

57. Tomson T, Gram L, Sillanpää M, Johannesen SI. Recommendations for the management and care of pregnant women with epilepsy. In: Tomson T, Gram L, Sillanpää M, Johannesen SI, eds. *Epilepsy and pregnancy*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd 1997: 201-8.
59. MRC Vitamin Study Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-7.

## Summary

### Epilepsy and pregnancy; a delicate balance between risks to fetus and gravida

Torbjörn Tomson, Bengt R Danielsson, Birger Winbladh.

*Läkartidningen* 1997; 94:2827-35.

Pregnancy may be especially problematic for the epileptic woman, obstetric complications tend to be more frequent, and seizure control and the pharmacokinetics of anticonvulsants may be affected. The risk of seizures is particularly high during labour and delivery – almost 10-fold higher than at other times during pregnancy. As uncontrolled generalised tonic-clonic seizures may be hazardous to both gravida and fetus, the use of anticonvulsants to prevent their occurrence is to be recommended during pregnancy even though all anticonvulsant drugs are potential teratogens. There is a 2- to 3-fold increase in the risk of birth defects in conjunction with fetal exposure to these drugs. Although the mechanisms mediating the teratogenic effects have not been identified, interference with folate metabolism, formation of toxic metabolites and drug-induced fetal hypoxia have been suggested.

Despite the incompleteness of our knowledge, some recommendations can be made for the management of pregnant women with epilepsy. Pre-pregnancy counselling is important. Epileptic women contemplating pregnancy need to be informed of the pros and cons, and any major change in anticonvulsant therapy should be made before conception. Monotherapy is preferable, using the drug appropriate to seizure type and epilepsy syndrome at the lowest dosage and serum level that protects against tonic-clonic seizure. The clinical situation needs to be assessed and drug levels need to be monitored more frequently during pregnancy than otherwise. Patients on anticonvulsant treatment during pregnancy also need to be informed of the possibility of antenatal diagnosis. The use of new anticonvulsant drugs during pregnancy represents a particular challenge, since available clinical data may be insufficient to indicate their teratogenic potential. Such a drug should be used in pregnancy only if essential to obtain seizure control. Moreover, the outcome of all such pregnancies needs to be carefully documented.

*Correspondence:* Docent Torbjörn Tomson, Neurologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, S-171 76 Linköping.

# UTAN UTBILDNING INGEN UTVECKLING

## Omfattande kursprogram säkrar kvaliteten

**Förutom huvudansvarig prä-  
vare – en läkare eller tandläkare  
– deltar forskningssköterskor,  
laboratorieassistenter, kliniska  
prövningsledare, apotekspersonal  
och många flera i dagens kliniska  
prövningar. För att säkerställa utbildningskvaliteten hos  
dem som arbetar inom detta  
område har Föreningen för klinisk  
prövning nyligen initierat  
en diplomeringsverksamhet.  
Vid Uppsala universitet har en  
omfattande »post graduate»-ut-  
bildning i klinisk läkemedelsut-  
veckling introducerats, för dem  
som siktar på en verksamhet  
inom området eller som vill för-  
nya sina kunskaper efter några  
års yrkesverksamhet.**

Klinisk läkemedelsutveckling är ett multidisciplinärt ämnesområde där medicinsk farmaceutisk och annan vetenskaplig expertis med olika bakgrund och yrken medverkar, vilket också framgått av tidigare artiklar i serien *Klinisk läkemedelsutveckling*. Verksamheten förutsätter ett samarbete mellan många olika experter, vars utbildnings- och kompetenskrav endast delvis är

## Författare

MONICA EINARSSON

dr med, Ph D, Pharmacia & Upjohn AB, klinisk forskning oftalmologi, Uppsala

CAROLA LEMNE

med dr, klinisk forskningschef, Pharmacia & Upjohn AB, Stockholm

HANS MELANDER

statistiker, Läkemedelsverket, Uppsala

ANDERS RANE

professor, överläkare, Uppsala universitet, avdelningen för klinisk farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

## SERIE

### Klinisk läkemedelsutveckling

Tidigare artiklar i serien »klinisk läkemedelsutveckling» har varit införde i *Läkartidningen* nr 28–39, 30–31, 32–33/97.

preciserade i myndigheternas författningar och anvisningar.

