

# Uønskede hendelser med metotreksat i sykehus – kan de forebygges?

Kunnskapssenteret

Juni 2015

**Tittel** Uønskede hendelser med metotreksat i sykehus – kan de forebygges?  
**Institusjon** Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
**Ansvarlig** Magne Nylenna, direktør  
**Forfattere** Kristin Klem, cand. pharm., seniorrådgiver  
Eli Saastad, jordmor ph.d., seniorforsker  
Elisabet Hafstad, spesialbibliotekar  
Øystein Flesland, dr.med., seksjonsleder, *Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten*  
**ISBN** 978-82-8121-967-0  
**Prosjektnummer** 9999  
**Publikasjonstype** Læringsnotat  
**Antall sider** 31 (inkludert vedlegg)  
**Søkeord (MesH)** Medication errors; Methotrexate; Patient safety

**Sitering** Klem K, Saastad E, Hafstad E, Flesland Ø. Uønskede hendelser med metotreksat i sykehus – kan de forebygges? Læringsnotat fra Meldeordningen for uønskede hendelser i spesialisthelsetjenesten 2015. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2015.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, men har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke Barbro Johanne Spillum, Kirsti Neset, Åse Skjerdal og Statens legemiddelverk for å ha bidratt med nyttige kommentarer og innspill.

Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, juni 2015

---

# Sammendrag

I perioden 1.7.2012-31.12.2014 mottok meldeordningen for uønskede hendelser i spesialisthelsetjenesten (heretter kalt Meldeordningen) 36 meldinger om hendelser som omfattet bruk av legemidlet metotreksat. Omfanget av meldinger om slike hendelser var ikke stort, men konsekvensene ved feilbruk kan være livstruende. Det er derfor viktig å sikre korrekt bruk av dette legemidlet.

Hendelsene fordelte seg jevnt mellom lavdosebehandling med metotreksat-tabletter og metotreksat gitt parenteralt som cellegiftkur.

De fleste hendelsene knyttet til lavdosebehandling gjaldt feil ved ordinasjonen slik at legemidlet ble gitt daglig i stedet for ukentlig. Halvparten av disse hendelsene førte til moderat eller betydelig skade på pasienten, det vil si intensivbehandling, forlenget sykehusopphold eller reinnleggelse. Ingen av hendelsene førte til dødsfall.

Hendelsene ved parenteral metotreksat var knyttet til tilvirkning, beregning av dose, hastighet på kuren eller svikt ved oppfølgingen/monitoreringen etter kur. Omlag 40 prosent av hendelsene resulterte i forbigående negativ helseeffekt uten omfattende behandlingstiltak. Skaden ble begrenset fordi hendelsene ble oppdaget i tide, slik at nødvendige tiltak ble utført for å avverge skade.

Basert på gjennomgang av innmeldte hendelser og resultatet av systematiske litteratursøk, har vi identifisert flere områder som kan bidra til sikker bruk av metotreksat:

## Ved lavdosebehandling med metotreksat-tabletter

- **Tilstrekkelig kunnskap** om metotreksat kan hindre at legemidlet doseres feil.
- **Entydig og nøyaktig føring** av dose og dosering i journal/kurve kan redusere risikoen for at dose/dosering av metotreksat misforstås. Ved å legge til indikasjon når legemidlet ordineres, kan det være enklere å avdekke feildosering.
- **Gode kontrollrutiner** kan avdekke feildoseringer før pasienten får legemidlet.
- **Avklarte ansvarsforhold** for kontroll og godkjenning av ordinasjonen kan sikre at overføringen av legemiddeloversikten blir korrekt for eksempel ved kurveføring, medisinalister, epikrise.
- **Plassering av legemidlene etter ATC-koder** på medisinnrommet kan gjøre det enklere å vite hvilke type legemidler som skal administreres som for eksempel cytostatika.

- **Doseringsguide** sammen med metotreksat-tabletter i lageret kan være en ekstra påminnelse om at dette legemidlet kun skal doseres ukentlig.
- **Tydlig advarsel** på pakning/pakningsvedlegg om at tablettene ikke skal tas daglig, kan gi større oppmerksomhet på doseringen.
- **Liste over risikosituasjonslegemidler** kan øke oppmerksomheten på legemidler/legemiddelgrupper med stor fare for pasientsikkerheten ved feil bruk.
- **Legemiddelsamstemming og involvering av pasienten** kan sikre at informasjon om pasientens legemiddelbruk blir riktig ved innleggelse og utskrivning.

#### **Ved metotreksat gitt parenteralt**

- **Tilstrekkelig kunnskap** kan bidra til at behandlingen blir korrekt, spesielt i forbindelse med monitoreringen etter kur.
- **Skjema for oppfølging av kuren** som er enkelt å bruke/følge, og som alle involverte kjenner til, kan redusere risikoen for feil.
- **Systematiske kontrollrutiner og avklarte ansvarsforhold for gjennomføring av kontrollene** kan bidra til at eventuelle feil avdekkes så tidlig som mulig.
- **Bemanning** tilpasset planlagt behandling kan gi sikrere rammer for administrasjon og monitorering.

Det er nødvendig å ha gode systemer som sikrer korrekt bruk av dette legemidlet. Helsepersonells årvåkenhet er ikke tilstrekkelig i seg selv. Målet er at slike feil i større grad kan forebygges eller oppdages i tide slik at pasienten ikke rammes.

---

# Innhold

<b>SAMMENDRAG</b>	<b>3</b>
<b>INNHold</b>	<b>5</b>
<b>FORORD</b>	<b>6</b>
Melde for å lære	6
<b>INNLEDNING</b>	<b>7</b>
Skaderisiko ved uønskede hendelser med metotreksat	7
Risikobildet	8
Kan uønskede hendelser med metotreksat forebygges?	8
Formålet med læringsnotatet	9
<b>METODE</b>	<b>10</b>
Uttrekk fra database for identifikasjon av hendelser	10
Litteratursøk	10
<b>RESULTAT OG DISKUSJON</b>	<b>11</b>
Innmeldte hendelser om metotreksat	11
Hendelser tatt ut av materialet	11
Hendelser inkludert i notatet	11
Hendelser ved lavdosebehandling med metotreksat	12
Identifiserte forbedringsområder – lavdosebehandling	13
Hendelser ved metotreksat gitt parenteralt	17
Identifiserte forbedringsområder – metotreksat gitt parenteralt	19
<b>OPPSUMMERING</b>	<b>21</b>
<b>REFERANSER</b>	<b>23</b>
<b>VEDLEGG</b>	<b>27</b>
Litteratursøk: doseringsfeil ved metotreksatbehandling for pasienter med revmatiske lidelser	27
Litteratursøk: feil ved parenteral administrering av metotreksat	30
Litteratursøk: ATC-kode	31

---

# Forord

---

## Melde for å lære

---

Spesialisthelsetjenesten har etter § 3-3 i spesialisthelsetjenesteloven plikt til å melde fra om «betydelig personskade på pasient som følge av ytelse av helsetjeneste eller ved at en pasient skader en annen. Det skal også meldes fra om hendelser som kunne ført til betydelig personskade». Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten overtok ansvaret for ordningen fra Helsetilsynet i fylket 1. juli 2012.

Formålet med meldeplikten er å forbedre pasientsikkerheten ved at meldingene brukes til å avklare årsaker til hendelser for å forebygge at tilsvarende skjer igjen. Meldingene skal ikke inneholde personopplysninger, verken om pasient eller helsepersonell. Dette notatet omhandler hendelser som har skjedd i forbindelse med bruk av legemidlet metotreksat i sykehus.

Meldeordningen ved Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (heretter kalt Meldeordningen) ønsker å synliggjøre risiko- og forbedringsområder. I dette notatet gjøres det ved å anvende informasjon fra de innmeldte hendelsene og knytte disse til forskning, rapporter og varsler fra nasjonale og internasjonale organer.

Målgruppe for notatet er primært helsepersonell som jobber nær pasienten, deres ledere samt kvalitetsmedarbeidere ved helsevirksomhetene.

Anne Karin Lindahl  
*Avdelingsdirektør*

Øystein Flesland  
*Seksjonsleder*

Kristin Klem  
*Seniorrådgiver*

---

# Innledning

Metotreksat er et legemiddel klassifisert som cellegift til bruk ved ulike indikasjoner og i ulike administrasjonsformer og doseringer (1). Ved reumatisme og dermatologiske sykdommer brukes for eksempel metotreksat-tabletter i ukentlige doser som lavdosebehandling. Ved kreftdiagnoser gis metotreksat parenteralt i ulike doser, administrasjonsveier og kurer ved spesialavdelinger på sykehus.

