITET

Utveckling och implementering av en individuell PKPD-uppgift

Jörgen Bengtsson, Avd f Farmakokinetik och Läkemedelsterapi, 2015.05.25

Innehållsförteckning

Sammanfattning (abstract) 3
Projektbeskrivning 3
Introduktion 3
Bakgrund 3
Syfte 3
Upplägg 4
Projektgrupp 4
Genomförande och metod 4
Resultat 5
Utvärdering av projektet 6
Reflektion och sammanfattande diskussioner 7
Slutsatser och framåtblick 7
Rapportering 7
Appendix med figurer 8

Sammanfattning (abstract)

Vi har utvecklat en web-baserad plattform som bygger på en matematisk modell och som genererar ett unikt läkemedel till varje student, vars parametrar och egenskaper skall undersökas. Uppgiften, som är indelad i 5 delmoment, kopplar till såväl läkemedelsutveckling som läkemedelsanvändning. För att komma vidare i uppgiften måste studenterna rapportera tillfredställande beräkningar (vilka rättas automatiskt) samt skriva en personlig reflektion som beskriver vad de lärt sig i respektive steg. För att göra uppgiften mer verklighetsanpassad, och för att få koppling till andra ämnesområden, har vi lagt in begränsningar i modellen. Studenterna får sparsamt med instruktioner vilket leder till att deras nyfikenhet blir drivande för hur man utför läkemedelsstudier och beräknar relevanta parametrar. Eftersom alla studenter får unika substanser finns inga cirkulerande lösningar från tidigare terminer och handledning kan ske på en övergripande nivå. Ett slutseminarium har utformats så att studenterna får sammanfatta sina resultat skriftligt, vilka sedan diskuteras muntligt. Vi har visat att det är möjligt att, med befinliga resurser införa ett individuellt examinierande moment med en utökad skriftlig och muntlig redovisning som kopplar tydligt till kursmålen.

Projektbeskrivning

Introduktion

Ämnet farmakokinetik handlar om vad kroppen gör med läkemedel, dvs hur det tas upp, fördelas och elimineras. Förståelse för ämnet kräver kunskap i, och förmåga att integrera matematik, fysiologi och kemi. På grundkursen i farmakokinetik på apotekar- och receptarieprogrammen finns ett obligatoriskt moment där detta tränas.

Bakgrund

Vi har identifierat tre huvudproblem med den tidigare uppgiften; 1) trots att instruktionerna har blivit tydligare och mer specifika fokuserar studenterna mer på beräkningsverktyget än på konceptuell förståelse, 2) uppgiften har använts många terminer och gamla lösningar cirkulerar mellan studenterna och 3) studenterna examineras i par och risk föreligger att vissa studenter inte tar sitt ansvar för kunskapsinhämtning.

Syfte

Syftet var att utveckla en web-baserad och modellbaserad plattform som genererar ett unikt läkemedel till varje student. Studentens uppgift blir sedan att följa läkemedelsutvecklings- och läkemedelsanvändnings-processen i en verklighetsbaserad miljö och beräkna de parametrar som efterfrågas samt kontinuerligt reflektera över sin inlärning.

Upplägg

Uppgiften har utformats på det sätt att när studenten skapar sitt konto (se appendix, Fig 1), skapas ett unikt läkemedel vars parametrar och egenskaper studenten skall undersöka. Uppgiften är indelad i 5 delmoment, och studenterna kommer att arbeta med uppgiften och förbereda sig inför slutseminariet under 4 av kursens 5 veckor. Studenterna kommer att få sparsamt med skriftliga instruktioner om hur de skall gå tillväga för att lösa uppgiften. Detta möjliggör att studenterna tar ett större ansvar för inlärningen och de teoretiska föreläsningarna blir starkt kopplade till det praktiska utförandet. Under arbetets gång får studenten mer information som är relevant för de beräkningar som skall göras. Den web-baserade plattformen har utvecklats på engelska för att därmed underlätta för spridning till internationella lärosäten.