Då universitetsutbildade påbörjar sin karriär inom läkemedelsindustrier, universitet eller hos myndigheter såsom Läkemedelsverket, upptäcker de flesta att de behöver utvidga sina kunskaper. Det är viktigt att få en inblick i de vetenskapliga, legala och administrativa aspekterna på utveckling, registrering samt kontroll av läkemedel. Dessutom behövs ofta ytterligare kunskap inom vissa specialistområden. Ytterst handlar det om att kunna fatta beslut rörande balansen mellan risk och nytta för de läkemedel som prövas på friska frivilliga försökspersoner eller patienter.

## Avsevärda variationer

Den kunskapsmässiga och vetenskapliga erfarenheten hos personer som börjar att arbeta med klinisk forskning och läkemedelsutveckling varierar avsevärt. En vanlig bakgrund är högskoleutbildning såsom apotekare, naturvetare eller läkare. Denna allmänna vetenskapliga utbildning utgör en plattform för vidare utveckling inom läkemedelsområdet. Det finns idag inga formella behörighetskrav för att arbeta som klinisk prövningsledare. För huvudansvariga prövare krävs specialistkompetens eller motsvarande i ett kliniskt ämne, men ingen formell utbildning inom klinisk prövningsmetodik, »good clinical practice» (GCP) eller liknande. Några standardiserade kunskapskrav finns inte heller formulerade.

Utbildning av kliniska prövningsledare sker idag till stor del inom läkemedelsindustrin, ofta genom interna behovsanpassade och skräddarsydda utbildningsprogram, men också genom att berörda personer deltar i externa kortare kurser, som komplement till tidigare förvärvade kunskaper och erfarenhe-

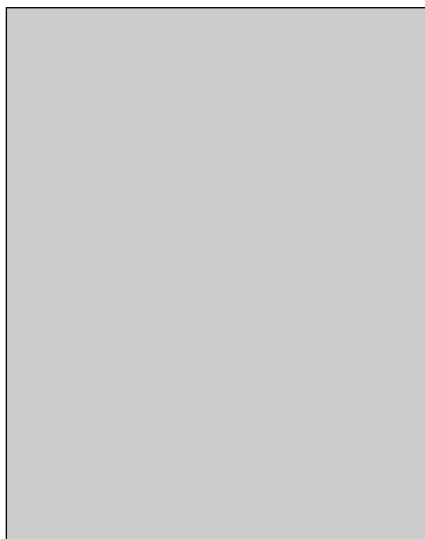
ter. Den grundläggande kunskapen om hur kliniska prövningar hanteras praktiskt erhåller man vanligtvis genom att under ett par år arbeta som assistent eller »trainee» till någon eller några erfarna prövningsledare. Vi anser dock att det är viktigt att kunskapsnivån hos dem som börjar arbeta med klinisk forskning både höjs och breddas redan initialt, bland annat för att underlätta samarbetet mellan olika specialister som ingår i kliniska forskningsprojekt och därmed höja kvaliteten och korta utvecklingstiderna för dessa.

### Universitetsstudier

Vid olika universitetssjukhus ges förutom orienterande föreläsningar tillfälliga, ämnesinriktade kurser, såsom prövningar inom infektionssjukdomar och psykiatri, men även regelbundet återkommande utbildning för onkologiska prövningar. Efter ingående diskussioner med svensk läkemedelsindustri och Läkemedelsverket beslöt Uppsala universitet år 1992 att arrangera en internationell »graduate/postgraduate»-kurs inom området klinisk läkemedelsutveckling (clinical drug development) (se ruta Kursutbud). Syftet är att ge högskolestuderande och redan yrkesverksamma inom området en hög kompetens beträffande läkemedelsutvecklingens vetenskapliga, juridiska och administrativa aspekter. Utbildningen startade i januari år 1995 och består av föreläsningar, seminarier, grupparbeten samt vissa studiemoment utanför universitetet.

Hela programmet, som ges på engelska, omfattar 20 veckor på heltid och är indelat i tre fristående, självständiga moduler.

Den första utbildningsmodulen (sju veckor) ger en överblick av läkemedelsutvecklingen i sin helhet, från preklinisk fas till utveckling av läkemedlen efter lansering (postmarketing). Här in-



**På sjukstugan** doktorn i Tärna ville göra en studie så gärna, att han före en prövning gick kurs och fick övning. Han sen tacka' sin lyckliga stjärna!

går bland annat riktlinjer för hur god preklinisk respektive klinisk forskning bör bedrivas (good laboratory practice, GLP, respektive good clinical practice, GCP), aspekter på etik, registrering samt former för samarbete mellan industri, berörda myndigheter och sjukvård. Denna kunskap utgör en mycket viktig grund för fortsatt förkovran och förståelse inom området.