---

## Skaderisiko ved uønskede hendelser med metotreksat

---

Overdosering ved lavdosebehandling med metotreksat kan gi svært alvorlige konsekvenser. Legemiddelverket har skrevet dette om overdosering av metotreksat-tabletter (2):

«Den farligste feilen er at ukedosen ved en feil blir tatt daglig og ikke bare én gang i uken. Det er også farlig hvis ukedosen ved en misforståelse fordeles over flere dager. Det er kjent dødsfall ved doser ned til 2 mg gitt daglig i 6 dager. Høy alder, underernæring, pågående infeksjon og redusert lever- eller nyrefunksjon øker risikoen ytterligere.»

I behandlingsanbefaling fra Giftinformasjonen for feildosering ved lavdosebehandling med metotreksat opplyses det om at faren ved feildosering kan være lett å overse (3):

«Faren ved slike feildoseringer er lett å overse dersom man ikke kjenner kinetikken og virkningsmekanismen til metotreksat. Til forskjell fra mange andre legemidler er en dose metotreksat fordelt på flere dager langt mer farlig enn samme dose tatt på en gang. I tillegg kan faren undervurderes fordi det tar tid fra feildoseringen skjer til pasienten viser reaksjoner. Alvorlige symptomer kommer vanligvis innen 2 uker, men kan komme så sent som etter 3 uker.»

Giftinformasjonssentralen har også en behandlingsanbefaling for akutt forgiftning med metotreksat (4).

Metotreksat hemmer blant annet omdanningen av folinsyre til aktiv form i cellene. Derved motvirkes DNA-syntese og celledeling. Det er derfor vanlig å gi tilskudd av folat-tabletter (folinsyre) på andre dager enn metotreksatdosen for å balansere effekt og bivirkninger (1, 5).

Ved høydosebehandling med metotreksat kreves nøye monitorering i etterkant av kuren (5) med blant annet tilskudd av folinat (folininsyre). Folat og folinat er to nært beslektede substanser, der folinat virker uten å omdannes først til forskjell fra folat (6). Derfor er det folinat og ikke folat som gis ved høye doser eller forgiftninger med metotreksat.

I Norsk Legemiddelhåndbok står følgende (1):

«Bruk av slike massive doser metotreksat er dødelig dersom de ikke etterfølges av folinat. Eliminasjonskapasiteten er et problem ved høydoseterapi og krever nøye monitorering av metotreksatkonsentrasjon i blod og spesielle tiltak som hydrering og urin-alkalisering.»

Dette understreker viktigheten av sikker behandling med metotreksat uansett dose, dosering og behandlingsform.

---

## **Risikobildet**

---

For metotreksat-tabletter er risikoen for uønskede hendelser spesielt knyttet til doseringsfrekvensen. Siden ukentlig dosering er såpass uvanlig, er det en risiko for at legemidlet kan bli dosert daglig. Dette er beskrevet både nasjonalt og internasjonalt (7-9). Publikasjoner om hendelser som har gitt overdosering med metotreksat, viser at dette er et gjentakende problem (10-12). Dette bekreftes også fra ulike overvåkingsorganer internasjonalt (13-15), fra Helsetilsynet (16), fra Regionalt legemiddelinformasjonscenter (RELIS) (7) og fra Legemiddelverket (2).

For metotreksat gitt parenteralt er risikoen for uønskede hendelser derimot beskrevet i liten grad i den litteraturen vi fant. Men i 2014 gikk Legemiddelverket ut med en advarsel, basert på hendelser der to pasienter fikk injisert 20 ganger for stor dose av sin metotreksat-kur på sykehuset. Dette skyldtes at leverende sykehusapotek hadde tilvirket metotreksat i feil styrke og styrkeangivelse, uten at dette hadde blitt oppdaget før pasientene fikk kuren.

Giftinformasjonen mottok 54 hendelser som gjaldt metotreksat i 2014 (personlig meddelse Per Olav Kormeset 16.04.15). Disse hendelsene omfattet både lavdosebehandling med metotreksat-tabletter og metotreksat gitt parenteralt.

---

## **Kan uønskede hendelser med metotreksat forebygges?**

---

Ifølge National Health Services (NHS) i Storbritannia er doseringsfeil med metotreksat-tabletter i stor grad mulig å forebygge. NHS publiserte i 2013 en liste over uønskede pasienthendelser benevnt som *Never Events* (17), der blant annet metotreksat-tabletter var med.



*Never Events* er her beskrevet som «serious, largely preventable patient safety incidents that should not occur if the available preventative measures have been implemented by healthcare providers».

American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) har publisert retningslinjer for hvordan uønskede hendelser med blant annet legemidler i kreftbehandling kan forebygges (18). Dokumentet inneholder en rekke anbefalinger som kan være relevant for sikker administrasjon og bruk av metotreksat.

---

## **Formålet med læringsnotatet**

---

Formålet med notatet var å få en oversikt over hvilke hendelser Meldeordningen har mottatt om feil bruk av metotreksat, og å vise til mulige forbedringer på ulike nivåer. Systemforbedringer er vist å ha langt mer langvarig effekt enn tiltak på individnivå (19). I kommentarartikkelen «Not again» i *British Medicine Journal* var hovedbudskapet at det ikke nytter med formaninger om at helsepersonell skal skjerpe seg. Derimot ligger løsningen i redesign av systemer, der det tas høyde for at mennesker gjør feil (20).

I tråd med ulike bruksområder for metotreksat, har notatet to hoveddeler og omhandler uønskede hendelser og forslag til forbedringsområder knyttet til:

1. Lavdosebehandling med metotreksat-tabletter
2. Metotreksat gitt parenteralt som cellegiftkur

---

# Metode

---

## Uttrekk fra database for identifikasjon av hendelser

---

Identifikasjon av hendelser knyttet til metotreksat ble gjort med tekstsøk i databasen for innmeldte hendelser til Meldeordningen. Søkord var Methotrexat, Metotrexat, Metotreksat, Methotreksat og MTX. Meldeordningen har ikke mulighet til å bruke ATC-kode for å identifisere hendelsene.

---

## Litteratursøk

---

For å belyse læringsnotatets tema med aktuell litteratur har vi søkt forskningslitteratur (fortrinnsvis systematiske oversikter) og såkalt grå litteratur (retningslinjer, rapporter, utredninger, hastevarsler og lignende). Det er ikke gjort søkeavgrensninger på språk eller publisjonsår. Forskningsartiklenes metodiske kvalitet er ikke systematisk vurdert.

Det første søket ble gjort i juli 2014 og omfattet blant annet National Guideline Clearinghouse, Cochrane Library og PubMed. I oktober 2014 ble det gjort et nytt søk i PubMed etter litteratur om feil i forbindelse med administrering og monitorering av metotreksat gitt som cellegiftkur, samt et mer sensitivt søk etter grå litteratur om metotreksat publisert av ressursentra innenfor området sikker legemiddelbruk, blant annet Institute for Safe Medication Practices og US Food and Drug Administration. Våren 2015 gjorde vi et supplerende søk etter forskningsartikler om organisering av medisinerommet med legemidler plassert etter ATC-koder. Vi søkte i databasene MEDLINE og Embase.

Litteratursøkene identifiserte en del grå litteratur og litteratur på risiko for feilbruk av metotreksat-tabletter i lavdosebehandling, men lite relevant forskningslitteratur om hendelser knyttet til cellegiftbehandling eller forbedringsområder med effekt på sikker bruk av metotreksat. Grunnen til dette kan være at det er skrevet lite om temaene, eller det kan skyldes begrensninger ved litteratursøket.

Detaljert oversikt over fremgangsmåte og resultat for litteratursøkene er vist i vedlegg 1.

---

# Resultat og diskusjon

---

## Innmeldte hendelser om metotreksat

---

I perioden fra 1.7. 2012 til utgangen av 2014 mottok Meldeordningen 36 meldinger om uønskede hendelser knyttet til behandling med metotreksat. Antallet av slike meldinger var ikke høyt, men på grunn av potensialet for alvorlige/livstruende skader er det viktig å sikre riktig administrasjon og bruk av dette legemidlet.