Projektgrupp

Projektgruppen har bestått av:

Jörgen Bengtsson, lektor; projektledare och sammankallande. Validering av modeller, design av websida och slutseminarium

Sofia Gustafsson, doktorand; utveckling och validering av modeller, design av websida och slutseminarium

David Khan, doktorand; utveckling och validering av modeller, design av slutseminarium

Siv Jönsson, forskare; validering av utvecklade modeller

Martin Grydén på MedFarmDoIT; programmering och websida

Genomförande och metod

MedFarmDoIT har genomfört en omfattande och mycket viktig insats när det gäller att göra uppgiften tillgänglig och lättarbetad för studenterna. På ämnesnivå har delar av projektgruppen försett MedFarmDoIT med de ekvationer som ligger till grund för de värden (koncentrationer) som återges till studenterna. Vårt utvecklingsarbetet har varit indelat i olika etapper.

Initialt skall studenten besluta om en dos som skall ges som intravenös beredning och vid vilka tidpunkter man vill ta blodprov från patienten (som vid klinisk läkemedelsutveckling) för att kunna beräkna parametrar utifrån läkemedlets profil i blodet (Fig 2a och 2b). Studenterna får tillgång till senare delmoment i uppgiften när tillfredsställande svar är rapporterade (Fig 3). I nästa etapp, som blir ett nytt delmoment för studenten, har vi utökat modellen med parametrar som kopplas ihop med en peroralt given dos. Vidare har vi utvecklat delmoment för studenterna där de även skall utvärdera farmakodynamiska parametrar. Övergripande följer modellen de olika stegen i läkemedelsutvecklingsprocessen, där kunskap om basala farmakokinetiska och farmakodynamiska parametrar ligger till grund för upprättande av doseringsregimer, dvs hur ofta och vilken dos som skall ges till en patient för att få accepterbara plasmakoncentrationer (Fig 4). I sista delmomentet skall studenten justera sin doseringsregim för en patient med någon form av individvariation. Detta kan tex gälla en nedsatt organfunktion som *kan*, men *behöver inte* vara, relevant för behandlingsstrategin (Fig 5). Allt detta ökar förståelsen för ämnets involvering i ett läkemedels livscykel vad gäller utveckling och användning.

Parallellt med utveckling av de fem delmomenten har MedFarmDoIT varit ansvariga för design av hemsidan och inrättat ett inloggningssystem där studenterna måste skapa en profil för att få tillgång till uppgiften. Vidare finns en administratörsvy, där handledare har möjlighet att följa studenternas progression och löpande läsa studenternas reflektioner om vad de lärt sig under arbetets gång.

Efter validering av modellen (se projektgrupp ovan) har den gjorts mer verklighetsbaserad genom att olika typer av begränsningar har integrerats. Det kan tex vara att den ”etiska ansökan” begränsar hur många blodprov som kan tas, eller hur stor dos som kan administreras. Vi har också begränsningar i hur låga koncentrationer som kan mätas i plasma vilket gör att studenterna måste fundera igenom sin studiedesign och ofta göra om sina försök innan de får data med den precision som krävs för att få godkända beräkningar. I och med detta integrerar vi och tillämpar andra ämnesområden (tex toxikologi och analytisk kemi) och får en tydlig progression inom våra utbildningsprogram.

För att få ytterligare koppling mellan läkemedels utveckling och användning har vi designat slutseminariet så att studenten skall, utifrån sina erhållna värden, skriva en FASS-text för sitt läkemedel. På slutseminariet delas studenterna in i par och de ger kamratåterkoppling på varandras texter. Alla studenter får sedan, inför gruppen, berätta vilken återkoppling de fått, vilket är värdefullt för de studenter som behöver komplettera sina texter. Vidare distribueras konceptuella, övergripande frågor till studenterna. Studentparet skall diskutera frågan på en övergripande nivå men även göra kopplingen till *sina* specifika substanser. Detta redovsisas sedan muntligt för hela gruppen. Det är studenterna själva som driver diskussionen och handledaren interagerar endast om felaktigheter presenteras. Med detta upplägg har vi med bibehållna resurser ökat inslaget av individuell examination och ökat träningen i skriflig och muntlig framställning.
MedFarmDoIT har spenderat ca 160 timmar och övriga i projektgruppen har sammanlagt spenderat 250 timmar fram till sommaren 2014. Efter implementering har modellen vidareutvecklats och mer än 120 timmar har investerats i denna utveckling. På grund av hög belastning hos MedFarmDoIT var det inte möjligt att genomföra en pilotomgång med studenter under hösten 2013. Modellen har däremot implementerats planenligt på kurstillfället under våren 2014.

