

Tilsynsrapport etter alvorlig hendelse

Alvorlige øyeinfeksjoner etter injeksjonsbehandling med Avastin
ved St. Olavs hospital HF
Saksnummer: XXXXXX

HELSETILSYNET

tilsyn med barnevern, sosial- og helsetjenestene





HELSETILSYNET

tilsyn med barnevern, sosial- og helsetjenestene

St. Olavs hospital HF
Postboks 3250 Sluppen

7006 TRONDHEIM

DERES REF: / YOUR REF:

VÅR REF: / OUR REF:
XXXXXX

DATO: / DATE:

31. august 2017

Oversendelse av endelig rapport i tilsynssak

Statens helsetilsyn viser til tilsynsmessig oppfølging etter varsel om en alvorlig hendelse, knyttet til den helsehjelp elleve pasienter fikk ved St. Olavs hospital HF 23. mai 2017.

Vedlagt følger endelig rapport i tilsynssaken.

Statens helsetilsyn har kommet til at pasientene ikke fikk forsvarlig helsehjelp ved avdeling for øyesykdommer ved St. Olavs hospital HF da de fikk intravitreal injeksjon med Avastin som ledd i behandling av sin øyesykdom, og gjennom prosedyren fikk påført alvorlig øyeinfeksjon.

Det foreligger også brudd på St. Olavs hospital HF sin plikt til å tilrettelegge sine tjenester slik at helsepersonell som utfører tjenestene, blir i stand til å overholde sine lovpålagte plikter til å yte forsvarlige helsetjenester, jf. spesialisthelsetjenesteloven § 2-2. Foretaket har etter vår vurdering ikke sikret forsvarlige hygieniske forhold tilstrekkelig eller vedlikeholdt kompetanse i utførelsen av prosedyren.

Vi har merket oss at avdeling for øyesykdommer ved St. Olavs hospital HF har startet arbeidet med å endre rutiner og praksis for hvordan prosedyren skal utføres. Vi ber om tilbakemelding på om de nye rutinene er implementert, og at de endelige retningslinjene oversendes til Statens helsetilsyn.

Statens helsetilsyn er kjent med at ledelsen ved St. Olavs hospital HF har hatt en gjennomgang av hendelsen i læringsøyemed. Vi ber om at dette brevet blir gjort kjent for alle som var involvert i hendelsen. Vi ber også om at ledelsen informerer pasientene om hvilke tiltak som er iverksatt for at lignende hendelser ikke skal skje igjen.

Statens helsetilsyn ber om tilbakemelding fra St. Olavs hospital HF innen seks -6- uker fra mottagelsen av dette brevet og rapporten.

Med hilsen

Heidi Merete Rudi etter fullmakt
assisterende direktør

XXXXXX
XXXXXX

Brevet er godkjent elektronisk og sendes derfor uten underskrift

Vedlegg: Rapport av dags dato

Kopi:
Fylkesmannen i Sør-Trøndelag

Helsefaglige saksbehandlere: XXXXX
Juridisk saksbehandler: XXXXX

Innhold

Sammendrag	5
1 Innledning	5
2 Gjennomføringen av tilsynet	6
3 Opplysningene i saken – saksforholdet	6
3.1 Hendelsen.....	6
3.2 VEGF og legemiddelgruppen anti-VEGF	7
3.3 Forhold ved virksomheten, rutiner og praksis.....	7
3.4 Avdelingens interne gjennomgang av hendelsen.....	8
4 Aktuelt regelverk	8
4.1 Plikt til å yte forsvarlig helsehjelp.....	9
4.2 Kvalitetsforbedring og pasientsikkerhet	9
4.3 Plikt til å varsle om uventede alvorlige hendelser	9
4.4 Plikt til å informere pasienten og de pårørende.....	9
4.5 Helsetilsynsloven og Statens helsetilsyns mandat	10
5 Hendelses- og årsaksanalyse – bemerkninger	10
5.1 Årsaksanalyse - Bow tie diagram.....	10
6 Statens helsetilsyns vurderinger.	12
Har virksomheten iverksatt nødvendige og relevante tiltak for å forhindre at tilsvarende skjer igjen?.....	13
6.1 Fikk pasientene forsvarlig helsehjelp?.....	13
6.2 Sikrer virksomheten forsvarlig håndtering av pasienter som trenger injeksjonsbehandling i øyet?.....	18
6.3 Sikrer virksomheten tilstrekkelig informasjon til pasienter som får injeksjonsbehandling i øyet med «off-label» preparatet Avastin?.....	18
6.4 Har virksomheten iverksatt nødvendige og relevante tiltak for å forhindre at tilsvarende skjer igjen?.....	19
7 Konklusjon	19
7.1 Statens helsetilsyns konklusjon	19
7.2 Statens helsetilsyns forventninger til St. Olavs hospital HF og frist for tilbakemelding	20
8 Sikkerhetstilrådninger og anbefalinger	20
9 Referanser:	20