---

## Hendelser tatt ut av materialet

---

Fire hendelser ble tatt ut av materialet fordi de skjedde i virksomheter som ikke var meldepliktige til Meldeordningen i henhold til Spesialisthelsetjenestelovens §3-3 (21). Flere av disse hendelsene gjaldt hjemmesykepleiens administrasjon av metotreksat.

I tillegg var det én melding som omhandlet en type bivirkning av metotreksat som er ansett som kjent, og som ikke utløste noen forslag til endringer.

---

## Hendelser inkludert i notatet

---

De 31 inkluderte hendelsene var meldt fra alle regionale foretak; 18 meldinger fra Helse Sør-Øst, syv fra Helse Vest, én fra Helse Midt og fem fra Helse Nord. Hendelsene fordelte seg ganske likt i de to hovedgruppene; 14 hendelser var knyttet til lavdosebehandling, og 17 hendelser omfattet parenteral behandling med metotreksat.

Sted for hendelsen har ikke en entydig verdi ved innmelding av hendelser. Fra noen oppgis foretaket som «sted for hendelsen», fra andre oppgis også sengepost. Hendelsene knyttet til lavdosebehandling var meldt fra mange ulike steder; for eksempel kirurgisk sengepost, indremedisin, ortopedi, psykiatri, hudavdeling, lungeavdeling og kvinneklinikk. Hendelsene for parenteral behandling med metotreksat var i hovedsak knyttet til barneavdelinger. 13 av disse hendelsene gjaldt barn under 18 år.

Kortversjon av hendelsene presenteres i en tabell for hver hovedgruppe.

## Hendelser ved lavdosebehandling med metotreksat

Meldte hendelser er presentert i tabell 1.

Tabell 1. Svikt ved ordinasjon og administrasjon av metotreksat-tabletter, n=14. Opplysningene er i hovedsak hentet fra de innkomne meldingene.

Hendelsesbeskrivelse	Årsaksbeskrivelse	Hvordan oppdaget?	Klinisk konsekvens
<b>ORDINASJON - INNLEGGELSE/ KURVEFØRING</b>			
Metotreksat gitt daglig istedenfor ukentlig. Medikamentlisten skrevet innkomstdagen er feil, og det er ikke rettet opp før ved utreise	Rutiner/prosedyrer ikke fulgt Mangelfull faglig vurdering	Ved reinnleggelse	Gradvis fallende beinmargsparmetre, med pågående blødning og lave trc.
Pasienten hadde blitt overdosert på metotreksat fra innleggelse. Hun skulle hatt 5mg per uke og hadde fått 10 mg per dag	Feil i inntakjournal/kurve	På visitten	Stomatitt, leukopeni, anorexi og magesmerter, høye leverprøver. Spørsmål om reoperasjon skyldtes feilmedisineringen
Lege skrev i inntakjournalen og i kurven at pas skulle ha metotreksat 15 mg x 2 hver dag	Mangelfull faglig vurdering	Oppdaget av sykepleier	Ingen
Pasienten fikk metotreksat 15 mg tbl daglig i 4 dager, istedenfor ukentlig	Feil i inntakjournal/kurve	Ikke oppgitt	Det ble satt i gang tiltak etter prosedyren for overdosering
Metotreksat utelatt i kurve	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ingen
Ordinert og fikk metotreksat daglig i 4 dager	Ikke oppgitt	Sykepleier oppdaget feilen	Metotreksatforgiftning. Behandling på Medisinsk overvåkning
Metotreksat 5 + 5 /uke (mandag) i kurven. Uklart om dette var 5 tabletter + 5 tabletter eller 5 mg + 5 mg /uke (mandag)	Dårlig tid hos legen?	Ved gjennomgang av kurver i forbindelse med bestilling av medisiner	Ingen
Metotreksat finnes i styrke 2,5 mg. I DIPS dosert 12,5 mg/uke og skrevet 2 tbl i parentes	Trolig fordi det var kopi av forrige notat	Ved poliklinisk kontroll	Ingen
<b>ORDINASJON - UTSKRIVNING/EPIKRIS</b>			
I epikrise ble folat utelatt slik at metotreksat sto oppført to ganger pr uke	Unøyaktig kurveføring. Barrierer og kontrolltiltak avdekket ikke feil	Pasienten	Pasienten hadde ikke tatt tablettene
Skulle vært 7,5 mg x 2 hver mandag. Skrevet ut herfra med 7,5 mg x 2 (dvs daglig)	Feil dosering av metotreksat i epikrise	Ved reinnleggelse	Reinnlagt akutt. Metotreksatforgiftning. Stomatitt og beinmargssvikt
Diktert at pasienten skal ha Seroxat 20mgx1 i medisinlisten. Ved en feil blir det skrevet Metotreksat og ikke Seroxat, dose 20mgx1	Ikke oppdaget ved godkjenning av epikrisen	Ved reinnleggelse	Reinnlagt intensivavdeling. Pasienten har fått antidot og følger retningslinjer/anbefalinger
Muntlig informasjon om å starte med 10 mg /uke til pasient og pårørende. I poliklinisk notat sendt tilsynslege sykehjem, var det skrevet metotreksat 10 mg x 1	Muntlige overleveringer, større risiko for feil. Burde vært direkte kontakt med tilsynslege	Ved reinnleggelse	Fall i blodverdier, lavt blodtrykk
<b>UTDELING</b>			
I kurve angitt at folat skal gis søndag – torsdag, blir gitt fredag. Metotreksat kan ikke gis fredag da det ikke kan gis samme dag som folat	Mange sykepleiere på avdelingen, forskjellige måter å tolke forskrivningen på	Ikke oppgitt	Ingen
Pasienten skulle ha 3 tabletter metotreksat i en dose pr uke. Lagt bare 1 tablett i ukedosetten	Kun skrevet at pasienten skal ha metotreksat hver torsdag. Antall tabletter ikke angitt	Ikke oppgitt	Ingen

### ***Vurdering av hendelsene i tabell 1***

De fleste hendelsene skjedde i forbindelse med ordinasjon, enten ved innleggelse eller utskrivning på grunn av feilføring i journal/kurve/epikrise. En hendelse gjaldt forveksling av Seroxat med metotreksat uten at dette ble oppdaget før pasienten ble reinnlagt med forgiftningssymptomer. Meldeordningen har ikke fått inn flere meldinger om akkurat denne forvekslingen.

Det antas at metotreksat var et legemiddel som pasientene brukte fra før, og som skulle videreføres ved innleggelse eller utskrivning. Oppgitte årsaker var direkte relatert til hendelsene, mens bakenforliggende faktorer eller medvirkende årsaker var beskrevet i liten grad i meldingene. For eksempel ble feil i inntakjournal oppgitt som årsak til at pasienten fikk metotreksat daglig istedenfor ukentlig under oppholdet. Det fremkom ikke hvilke forhold som medvirket til at doseringen ble feilført.

Det var hovedsakelig tre forhold som bidro til at hendelsene ble oppdaget:

- Kollegaer stilte spørsmål ved dose/dosering
- Pasientens årvåkenhet
- Kliniske symptomer på metotreksatforgiftning

Halvparten av hendelsene førte til moderat eller betydelig skade på pasienten, det vil si intensivbehandling, forlenget sykehusopphold eller reinnleggelse. Ingen av hendelsene førte til dødsfall. En medvirkende årsak til at hendelsen først ble oppdaget da pasienten fikk symptomer på forgiftning, kan være at helsepersonell ikke kjenner godt nok til at symptomene kan komme mye senere enn inntaket av metotreksat (3).

---

### **Identifiserte forbedringsområder – lavdosebehandling**

---

Forslag til forbedringsområder ble identifisert ut fra opplysninger i meldingene, anbefalinger beskrevet i forskningslitteratur og av ulike nasjonale og internasjonale overvåkingsorganer. Formålet var å finne forbedringsområder som kunne bidra til sikker bruk av metotreksat, men flere av forslagene kan også vurderes i et større perspektiv og være innspill til sikrere rutiner for legemiddelhåndtering generelt.

#### ***Kunnskap om metotreksat***

Manglende faglig vurdering ble angitt som årsak til flere av hendelsene. Dette kan tyde på at kjennskapet til dette legemidlet var for dårlig, med feildosering som resultat. Tilstrekkelig kunnskap om hvordan metotreksat spesielle virkning og omdanning i kroppen er viktig for å sikre korrekt håndtering av dette legemidlet.

I en publikasjon fra RELIS om feilbruk av metotreksat ble det også påpekt at helsepersonell må ha nødvendige kunnskaper om legemidler som ordineres og administreres (7). Det må sikres gjennom systematiske opplæringstiltak knyttet til legemiddelhåndteringen.