Resultat

Modellen implementerades under våren 2014 för ca 70 studenter och har använts även vid ett kurstillfälle under hösten 2014, med drygt 130 studenter.

Vi har under tiden uppgiften varit i bruk hittat ett antal buggar i programvaran och utvecklings-potential vad gäller design av websidan som åtgärdats med högsta prioritet. Vidare har det funnits behov av att korrigera vissa av de gränser för vad vi accepterar som godkänt för studenternas svar. Dessa kommer att justeras kontinuerligt vid behov.

Erfarenheterna är att projektetet varit lyckat och att vi, med hjälp av den finansiering som ett PUMA-bidrag innebär, uppnått syftet; 1) vi låter studenternas nyfiktenhet driva kunskapsinhämtningen istället för ett långt dokument som beskriver precis hur man skall göra (utan att reflektera varför man gör på ett visst sätt), 2) tack vare modellen finns ett oändligt antal möjliga substanser som kan slumpas fram till studenterna vilket gör att inga gamla lösningar cirkulerar och 3) vi har gått ifrån ett grupparbete och ökat kraven på studenterna då vi nu istället examinerar indviduellt.

Utvärdering av projektet

När modellen implementerades första gången gav en studentrepresentant följande omdöme till grundutbildningen på farmaceutiska fakulteten på deras sammanträde: *"Det var det bästa jag varit med om, man kunde inte gå vidare om man inte hade gjort rätt så man blev tvungen att verkligen förstå"*.

Projektet har även utvärderats genom en specifik fråga i kursvärderingen om hur studenterna anser att den individuella PKPD-uppgiften bidragit till förståelse för ämnet som helhet. Generellt har studenterna varit positiva och studenterna ser modellen som ett nytt sätt att lära sig med nära koppling till teorin. Kommentarerna visar också att studenterna själva inser att de måste anstränga sig för att verkligen förstå ämnet och att modellen kan vara ett bra stöd i detta. Nedan finns några utdrag från kursvärderingen.

> *”Man har fått tillämpa formler mycket vilket har givit en stabil baskunskap i farmakokinetik samt underlättat lärandet.”*
>
> *”Nästan allt jag lärde mig var från PKPD och resten var från FlippedClassroom. Om man verkligen ansträngt sig mycket under PKPD lär man sig mycket.”*
>
> *”Jag skulle säga att det framförallt är genom PKPD-uppgiften som jag överhuvudaget har tagit till mig den information som givits på föreläsningarna och att jag utan den inte alls skulle ha en så djup förståelse för ämnet.”*
>
> *”Det var bra att få testa sig fram och se kurvorna förändras. Jag tycker att ni kan utöka den delen lite”.*
>
> *”Att få jobba med att ta fram värden för parametrar själv; det blev lättare att förstå vad dessa hade för betydelse för ämnet och kursen”.*

I kursvärderingen har även en fråga om studenterna haft några förslag till förbättringar funnits med. Studenternas synpunkter har handlat om att de vill ha mer och utförligare instruktioner och att de vill ha mer handledning i datasalarna. För att (delvis) möta studenternas önskemål har vi lagt in mer resurser på datahandledning då studenterna börjar med uppgiften. Det är viktigt att få in studenterna på rätt arbetssätt från början. Vad gäller tydligare instruktioner så var ett syfte med den nya uppgiften att studenterna inte skulle få så väl beskrivna deluppgifter. Ett introducerande youtube-klipp kommer att integreras i uppgiften där kursansvarig lärare pratar om upplägg och syfte med uppgiften och värdet av att prova sig fram och ta ett stort ansvar för den egna kunskapsinhämningen.

Från datahandledare har noterats att det har blivit roligare och enklare att handleda. Det märks att studenterna är mer öppna för en diskussion med handledaren när det kommer till studiedesign, parametrar och beräkningar, som i sin tur bidrar till en mer övergripande och konceptuell förståelse för ämnet under arbetet med uppgiften istället för att studenten efterfrågar/antar att handledaren ska komma med rätt värden och ett facit.