### Praktiska övningar väsentligt inslag

Den andra utbildningsmodulen (sju veckor) behandlar metodiken för klinisk prövning. Bland annat ingår planering och utformning av kliniska prövningar, förfarandet vid patientrekrytering samt dokumentation av effekt och säkerhet. Statistik och hälsoekonomi samt praktiska övningar i att upprätta ett kliniskt studieprotokoll utgör väsentliga inslag. Upp till en vecka vardera äg-

nas åt praktiska aspekter på prövningar inom kardiovaskulära, metaboliska respektive neuropsykiatriska sjukdomar samt onkologi i samband med studiebesök vid kliniker med specialiserad klinisk prövningsverksamhet på Akademiska sjukhuset.

Den sista delen av utbildningen (sex veckor) har en praktisk inriktning. Syftet är att förmedla teoretiska och praktiska färdigheter vid genomförande av kliniska prövningar enligt GCP samt hur dessa studier dokumenteras och rapporteras till företag, myndigheter respektive vetenskapliga tidskrifter. Kvalitetssäkring (»audits» och inspektioner) är en viktig del av utbildningen.

Strukturerade »postgraduate»-utbildningsprogram inom läkemedelsutveckling finns förutom i Sverige även i England, Belgien, Spanien, Schweiz, Frankrike och Italien. I England är »pharmaceutical medicine» en egen specialitet, ett tecken på att stor vikt läggs vid specifikt anpassade kunskaper. Läkemedelsindustrin har ofta egna interna utbildningar för berörd personal. Dessa täcker dock vanligtvis endast begränsade ämnes- eller produktområden.

Den svenska universitetsutbildningen torde vara unik genom sitt heltäckande program, omfattande allt ifrån läkemedel för de stora folksjukdomarna till vacciner, diagnostika och veterinärmedicinska farmaceutiska specialiteter. Värdefullt är också att synpunkter och kunskap förmedlas genom kompetenta föreläsare från industri, universitet och myndigheter. Utbildningen i Uppsala har attraherat i första hand farmaceuter, biomedicinare, läkare och naturvetare med akademisk grundexamen.

### Internat i Läkemedelsverkets regi

Läkemedelsverkets årligen återkommande kurs i klinisk prövning av läkemedel utgör ett exempel på att även läkarkåren kan nås för utbildningsinsatser inom detta centrala område. Sedan slutet av 1970-talet har ett betydande antal kliniskt verksamma läkare utbildats i klinisk prövning under ett veckolångt internat. Kursen syftar till att ge fördjupade kunskaper i prövningsmetodologi. Den utgör en vidareutbildning för dem som har förkunskaper förvärvade genom andra kurser eller praktiskt deltagande i kliniska prövningar. Kursen uppdateras kontinuerligt och stort utrymme ges för aktuella specialområden, exempelvis livskvalitetsmätningar och hälsoekonomiska prövningar.

Andra utbildningsinsatser är den årligen återkommande veckolånga kursen rörande biverkningar. Den riktar sig till såväl läkemedelsindustrin som sjukvården. Förutom en systematisk ge-

### KURSUBUD

Kursutbudet inom området läkemedelsutveckling är varierande och spänner över olika discipliner.

Utbildningsansvarig	Utbildningsfrekvens per år	Utbildningslängd
Apotekarsocieteten (Stockholm)	Ett 20-tal kurser inom olika discipliner, varav vissa årligen återkommande. De flesta rör läkemedelsutveckling.	Variande från en dag till en vecka
Läkemedelsverket (Uppsala)	Årliga kurser rörande klinisk prövning respektive biverkningar av läkemedel. Tillfälliga kurser och seminarier inom specialområden.	Variande från en dag till en vecka
Uppsala universitet	Årlig »postgraduate»-utbildning omfattande teori och praktik rörande utveckling av läkemedel från preklinisk till lansering, samt etiska och legala aspekter av läkemedelsprövning.	20 veckor

nomgång av biverkningar klassificerade efter organsystem behandlar kursen epidemiologiska metoder och risk-nytavärdering. Tillfälliga kurser inom specialområden såsom farmakokinetik ges också. Därtill kommer seminarier och kortare kurser avseende vissa regulatoriska och administrativa aspekter på den dokumentation som ska ligga till grund för godkännande av läkemedel.