Under preparatomtalen for metotreksat i Legemiddelhåndboken står det at metotreksat bare må forskrives av lege som har erfaring med preparatets egenskaper og virkemåte (1). Hvordan sikres dette ved ordinasjon i sykehus?

### ***Journal-/kurveføring***

Hvordan legemidler føres i kurven er viktig for all legemiddelhåndtering i sykehus. Spesifikke anbefalinger knyttet til føring av metotreksat i journal/kurve fant vi i internasjonale publikasjoner/retningslinjer:

- Safe use of methotrexate – New South Wales, Australia (22):
  - Angi hvilken ukedag tabletten skal tas, ikke bare en gang ukentlig
  - Angi mengden i milligram (mg), ikke i antall tabletter
  - Angi indikasjon for behandlingen
- Targeted Medication Safety Best Practices for Hospitals (23):
  - Indikasjon må bekreftes hvis metotreksat ordineres oftere enn ukentlig
- National Health Services rapport «Improving compliance with oral methotrexate guidelines» (24):
  - Ved elektronisk forskrivning/ordinasjon må det legges inn advarsler eller flagg som ikke er lette å overse eller ikke kan overstyres

### ***Kontrollrutiner og ansvarsforhold***

I meldingene var det flere forslag til forbedringer av kontrollrutiner og ansvarsforhold:

- Bedre gjennomgang og kontroll av medisinalisten (for eksempel under legevisitten)
- Bedre rutiner for dobbeltkontroll (uavhengige kontroller)
- Overlege involvert i previsitten
- Entydige rutiner for hvem som godkjenner epikrisen

Kanskje det bør være et krav at overlege eller erfaren lege i spesialisering er involvert i previsitten?

Kontrollrutiner må gjøres på en systematisk måte og etterleves av alle. Rutiner som baseres på kollegers årvåkenhet, vil ikke kunne gi en sikker kontroll av kritiske oppgaver.

Ansvarsforhold må være avklart slik at det er entydig hvem som skal gjøre de ulike kontrollene i ordinerings og administrasjon av metotreksat/legemidler generelt. Når ordinasjonsfeil ikke ble avdekket under oppholdet, var det antakelig flere kontroller og barrierer som sviktet, slik det også var beskrevet i Helsetilsynets tilsynsrapport i 2014 (16).

For generelle forbedringsforslag knyttet til ordinasjon, kurveføring og utførelse av dobbeltkontroll vises til læringsnotatet fra Meldeordningen om forveksling av legemidler (25).

### ***Plassering av legemidlene i terapeutiske grupper (ATC-koder)***

Oversiktlig medisinallager på post/avdeling er en av forutsetningene for trygge legemiddelrutiner (25, 26) og kan være en barriere mot feilmedisinering, slik eksemplet under viser til.

Dette var en hendelse der metotreksat-tabletter ble ordinert daglig, og der dette medførte redesign av legemiddellageret:

*Etter hendelsen har man startet med apotekstyrt medisinrom. Medikamentene er sortert etter ATC-prinsippet. «ATC-gruppe – L cytostatika». En post har sortert alfabetisk innen hver ATC-gruppe, en annen post har sortert etter undergrupper i ATC. Av tilsynsfarmasøyt vurderes sortering etter ATC undergrupper som tryggest. Dersom sykepleier plukker feil medikament, vil en hente liknende medikament.*

Vi har ikke funnet studier som understøtter at ATC-styrt lagring av legemidler reduserer risikoen for feil, men det anbefales imidlertid av flere legemiddelkomiteer ved norske sykehus. Noen lokale veiledere anbefaler også at legemiddellageret organiseres og inndeles etter ATC-systemet (27, 28).

### ***Doseringsguide sammen med metotreksat på medisinrommet***

I publikasjonen fra New South Wales i Australia om sikker bruk av metotreksat-tabletter, var ett av tiltakene å plassere en doseringsguide/varsel sammen med pakningen i lageret (22). Her ble det også foreslått å sende med et faktaark om metotreksat ved leveranse til den enkelte post.

### ***Pakning og pakningsvedlegg***

Bedre merking på legemiddelpakningen ble foreslått i en av meldingene. Legemiddelverket har i samarbeid med leverandørene kommet frem til en løsning på dette der pakning og pakningsvedlegg for metotreksat tabletter blir merkes med følgende tekst:

*ADVARSEL: Doseres 1 gang i uken. Daglig bruk kan gi alvorlig forgiftning. (29)*

### ***Liste over risikosituasjonslegemidler som inkluderer metotreksat***

I Danmark har *Patientombuddet* publisert en liste over risikosituasjonslegemidler utfra gitte kriterier. Denne ble sist oppdatert i mars 2015 (30). Lavdosebehandling med metotreksat er inkludert i listen. I nyhetsbrev fra *Patientombuddet 1/2015* står det følgende: «Meningen er at utbrede kjendskap til de lægemidler, hvor der hyppigst opstår problemer med patientsikkerheden, og hvor sundhedspersonalet derfor skal være særlig oppmerksomme». Det anbefales å gjøre lokale tilpasninger til denne.

I tillegg til denne oversikten har pasientombudet utarbeidet huskeliste for seks legemiddelgrupper (inkludert metotreksat) «der kræver din særlige oppmerksomhed» (31).

I Norge finnes det ikke en tilsvarende oversikt risikosituasjonslegemidler. I hvilken grad det finnes slike lister regionalt eller på foretaksnivå, er ikke kjent. Det foreslås derfor at det vurderes å utarbeide en slik oversikt, basert på ulike kilder og samarbeid nasjonalt og regionalt, og at effekten av en slik oversikt evalueres.

### ***Legemiddelsamstemming og involvering av pasienten***

Pasientsikkerhetsprogrammet beskriver samstemming av legemiddellister som «en metode der helsepersonell i samarbeid med pasienten skal sikre overføring av korrekt informasjon om pasientens legemiddelbruk»(32). Programmets tiltakspakke for samstemming omfatter blant annet sjekklister til bruk ved innleggelse og utskrivning fra sykehus. Pasientsikkerhetsprogrammet har lagt ut flere artikler om hvordan samstemming nå implementeres i norske sykehus.

Legemiddelverket skriver dette på sine nettsider: «Lege som overtar behandlingsansvaret for en pasient, bør alltid utføre legemiddelsamstemming» (33). Fastlege er direkte forpliktet til å utføre legemiddelsamstemming gjennom Fastlegeforskriften § 25. Sykehusleger er indirekte forpliktet gjennom Journalforskriften § 9.

Kunnskapssenteret har i 2015 publisert en systematisk oversikt om effekt av samstemming av legemiddellister (34). Syv av oversiktene konkluderte med at samstemming av legemiddellister sannsynligvis reduserte antall uønskede avvik, men at det var for lite informasjon til å kunne si noe sikkert om klinisk effekt. Mer forskning er nødvendig.

Skriftlig informasjonsmateriell kan også gjøre brukere og pårørende bedre i stand til å følge med på sin egen behandling og dermed bidra til sikker legemiddelbruk. Noen råd for hva pasienter og brukere kan bidra med for å bedre egen sikkerhet i møte med helsetjenesten er beskrevet i brosjyren *10 råd til deg som pasient*. Denne brosjyren finnes på 10 språk + lydfil (35). Når det gjelder metotreksat, er det spesielt viktig at pasient/pårørende er kjent med legemidlet og om risikoen for feilbruk (2).



## Hendelser ved metotreksat gitt parenteralt

Meldte hendelser er presentert i tabell 2.

Tabell 2. Svikt ved metotreksat gitt parenteralt, n=17. Opplysningene er hentet fra de innkomne meldingene.