Examinatorn på kursen har vid rättning av tentor sett att betydligt färre tentor har svar som ligger långt utanför det förväntade svaret. Även om genomströmningen på kursen inte har ökat markant tycks studenterna, i de flesta fall, kunna diskutera på en djupare nivå.

Reflektion och sammanfattande diskussioner

Vi har visat att det är möjligt, med befintliga resurser att, att införa ett individuellt examinierande moment med en utökad skriftlig och muntlig redovisning som kopplar tydligt till kursmålen. I och med att varje student får ett unikt ”läkemedel” är det inte möjligt att kopiera andra terminers eller gruppers lösningar. Med detta sätt att arbeta uppmuntras studenterna även till att samarbeta och reflektera över sin inlärning, vilket ger en djupare inlärning.

Utvecklingen och implementeringen av uppgiften har varit lärorik för projektgruppen. Det är också värdefullt att integrera studenternas synpunkter då de arbetar med uppgiften. Det sker alltså en kontinuerlig utveckling av uppgiften.

Vi har på många ställen under hela arbetsgången lyckats lyfta diskussioner till en generell och övergripande nivå, vilket gör det tydligt för studenterna att de måste förstå helheten.

Slutsatser och framåtblick

Införandet av den nya uppgiften innebär en permanent förändring av kursupplägget. Den tidigare (grupp)uppgiften och ett tidigare räkneseminarium är båda ersatta med den nya modellen och detta har även resulterat i nya provkoder för kursens olika delmoment i Uppdok.

Efter att ha använt modellen vid två kurstillfällen (sammanlagt drygt 200 studenter) har vi insett att en del funktioner varit i behov av förändring. En kontinuerlig utveckling kommer att ske, där vi underlättar för studenterna på de ställen där många ofta kör fast. Vi har redan initierat en påbyggnad av modellen där de studenter som vill ”nå lite längre” får möjlighet att arbeta vidare med sin substans. Dessa beräkningar kommer att rättas på samma sätt som alla andra värden (automatiskt), men det är inte nödvändigt att dessa extra beräkningarna är korrekta för att studenten skall komma vidare i uppgiften. Studenterna har även i efterhand möjlighet att gå tillbaka till och arbeta med dessa delmoment.

Umeå universitet har visat intresse och utvärderar i skrivande stund att använda modellen. Diskussioner förs om att införa modellen på deras fortsättningskurs i farmakokinetik och det skulle innebära bra reklam för Uppsala universitet och ett tydligt exempel på där vi kan sprida våra goda pedagogiska ideer.

Rapportering

Projektet har presenterats muntligt vid European Association of Faculties of Pharmacy (EAFP) i Aten, maj 2015.

Projektet kommer att presenteras på fakultetens grundutbildningsdagar i augusti 2015.

Ett abstract kommer att skickas in som underlag till en muntlig presentation vid universitetskonferens i Uppsala (oktober 2015).