### Utbildning inom Apotekarsocieteten

Inom Apotekarsocieteten ges årligen ett tjugotal veckolånga eller kortare kurser inom klinisk prövningsverksamhet samt inom t ex statistik, utformning av protokoll och rapportering. Många återkommer vid flera tillfällen per år. Från att ursprungligen ha attraherat deltagare huvudsakligen från läkemedelsindustrin kommer nu en ökande andel från sjukhussektorn, vanligen forskningssköterskor. Antalet deltagande läkare är ofta relativt lågt. Specifika utbildningar genomförs också tillsammans med Läkemedelsindustrins läkarförening, olika specialistföreningar samt sjukhuskliniker.

Ett försök att ange standardiserade kunskapskrav för arbete med kliniska prövningar har nyligen inletts i Sverige genom bildandet av Svenska utbildningsrådet för klinisk prövning. Initiativet till detta råd togs ursprungligen av Föreningen för klinisk prövning, som i diskussion med industri-, klinik-, fakultets- och myndighetsrepresentanter arbetade fram en målsättning syftande bland annat till att utforma kvalitetsmål för alla dem som arbetar praktiskt med kliniska prövningar i Sverige. En verksamhet med examination och diplomering har nu påbörjats.

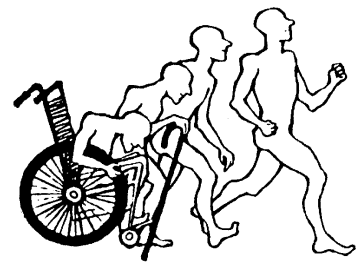
Riktlinjer för lämplig teoretisk och praktisk utbildning har satts upp och ska uppfyllas för att man ska komma ifråga för diplomering. Den teoretiska utbildningen är inte bunden till någon särskild utbildningsenhet inom eller utom landets gränser. Det är kursernas innehåll som är väsentliga och avgörande. Personer som uppfyller grundkraven examineras i ett trestegsförfarande med skriftliga och muntliga prov.

### Patientnytta och säkerhet

Generellt kan konstateras att intresset att utbilda sig inom området klinisk forskning och övrig läkemedelsutveckling hittills varit betydligt större inom industrin än inom sjukhussektorn. Detta kan bero på att industrin tydligare styrs av lagar och riktlinjer än sjukhusverksamheten. Målet för all klinisk forskning är dock detsamma – att vinna kunskaper om läkemedlen genom tillförlitliga data insamlade med fullgott skydd för patientens integritet och sä-

kerhet. Med tanke på den mycket omfattande prövningsverksamheten inom svensk sjukvård är det olyckligt om läkarkåren kommer efter i denna utveckling.

Många av medicinens stora landvinningar på senare år beror på att omfattande resurser satsats på forskning och utveckling av nya, effektivare läkemedel. Ett stort antal liv har kunnat sparas och patienternas livskvalitet har avsevärt förbättrats. Det enda sättet att finna den rätta platsen för ett nytt potentiellt läkemedel är genom väl planerade och genomförda kliniska prövningar. Det borde därför vara naturligt för de flesta läkare att någon gång delta i en sådan studie. Förutsättningen är att han eller hon har kunskap och erfarenhet nog att förstå det aktuella medicinska problemet och att kunna svara ja på den viktiga frågan huruvida studien kommer att kunna ge konklusiva resultat samt genomföras tillräckligt säkert. •



## REHABILITERING

*Särtryck av en serie i  
Läkartidningen 1993–94*

Rehabilitering betyder i vanligt språkbruk återanpassning till ett normalt liv. Ofta används dock begreppet i den snävare betydelsen återanpassning till yrkeslivet.

Det finns ingen skarp gräns mellan att behandla och rehabilitera. Allt kliniskt arbete syftar ytterst till att främja ett normalt och självständigt liv.

En rad olika aspekter på rehabilitering i vid bemärkelse redovisades i Läkartidningen under 1993–1994. De 27 artiklarna har nu samlats i ett 96-sidigt häfte med färgomslag. Det kan beställas med kuponen nedan.

Pris 85 kronor. Vid 11–50 ex 77 kronor, vid högre upplagor 73 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Rehabilitering

.....  
Namn

.....  
Adress

.....  
Postnummer/Postadress

Insändes till Läkartidningen,  
Box 5603, 114 86 Stockholm

Beställning per fax:  
08-20 76 19