Hendelsesbeskrivelse	Årsaksbeskrivelse	Hvordan oppdaget?	Klinisk konsekvens
<b>STYRKE/DOSERING</b>			
Fra apoteket var det blandet feil, slik at det var 240 mg som var i sprøyta, og det ble da injisert intraspinalt.	Feilblanding på apoteket Rutine/prosedyre ikke fulgt	Barnelege sjekket med apoteket pga av mistanke om feilblanding.	Pas fikk krampeanfall. Dette er en toksisk dose som kunne gitt store hjerneskader
Fikk injisert 240 mg metotreksat intraspinalt i stedet for 12 mg som var bestilt. Sprøyta var merka med 12 mg.	Feilblanding og medfølgende feilmerking fra apoteket. Rutine/prosedyre ikke fulgt.	Uvanlig med krampeanfall. En pasient med samme reaksjon.	Fikk krampeanfall.
Doserte mg/kg i stedet for mg/m <sup>2</sup> , dosen ble 540 mg og 360 mg i stedet for 18 og 12 mg	Jeg så ikke godt nok hva som sto i papirene	Av bakvakt	Ingen
<b>HASTIGHET PÅ KUREN</b>			
Første pose med cellegift var gått inn, og pose nr. 2 skulle henges opp. Jeg kom da i skade for å sette inn 20ml på 400ml/t.	Overtok pasienten etter at 1 pose med cytostatika var gått inn	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt
Hastighet på kur var 19.7 ml/t Da det var noen timer igjen synes jeg det var veldig mye cytostatika igjen i posen. Cyt lab. sa de hadde trukket ut 50 ml NACL og satt inn Mtx i en mengde på 50 ml.	Ofte er det 15 ml NaCl for mye i en 500 ml NaCl pose. Om dette stemte skulle kuren ha gått på 24.6 ml /t	Da det var noen timer igjen var det veldig mye cytostatika i posen	Veldig høy MTX konsentrasjon ved måling
MTX-høydose pågikk på for høy rate i forhold til antall timer den skulle pågå. På flasken står det 295 ml metotreksat blandet i Salidex, mens det på posen står 510 ml. Hastigheten er beregnet utfra volumet angitt på posen.	Travel vakt. En annen vekt enn vanlig. Flere hadde vært involvert ved kontroll av posen, og da kuren startet.	Nattevakt sjekket.	MTX/kreatinin spill. Koblet på scoop, økt hydrering
<b>MONITORERING</b>			
Utelatt folinatdose	Vaktskifte. Uerfarne sykepleiere. Høy arbeidsbelastning. Komplisert skjema	Ikke signert for at folinat var gitt i kur-skjemaet	Nytt MTX spill, dobbelt dose kalsiumfolinat
Det ble ikke forordnet kalsiumfolinat, og ikke sagt noe om at dette skulle gis	Sykepleier var ikke klar over dette. Begrenset kompetanse, lav bemaning	Neste vaktteam.	Dobbel dose kalsiumfolinat
Glemte å gi kalsiumfolinat	Veldig travelt	Kom på det selv	Ikke oppgitt
Hydrering ble avsluttet før metotreksat-spill var under ønsket nivå uten vurdering av lege	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt	Ingen
Nattevakt glemte å måle metotreksat konsentrat, samt gi natriumhydrogenkarbonat	Den ansatte var vikar, og ikke kjent med metotreksat prosedyre / skjema	Ikke oppgitt	Mild
Hydrering var ikke justert selv om kreatinin hadde økt mer enn 50%	Prosedyre ikke fulgt	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt
<b>BLODPRØVER</b>			
Blodprøver ikke sjekket etter MTX-kur	Travelt	Ikke oppgitt	Hydreringen skulle økt
Metotreksat blodprøve tatt for sent	Feil informasjon om romnummer da blodprøve skulle tas	Ikke oppgitt	Ingen
Blodprøve etter metotreksatkur ble ikke tatt	Misforståelser ved muntlig rapport. Utydelig kur-skjema. Ikke prosedyre	På previsitt dagen etter	Ingen
Feil prøvesvar fra laboratoriet på MTX spill	Kjenner ikke laboratoriets rutiner, behov for dobbeltsjekk av slike spill	Ikke oppgitt	Ingen

## ***Vurdering av hendelsene i tabell 2***

Disse hendelsene skjedde i flere faser; fra tilvirkning, doseberegning, hastighet, monitorering og blodprøvetaking etter kur. Til forskjell fra lavdose-metotreksat, er dette behandling som kun blir gitt i spesialavdelinger i sykehus. Det antas at behandlingen var planlagt, slik at ressursbehov og kompetanse kunne tilpasses kurene som skulle gis. Feil ved tilvirkning av bruksklar løsning og feil blodprøvesvar, gjaldt svikt ved andre enheter. Mulige forbedringsområder knyttet til disse hendelsene ble ikke vurdert i dette notatet.

Årsakene som ble oppgitt, var i hovedsak knyttet til manglende kontinuitet, begrenset kompetanse, travel vakt, komplisert skjema samt at prosedyre ikke ble fulgt.

Hva som kunne være de bakenforliggende eller medvirkende årsakene til at hendelsene skjedde, var ikke beskrevet i meldingene.

Følgende forhold bidro til å avverge skade på pasient:

- Kliniske symptomer
- Bakvakt oppdaget feil beregning før dosen ble gitt til pasienten
- Kollega utførte ekstra kontroll av volumet i flasken/posen
- Kontroll av manglende signatur i skjemaet

I hvilken grad dette var systematiske kontrolltiltak, fremkom ikke i meldingene. Men som for hendelser knyttet til metotreksat-tabletter, synes det som årvåkenhet hadde en stor betydning for å fange opp svikt i behandlingen.

Til forskjell fra metotreksat-tabletter, fikk ingen pasienter betydelig skade som følge av hendelsene. Syv av de totalt 17 hendelsene resulterte i forbigående negativ helseeffekt. Dette skyldtes at hendelsene ble oppdaget i tide slik at nødvendige tiltak ble utført og pasientskade avverget.

---

## Identifiserte forbedringsområder – metotreksat gitt parenteralt

---

Forbedringsforslagene er i hovedsak basert på opplysninger i meldingene, men det anbefales også å se på generelle anbefalinger utarbeidet av ASHP i 2015 (18) og praktiske retningslinjer i Cytostatikahåndboken (36).

### **Kunnskap om behandling med metotreksat**

Flere av meldingene oppga begrenset eller manglende kompetanse som årsaksforklaring. Som helsepersonell har man et selvstendig ansvar for å holde seg faglig oppdatert (37). I tillegg har arbeidsgiver et ansvar for å legge til rette for nødvendig opplæring. Dette er beskrevet i Rundskriv IS-9/2008 fra Helsedirektoratet *Legemiddelhåndtering for virksomheter og helsepersonell som yter helsehjelp* (38). Her heter det:

«Virksomhetsleder må sikre at helsepersonellet har og opprettholder nødvendige kvalifikasjoner i forhold til oppgavens art og den oppfølging som gis. Med kvalifikasjoner siktes det til formelle og reelle kvalifikasjoner, dvs helsefaglig utdanning, tilleggsutdanning og erfaring.»

Cytostatikahåndboken anbefaler at cytostatika som gis parenteralt «skal gis av kvalifisert helsepersonell som kjenner stoffenes virkning, bivirkninger og hvordan de skal håndteres» (kapittel 37, Praktiske retningslinjer) (36). Dette samsvarer med Helsedirektoratets bruk av begrepet dynamisk kompetansekrav, som innebærer at spesiell kompetanse må forventes ut fra hvilke oppgaver som delegeres (38).

Kunnskap om metotreksat bør også være pensum i grunnutdanningene for helsepersonell.

### **Kontrollrutiner og ansvarsforhold**

Det som er beskrevet om kontrollrutiner og ansvarsforhold på side 13, ble også avdekket som et forbedringsområde i flere av meldingene som gjaldt parenteral bruk av metotreksat.

Eksempel fra hendelse knyttet til metotreksatkur der det ble opplyst at kontrollrutinene sviktet:

*Ikke bli så rutinert i sjekking at vi blir sløv og ikke så nøye lenger. Begge kontrollere og regne ut hver for seg og sammenligne resultat. Ikke henge opp eller starte en pose uten at posen er sjekket og at det er signert av to pleiere, dobbeltsjekke for sin egen del hvis andre har sjekket den og du bare skal henge den opp.*

*Flere sykepleiere hadde vært involvert når posen ble kontrollert, og da kuren startet.*

Hvordan utregningen er gjort fremkommer ikke i denne meldingen eller andre meldinger med svikt i beregning av dose eller hastighet på kuren.

Appen «Legemiddelutregning» er et bidrag for tryggere utregning av den mengden legemiddel som skal gis. Den er utviklet av Helsebiblioteket og Legemiddelverket og er fritt tilgjengelig i Norge (39):

«Appen "Legemiddelutregning" er et praktisk verktøy og hjelpemiddel for helsepersonell. «Legemiddelutregning» tar utgangspunkt i aktuell legemiddelform (injeksjon, infusjon, tabletter/kapsler ol.) og veileder brukeren trinnvis frem til riktig svar. Helsepersonell må alltid vurdere om svaret er rimelig. Legemiddelutregninger bør alltid dobbeltkontrolleres. Appen er et hjelpemiddel og endrer ikke helsepersonells ansvar knyttet til eventuell feilmedisinering.»