Appendix med figurer

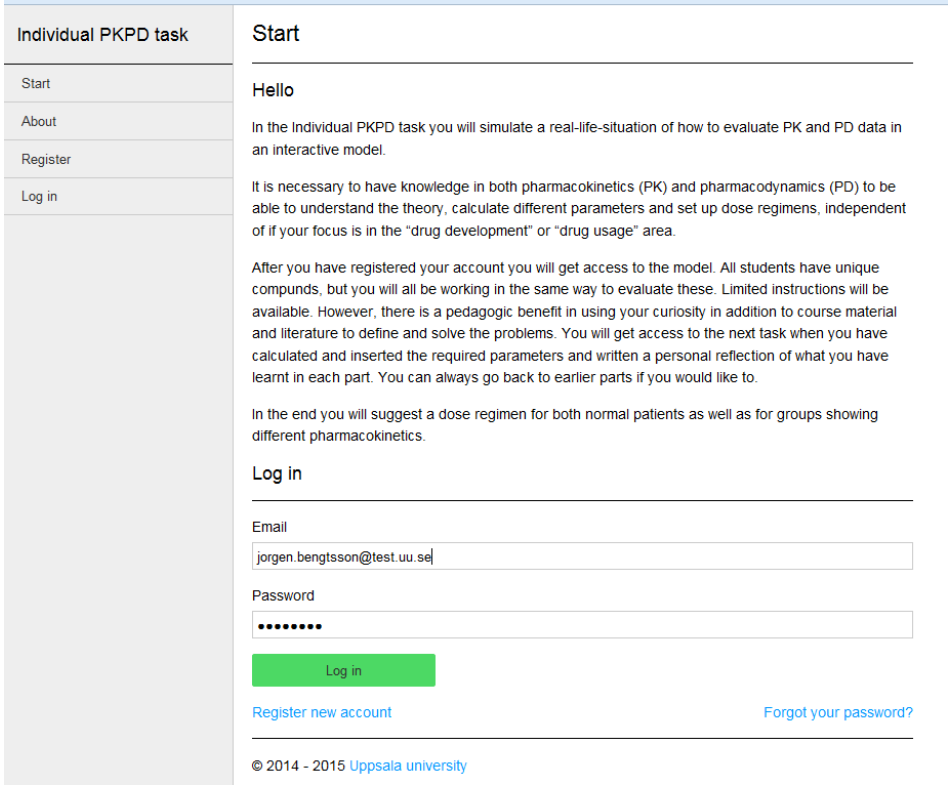

Fig 1. Inloggningssida med övergripande information om uppgiften.

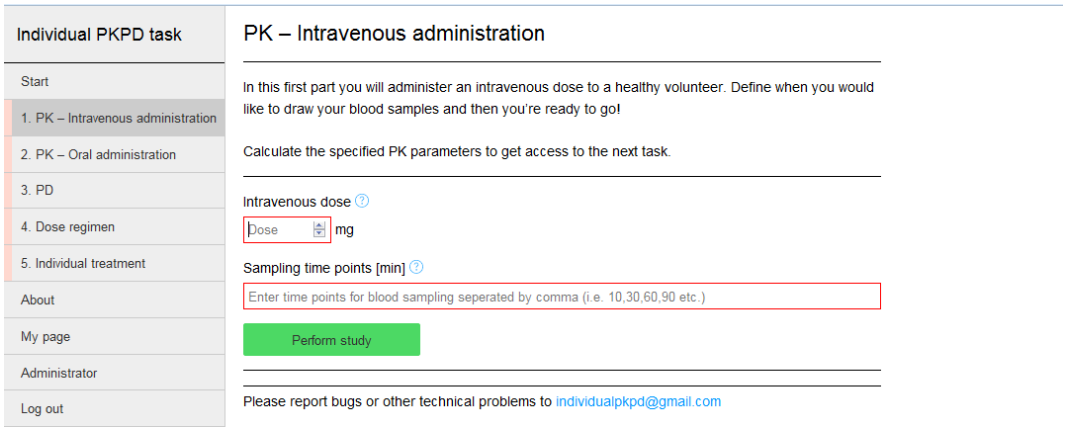

Fig 2a. Det första studenterna kan göra för att generera sina egna data är att fylla i dos och tider för blodprovstagning.