### ***Skjema for monitorering av kuren***

Utydelig/ komplisert skjema eller at skjemaet ikke var kjent, var oppgitt som årsaker til flere hendelser knyttet til monitorering etter kuren. Som for kurveføring er det viktig at skjemaet er entydig og oversiktlig.

Videre må det forutsettes at alle som er involvert i oppfølgingen, har fått tilstrekkelig opplæring i hvordan skjemaet skal brukes.

### ***Bemanningsplanlegging – tilpasset personell og kompetanse***

«Høy arbeidsbelastning, veldig travelt, begrenset kompetanse» var beskrevet som årsaker i flere av meldingene. En annen viktig årsak var mangel på kontinuitet i oppfølgingen av den enkelte pasient, enten fordi det var vaktskifte eller andre grunner til at oppgaven ble overtatt av en annen. Det må alltid være nok helsepersonell med adekvat kompetanse på hver vakt slik at det oppnås kontinuitet i de oppgavene som er kritiske, og at disse oppgavene kan videreføres etter vaktskifte med minst mulig risiko for feil.

---

# Oppsummering

Hvordan kan disse resultatene anvendes i lokale forbedringsprosesser? Hvordan kan man lære av hendelser man selv ikke har vært involvert i, eller som ikke har skjedd på egen arbeidsplass? Et relevant spørsmål for å komme på sporet av nytte- og overføringsverdi, kan være å stille spørsmålet: *Kunne dette ha skjedd hos oss?* Hvis svaret er *ja, vet ikke eller kanskje*, håper vi at dette notatet kan bidra til større oppmerksomhet om dette legemidlet.

De forbedringsområdene vi har identifisert gjennom analyse og vurdering av dette materialet, er begrenset til de hendelsene som Meldeordningen har mottatt. Tilstrekkelig kunnskap om metotreksat, gode kontrollrutiner og avklarte ansvarsforhold var forbedringsområder for både lavdosebehandling og parenteral bruk av metotreksat. Her oppsummeres forbedringsområdene hver for seg.

## **Forbedringsområder ved lavdosebehandling med metotreksat-tabletter**

Pasienter som bruker lavdose-metotreksat kan finnes blant alle pasientgrupper på sykehus. Det er derfor viktig å være på vakt når det gjelder innleggelse og utskrivning av pasienter som står på metotreksat-tabletter.

Identifiserte forbedringsområder:

- **Tilstrekkelig kunnskap** om hvordan metotreksat virker og omdannes kan hindre at legemidlet doseres feil.
- **Entydig og nøyaktig føring** av dose/dosering i journal/kurve kan redusere risikoen misforståelser. Å legge til indikasjon kan gjøre enklere å kontrollere at doseringen er korrekt.
- **Gode kontrollrutiner** kan avdekke eventuelle feil så tidlig som mulig.
- **Avklarte ansvarsforhold** for kontroll og godkjenning av legemiddelinformasjon for eksempel ved kurveføring, medisinlister, epikrise.
- **Plassering etter ATC-koder** på medisinrommet gir informasjon om hvilke type legemidler som skal administreres som for eksempel cytostatika.
- **Doseringsguide** sammen med metotreksat i lageret kan være en ekstra påminnelse om at dette legemidlet kun skal doseres ukentlig.
- **Tydelig advarsel** på pakning/pakningsvedlegg om at tablettene ikke skal tas daglig kan gi større oppmerksomhet på doseringen.
- **Liste over risikosituasjonslegemidler** som kan øke oppmerksomheten om legemidler med høy risiko for feil eller store konsekvenser ved feil.

- **Legemiddelsamstemming med involvering av pasienten** kan sikre korrekt overføring av informasjon om legemiddelbehandlingen ved innleggelse og utskrivning.

### **Forbedringsområder ved parenteral bruk av metotreksat**

Metotreksat gitt parenteralt som cellegiftkur begrenses til spesialavdelinger på sykehus. Vi håper at de identifiserte forbedringsområdene knyttet til disse hendelse kan ha overføringsverdi til andre tilsvarende avdelinger.

Identifiserte forbedringsområder:

- **Tilstrekkelig kunnskap** om metotreksatbehandlingen kan bidra til at behandlingen blir korrekt, spesielt i forbindelse med monitoreringen etter kur.
- **Skjema for monitorering av kuren** som er enkelt å bruke/følge, og som alle involverte kjenner til, kan redusere risikoen for feil.
- **Gode kontrollrutiner** kan avdekke eventuelle feil så tidlig som mulig.
- **Avklarte ansvarsforhold** slik at det ikke er tvil om hvem som har ansvaret for å godkjenne kontrollene underveis fra ordinasjon til kuren og monitoreringen er avsluttet.
- **Bemanning** tilpasset planlagt behandling kan gi sikrere rammer for administrasjon og monitorering av behandlingen.

---

# Referanser

1. L2.1.2.1 Metotreksat I: Norsk legemiddelhåndbok. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. [Oppdatert 07. feb. 2014; Lest 22. sept. 2014]. Tilgjengelig fra: <http://m.legemiddelhandboka.no/Legemidler/38915>.
2. Madsen S. Metotreksat - pass på doseringen. Statens legemiddelverk. [Oppdatert 31. okt. 2014; Lest 26. nov. 2014]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Feildosering-av-metotreksat.aspx>.
3. Metotreksat - behandlingsanbefaling for feildoseringer ved lavdosebehandling. Giftinformasjonssentralen. [Oppdatert 19. des. 2013; Lest 03. okt. 2014]. Tilgjengelig fra: <http://www.helsebiblioteket.no/forgiftninger/legemidler/metotreksat-behandlingsanbefaling-for-feildoseringer-ved-lavdosebehandling>.
4. Metotreksat - behandlingsanbefaling ved akutt forgiftning. Giftinformasjonssentralen. [Oppdatert 19. des. 2013; Lest 11. jun. 2015]. Tilgjengelig fra: <http://www.helsebiblioteket.no/forgiftninger/legemidler/metotreksat-behandlingsanbefaling-ved-akutt-forgiftning>.
5. Dahl O, Lehne G, Baksaas I, Kvaløy S, Christoffersen T, (red.). Medikamentell kreftbehandling: Cytostatikaboken. 7. utg. Oslo: Farmakologisk institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo 2009. <http://cytostatikaboken.moses.no/index.php>
6. Austdal L, Nguyen H. Folsyre og folinsyre – hva er forskjellen? Tidsskr Nor Laegeforen 2007;127(24):3284.
7. Stenberg-Nilsen H. Metotreksat – pass på doseringen. RELIS. [Oppdatert 26. sept. 2013; Lest 31. juli 2014]. Tilgjengelig fra: [http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt\\_om\\_bivirkninger/2013/Metotreksat\\_pa\\_ss\\_pa\\_doseringen](http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2013/Metotreksat_pa_ss_pa_doseringen).
8. Moore TJ, Walsh CS, Cohen MR. Reported medication errors associated with methotrexate. Am J Health Syst Pharm 2004;61(13):1380-1384.
9. Patientombuddets Læringsenhet. Særlige risikoområder ved oral behandling med methotrexat. Frederiksberg: Patientombuddet; 2013 <https://www.patientombuddet.dk/Publikationer/OBS-meddelelser/~media/Laering/OBS/OBS%20v7%20aendring%20af%20nedsat%20Olevertal%20til%20nedsat%20leverfunktion.ashx>
10. Sinicina I, Mayr B, Mall G, Keil W. Deaths following methotrexate overdoses by medical staff. J Rheumatol 2005;32(10):2009-2011.
11. Moisa A, Fritz P, Benz D, Wehner HD. Iatrogenically-related, fatal methotrexate intoxication: a series of four cases. Forensic Sci Int 2006;156(2-3):154-157.