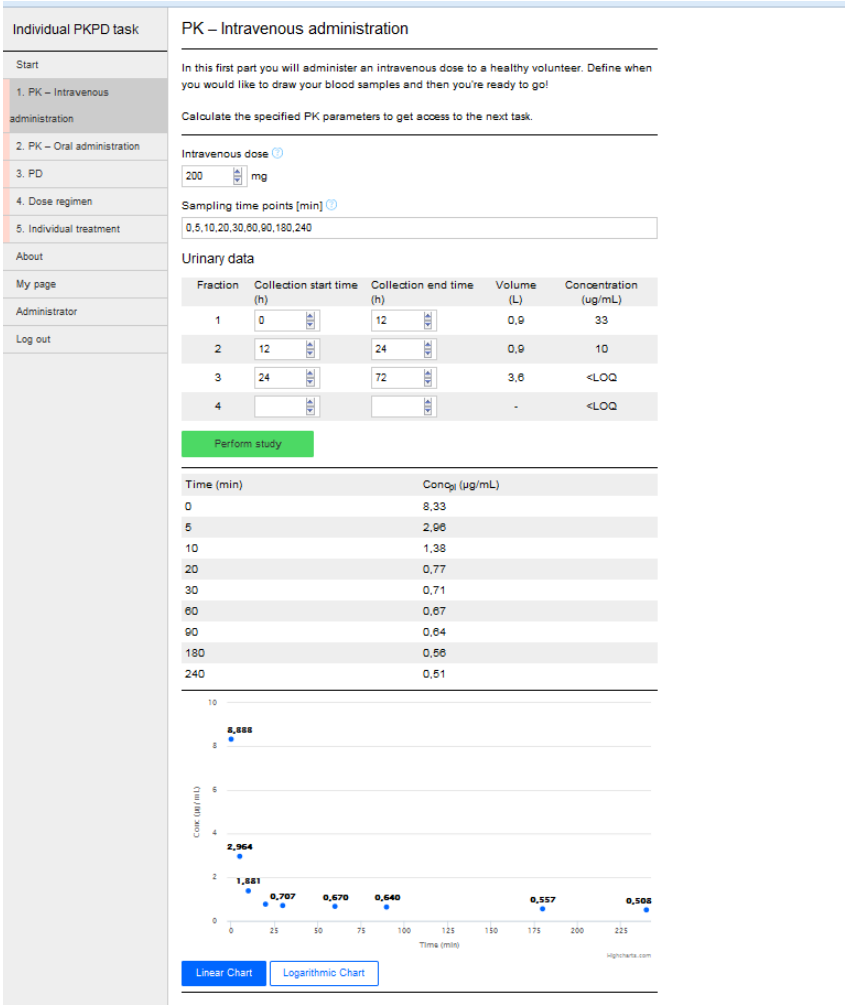

Fig 2b. Efter att studenterna har angett dos och provtagningstider får de motsvarande koncentrationer som sedan ligger till grund för de beräkningar som skall göras.

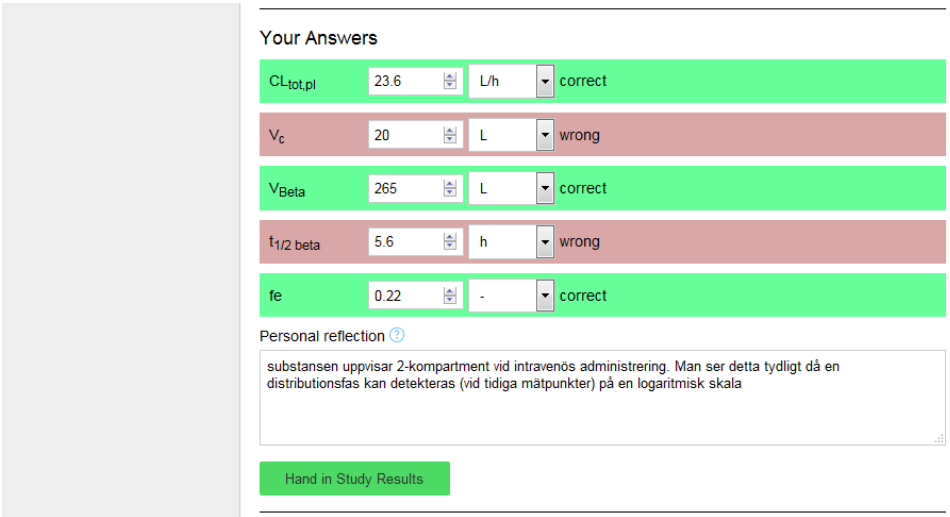

Fig 3. Studenterna rapporterar värden på efterfrågade parametrar (inklusive enheter) och får direkt återkoppling på om det är rätt eller fel. Studenterna skall även ange en personlig reflektion som beskriver vad de lärt sig i denna del av uppgiften