12. Yeoh S, Siderov J. Methotrexate misadventure: a case for counselling. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(2):230-232.
13. Methotrexate - safe prescribing - once a week. Waitemata District Health Board. [Oppdatert mai 2014]. Tilgjengelig fra: <http://www.saferx.co.nz/full/methotrexate.pdf>.
14. ISMP list of high-alert medications in acute care settings. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). [Lest 04. nov. 2014]. Tilgjengelig fra: <http://www.ismp.org/tools/institutionalhighAlert.asp>.
15. Institute for Safe Medication Practices. Beware of erroneous daily oral Methotrexate dosing. [Oppdatert 03. april 2002]. Tilgjengelig fra: <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20020403.asp>.
16. Statens helsetilsyn. Helseforetak feilmedisinering uforsvarlig høye doser Methotrexate: avgjørelse i tilsynssak - brudd på spesialisthelsetjenesteloven § 2-2. Statens helsetilsyn. [Oppdatert 30. mai 2014; Lest 31. juli 2014]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsetilsynet.no/no/Tilsyn/Tilsynssaker/Helseforetak-feilmedisinering-uforsvarlig-hoye-doser-Methotrexate/>.
17. The never events list; 2013/14 update. London: NHS England; 2013  
<http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/12/nev-ev-list-1314-clar.pdf>
18. Goldspiel B, Hoffman JM, Griffith NL, Goodin S, DeChristoforo R, Montello CM, et al. ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors with Chemotherapy and Biotherapy. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72(8):e6-e35.
19. Riskanalys och händelsesanalys - handbok för patientsäkerhetsarbete. Stockholm: Socialstyrelsen; 2009.  
<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2009/2009-126-120>
20. Berwick D. Not again! Preventing errors lies in redesign - not exhortation. *BMJ* 2001;322(7285):247-248.
21. Lov om spesialisthelsetjenesten m.m. LOV-1999-07-02-61.  
[https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-61/KAPITTEL\\_3#KAPITTEL\\_3](https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-61/KAPITTEL_3#KAPITTEL_3)
22. Methotrexate - safe use of oral Methotrexate. North Sydney: NSW Health. Clinical Excellence Commission.; 2011  
[http://www0.health.nsw.gov.au/policies/pd/2005/pdf/PD2005\\_624.pdf](http://www0.health.nsw.gov.au/policies/pd/2005/pdf/PD2005_624.pdf)
23. 2014-15 targeted medication safety best practices for hospitals. Institute for Safe Medication Practices. [Oppdatert 03. okt.2014]. Tilgjengelig fra: <http://www.ismp.org/tools/bestpractices/TMSBP-for-Hospitals.pdf>.
24. Improving compliance with oral methotrexate guidelines. National Health Services. [Oppdatert 31.1.2007; Lest 8.1.2015]. Tilgjengelig fra: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=59800>.
25. Saastad E, Klem K, Nguyen KN, Flesland Ø. Forveksling av legemidler. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013. (Notat fra Kunnskapssenteret).  
<http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/forveksling-av-legemidler>



26. Conrad C, Fields W, McNamara T, Cone M, Atkins P. Medication room madness: calming the chaos. *J Nurs Care Qual* 2010;25(2):137-144.
27. Helse Sør-Øst RHF. Legemiddelhåndtering. 2010.
28. Spigset O, Melheim BL, Børseth AW, Solberg RR, Bjørgum I, Waldahl JI, et al. Rekvirering, mottak, oppbevaring, kontroll og retur av legemidler. St. Olavs hospital. [Oppdatert 26.06.2012]. Tilgjengelig fra: [http://www.stolav.no/ftp/stolav/eqspublic/pasientforlop/docs/doc\\_8087/index.html](http://www.stolav.no/ftp/stolav/eqspublic/pasientforlop/docs/doc_8087/index.html).
29. Tydeligere advarsel mot daglig bruk av metotreksattabletter. Statens legemiddelverk. [Oppdatert 29. mai 2015; Lest 09. jun. 2015]. Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Tydeligere-advarsel-mot-daglig-bruk-av-metotreksattabletter.aspx>.
30. Risikosituationslægemidler. Dansk Patientsikkerhetsdatabase. [Lest 09. mars 2015]. Tilgjengelig fra: <http://dpsd.demo.privatsite.dk/Publikationer/Risikosituationslaegemidler.aspx>.
31. Tabel over risikosituationslægemiddelgrupper. Patientombuddet. [Oppdatert 2015; Lest 09. mars 2015]. Tilgjengelig fra: [http://dpsd.demo.privatsite.dk/Publikationer/Risikosituationslaegemidler/~media/Foundry/Sites/DPSD/Risikosituationslaegemidler/TABEL%20OVER%20RISIKOSITUATIONSLAEGEMIDDELGRUPPER\\_final.ashx](http://dpsd.demo.privatsite.dk/Publikationer/Risikosituationslaegemidler/~media/Foundry/Sites/DPSD/Risikosituationslaegemidler/TABEL%20OVER%20RISIKOSITUATIONSLAEGEMIDDELGRUPPER_final.ashx).
32. Samstemming av legemiddellister. Helsedirektoratet - Sekretariatet for nasjonalt pasientsikkerhetsprogram. [Oppdatert 27. feb. 2015; Lest 17. mars 2015]. Tilgjengelig fra: <http://www.pasientsikkerhetsprogrammet.no/no/I+trygge+hender/Innsatsomr%C3%A5der/Samstemming+av+legemiddellister.16.cms>.
33. Legemiddelgjennomgang. Statens legemiddelverk. [Oppdatert 14. aug. 2014; Lest 17. mars 2015]. Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/Bruk\\_og\\_raad/Raad\\_til\\_helsepersonell/Legemiddelgjennomgang/Sider/default.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Bruk_og_raad/Raad_til_helsepersonell/Legemiddelgjennomgang/Sider/default.aspx).
34. Holte H, Hafstad E, Vist GE. Oppsummering av systematiske oversikter om effekt av samstemming av legemiddellister. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015. (Rapport fra Kunnskapssenteret nr 7-2015). <http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/oppsummering-av-systematiske-oversikter-om-effekt-av-samstemming-av-legemiddellister>
35. Saunes I. 10 råd til deg som pasient. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2009 <http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/pasientbrosjyre-pa-10-sprak>
36. Bruun LI, Johansen M, Myhr K, Holte H, Baksaas I. Kapittel 37: Praktiske retningslinjer. I: Dahl O, Lehne G, Baksaas I, Kvaløy S, Christoffersen T, red. Medikamentell kreftbehandling: Cytostatikaboken 7 utg. Oslo: Farmakologisk institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo; 2009. s. [http://cytostatikaboken.moses.no/index.php?seks\\_id=7958&element=Del&k=4](http://cytostatikaboken.moses.no/index.php?seks_id=7958&element=Del&k=4)
37. Lov om helsepersonell m.v. LOV-1999-07-02-64. <http://lovdata.no/all/nl-19990702-064.html>

38. Helsedirektoratet. Legemiddelhåndtering for virksomheter og helsepersonell som yter helsehjelp. Oslo: Helsedirektoratet; 2015. (Rundskriv IS-7/2015).  
<https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/legemiddelhandtering-for-virksomheter-og-helsepersonell-som-yter-helsehjelp>
39. Legemiddelutregning [app]. Statens legemiddelverk ; helsebiblioteket.no. [Oppdatert 23. okt. 2014; Lest 24. jun. 2015]. Tilgjengelig fra:  
<https://play.google.com/store/apps/details?id=no.shortcut.helsebibliotek&hl=no>.

# Vedlegg

## Litteratursøk: doseringsfeil ved metotreksatbehandling for pasienter med revmatiske lidelser

Dato for søk: 07.07.14.

Kilder søkt	Mulig relevante søke-resultater	Søkestrategi
<a href="#">BMJ Best Practice</a>	<a href="#">Rheumatoid arthritis: Treatment options</a> Oppdatert juni 2013	Søkestrategi: methotrexate and RA
<a href="#">UpToDate</a>	<a href="#">Use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis</a> Oppdatert mai 2014	Søkestrategi: methotrexate
<a href="#">Nasjonale retningslinjer og veiledere fra Helsedirektoratet</a>	Ingen relevante treff.	Søkestrategi: methotrexat; methotreksat; metotreksat; MTX; revmatoid; revmatisk; reumatoid; reumatisk
<a href="#">Fagprosedyrer.no</a>	Ingen relevante treff.	Gjennomgang av fagprosedyrer under emne: Muskel, ledd, skjelett, bindevev
<a href="#">Helsebibliotekets retningslinjebase (norske retningslinjer)</a>	Ingen relevante treff.	Via helsebiblioteket.no avgrenset til Retningslinjer: methotrexat; methotreksat; metotreksat; MTX
<a href="#">Nationella riktlinjer fra Socialstyrelsen (SE)</a>	<a href="#">Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar 2012</a> s. 40-41	Gjennomgang av listen over «Slutliga riktlinjer».
<a href="#">Nationale kliniske retningslinjer fra Sundhedsstyrelsen (DK)</a>	Ingen relevante treff.	Gjennomgang av listene over Nationale kliniske retningslinjer: Udgivelser / Igangværende / Komende.