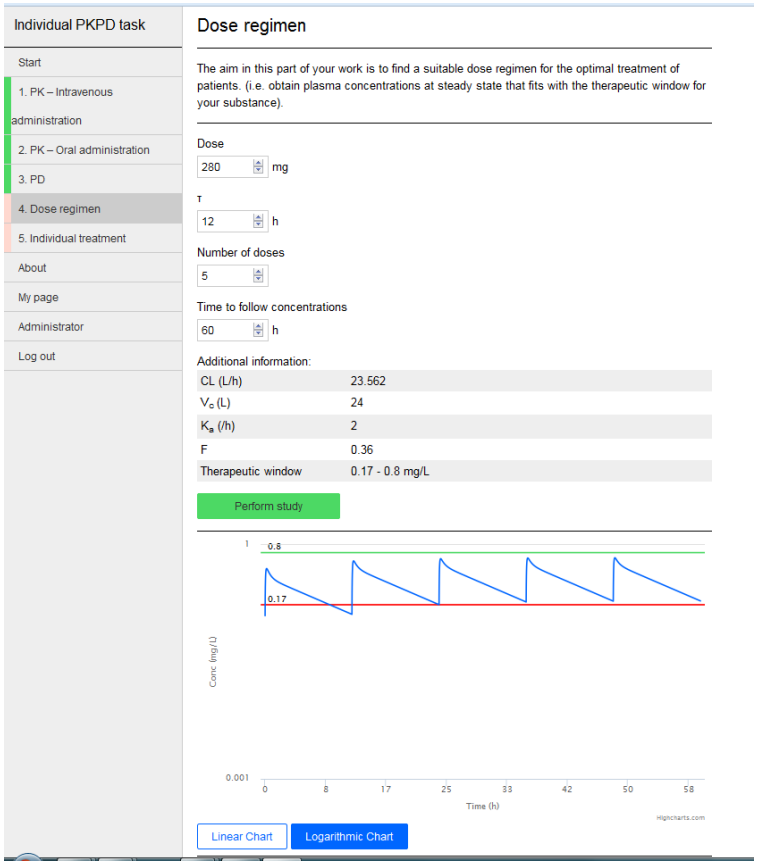

Fig 4. Studenterna upprättar en doseringsregim, där det är viktigt att koncentrationerna, efter en viss tids behandling, ligger mellan två gränsvärden (angivna med röd och grön linje i grafen).

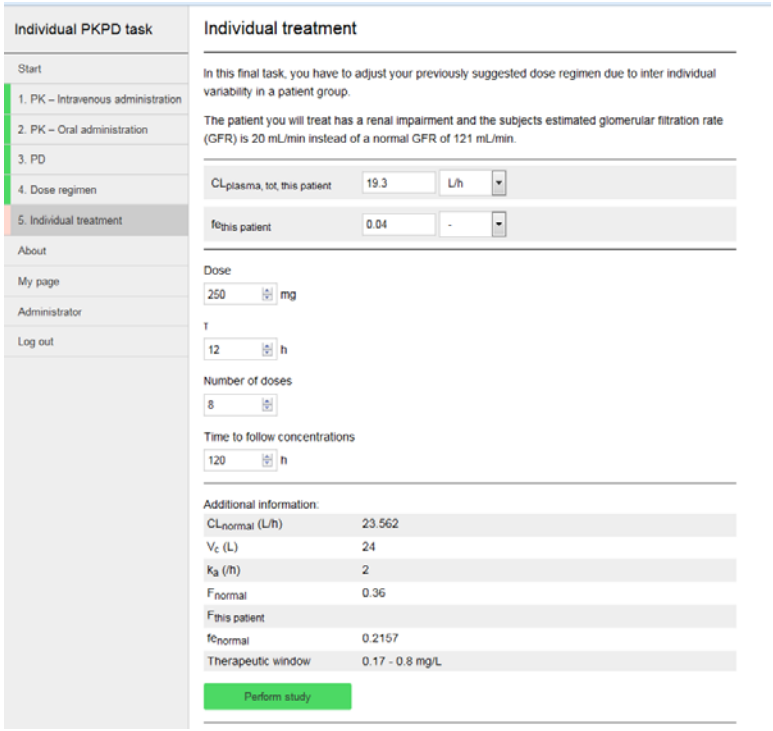

Fig 5. I sista delmomentet skall studenten justera sin föregående doseringsregim för en patient som exempelvis har nedsatt njurfunktion.