<a href="#">National Guideline Clearinghouse</a>	<p><a href="#">2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis</a> American College of Rheumatology 2012</p> <p><a href="#">Rheumatoid arthritis: diagnosis, management and monitoring</a> British Columbia Medical Services Commission 2012</p> <p><a href="#">Management of early rheumatoid arthritis. A national clinic guideline</a> Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2011</p>	<p>Søkestrategi: '(methotrexate or mtx)' and 'rheumat*'</p>																														
<a href="#">NICE Guidance</a>	<p><a href="#">Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults (CG79)</a> Sist endret august 2013</p>	<p>Conditions and diseases &gt; Musculoskeletal conditions &gt; Arthritis Eller Søkord: methotrexate avgrenset til Guideline</p>																														
<p><a href="#">The Cochrane Library</a> (Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments)</p>	<p>Søketreff fra linje #7 <a href="#">Methotrexate for treating rheumatoid arthritis</a> Lopez-Olivo 2014</p> <p><a href="#">Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving Methotrexate for rheumatoid arthritis</a> Shea 2013</p> <p><a href="#">Flere mulige treff.</a></p>	<p>Søkestrategi:</p> <table border="1"> <tr> <td>#1</td> <td>MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees</td> <td>4115</td> </tr> <tr> <td>#2</td> <td>rheumat*:ab,kw,ti</td> <td>8293</td> </tr> <tr> <td>#3</td> <td>#1 or #2</td> <td>8418</td> </tr> <tr> <td>#4</td> <td>MeSH descriptor: [Methotrexate] this term only</td> <td>2820</td> </tr> <tr> <td>#5</td> <td>(methotrexate or MTX):ab,kw,ti</td> <td>5035</td> </tr> <tr> <td>#6</td> <td>#4 or #5</td> <td>5035</td> </tr> <tr> <td>#7</td> <td>#3 and #6 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td>#8</td> <td>MeSH descriptor: [Medication Errors] explode all trees</td> <td>264</td> </tr> <tr> <td>#9</td> <td>(overdose* or intoxication or iatrogen* or medication near/2 error* or drug near/2 error* or dosing next error*):ab,kw,ti</td> <td>2615</td> </tr> <tr> <td>#10</td> <td>#8 or #9</td> <td>2660</td> </tr> </table>	#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	4115	#2	rheumat*:ab,kw,ti	8293	#3	#1 or #2	8418	#4	MeSH descriptor: [Methotrexate] this term only	2820	#5	(methotrexate or MTX):ab,kw,ti	5035	#6	#4 or #5	5035	#7	#3 and #6 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	73	#8	MeSH descriptor: [Medication Errors] explode all trees	264	#9	(overdose* or intoxication or iatrogen* or medication near/2 error* or drug near/2 error* or dosing next error*):ab,kw,ti	2615	#10	#8 or #9	2660
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	4115																														
#2	rheumat*:ab,kw,ti	8293																														
#3	#1 or #2	8418																														
#4	MeSH descriptor: [Methotrexate] this term only	2820																														
#5	(methotrexate or MTX):ab,kw,ti	5035																														
#6	#4 or #5	5035																														
#7	#3 and #6 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	73																														
#8	MeSH descriptor: [Medication Errors] explode all trees	264																														
#9	(overdose* or intoxication or iatrogen* or medication near/2 error* or drug near/2 error* or dosing next error*):ab,kw,ti	2615																														
#10	#8 or #9	2660																														

		#11	#7 and #10 [RA + Methotrexate Feilmedisinering] in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) Other Reviews and Technology Assessments	0
		#12	#6 and #10 [Feilmedisinering + Methotrexate] in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	0
<a href="#">Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten</a>	Ingen relevante treff.	Søkestrategi: methotrexate; MTX; metotreksat		
<a href="#">PubMed – Clinical Queries</a>	<a href="#">Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: Up and down scaling of the dose and administration routes</a> Tornero 2014	Søkestrategi: ((methotrexate or MTX) AND (rheuma* or arthritis) AND (medication error* or drug error* or administration error* or overdose or dosing error* or iatrogen*))  Systematic reviews: 2 Therapy, broad: 56		

### Andre kilder søkt juli 2014

[Metotreksat - behandlingsanbefaling for feildoseringer ved lavdosebehandling](#)

Giftinformasjonssentralen 2010

[Methotrexate – DRUGDEX Evaluationshttp://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/A010D2/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/OCC813/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=methotrexate](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/A010D2/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/OCC813/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=methotrexate)

Micromedex

#### [L2.1.2.1 Metotreksat](#)

Norsk legemiddelhåndbok

## Litteratursøk: feil ved parenteral administrering av metotreksat

Dato for søk: 09.10.2014.

Kilder søkt	Mulig relevante søkeresultater	Søkestrategi
<b>Fra ressursentra innenfor legemiddelsikkerhet:</b>		
<a href="#">ASHP- pharmacists advancing healthcare (US)</a>	Ingen relevante treff.	Søkt via Google allintitle: "methotrexate" site:http://www.ashp.org/
<a href="#">European Medicines Agency</a>	Ingen relevante treff.	Søkt via Google allintitle: "methotrexate" site:http://www.ema.europa.eu/
<a href="#">Institute for Safe Medication Practices</a> (internajonal organisasjon)	<a href="#">Beware of erroneous daily oral methotrexate dosing</a> 2002  <a href="#">Methotrexate - Consumer Med Safety</a>  <a href="#">ISMP List of High-Alert Medications in Acute Care Settings</a> 2014  <a href="#">2014-15 targeted Medication safety Best Practices for Hospitals</a> (se Best Practice 2)	Søkt via Google 1) allintitle: "methotrexate" site:http://www.ismp.org/ 2) "methotrexate" site:http://www.ismp.org Det siste året
<a href="#">Institute for Safe Medication Practices Canada (ISMP)</a>	Ingen relevante funnet.	Gjennomgang av listen ISMP Canada Publications/Position Statements
<a href="#">US Food and Drug Administration</a>	<a href="#">Methotrexate Safety information</a> 2011	Søkt via Google allintitle: "methotrexate" site:http://www.fda.gov/
<b>Safety alerts/hastevarsler:</b>		
<a href="#">Global Patient Safety Alerts</a>	<a href="#">8 meldinger/alerts, noen med foreslåtte tiltak</a>	Søkt methotrexate i nettstedets søkemotor.
<a href="#">Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations: Sentinel Event Alerts</a>	Ingen relevante treff.	Søkt methotrexate i trefflistens tekst
<a href="#">Dansk PatientSikkerhedsDatabase (DPSD)</a> <a href="#">OBS-meddelelser</a>	<a href="#">Methotrexat til oral bruk</a> 2012/2013	Gjennomgang av listen.
<b>Databaser for helseforskning:</b>		
<a href="#">PubMed – Clinical Queries</a>	<a href="#">Intrathecal chemotherapy: potential for medication error</a> Gilbar 2014  + Tornero Molina 2014 som overfor	Søkestrategi: (parenteral or intravenous or intramuscular or intrathecal or intratecal or intrathecal or intraspinal or spinal OR ("infusions, paren-

		<p>teral"[MeSH Terms]) OR ("injections"[MeSH Terms]) AND (("medication errors"[MeSH Terms]) OR error* or mistake* or overdose*) AND (("methotrexate"[MeSH Terms]) OR (methotrexat* or metotrexat* or methothrexat* or methothrexat* or MTX))</p> <p>Systematic reviews: 3 Therapy, broad: 67</p>
--	--	--

---

## Litteratursøk: ATC-kode

---

Dato for søk: 15.04.2015

<p>Kilder søkt:</p> <p>*Embase 1974 to 2015 Week 16</p> <p>* Ovid MEDLINE(R) In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present</p>		
1	(Anatomical Therapeutic Chemical or ATC-code*).tw.	1406
2	((medication* or drug* or medicine*) adj6 (administra* or dispens* or prepar* or inventor* or storage)).tw.	200049
3	1 and 2	126

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavs plass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
[www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)  
Notat: ISBN 978-82-8121-967-0

**Juni 2015**

 kunnskapssenteret