Sammendrag

I denne rapporten oppsummerer Statens helsetilsyn den tilsynsmessige oppfølgingen av St. Olavs hospital HF etter hendelsene 23. mai 2017 da elleve pasienter ble påført alvorlig infeksjon i øyet (endofthalmitt) i forbindelse med behandling ved avdeling for øyesykdommer.

I tilsynet kom det fram at hendelsen kunne skje fordi avdelingen har valgt å bruke et hetteglass med medikamentet Avastin (bevacizumab) ved injeksjon til flere pasienter, og fordi håndteringen av medikamentet ikke har vært forsvarlig. Valget av medikament og gjenbruk av en pakning til flere pasienter ble gjort av økonomiske hensyn. Statens helsetilsyn har kommet fram til at St. Olavs hospital HF ikke har oppfylt lovens krav om å yte forsvarlige helsetjenester i spesialisthelsetjenesteloven § 2-2.

De ansvarlige for virksomheten har allerede gått igjennom saken for å forebygge at lignende hendelser skjer igjen.

Statens helsetilsyn anbefaler:

- Bruk av medikamenter til injeksjon fra en pakning til flere pasienter bør unngås.
- Dersom virksomheten likevel velger å fortsette med gjenbruk til flere pasienter, bør deling av medikament til injeksjon i flere behandlingsdoser skje i apotek eller tilsvarende fasiliteter.
- Opptrekking, tillaging og bruk av medikamenter som skal injiseres i øyet bør beskrives i prosedyrer, og alt involvert helsepersonell bør jevnlig gjøres kjent med innholdet i prosedyrene.
- Pasienter som får behandling med Avastin bør informeres om at behandlingen gis «off-label» (foreskrevet legemidler som ikke har blitt godkjent til bruket), og hva dette innebærer.

Statens helsetilsyn har kommet fram til at St. Olavs hospital HF gjennom dette har oppfylt lovens krav om å kvalitetsforbedring i spesialisthelsetjenesteloven § 3-4 a. Vi forutsetter at konklusjonen fra hendelses- og årsaksanalysen følges opp, og at virksomheten følger med at de iverksatte tiltakene har den nødvendige effekt.

I arbeidet med å opplyse saken har Statens helsetilsyn fått informasjon om at de fleste øye-avdelingene i Norge benytter medikamentet Avastin «off-label» og at innholdet i en pakning deles på flere pasienter. Vi anbefaler at alle øyeavdelingene i Norge tar hensyn til forholdsreglene ovenfor.

1 Innledning

St. Olavs hospital HF varslet 27. mai 2017 om en uventet alvorlig hendelse. Varselet gjaldt den behandlingen elleve pasienter hadde fått ved øyeavdelingen 23. mai 2017. Saken dreier seg om intravitreal injeksjon av Avastin (bevacizumab) som ledd i behandlingen av øyesykdommen neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (våt AMD), sykdom i netthinnen i forbindelse med diabetes og enkelte former for blodpropp i netthinnen. I forbindelse med slik behandling fikk elleve pasienter alvorlig infeksjon i øyet (endofthalmitt).

Statens helsetilsyn ved Undersøkelsenheten besluttet i samråd med Fylkesmannen i Sør-Trøndelag å følge opp varselet som tilsynssak. I denne rapporten redegjør vi for hvordan vi har undersøkt og vurdert saken, hva som er våre konklusjoner, og hva som kan være mulige årsaker til hendelsen.

2 Gjennomføringen av tilsynet

Nedenfor gjør vi kort rede for saksgangen, informasjonsinnhenting og gjennomføringen av tilsynet.

- Statens helsetilsyn mottok et varsel om en uventet alvorlig hendelse fra St. Olavs hospital HF 27. mai 2017. Det ble innhentet informasjon om hendelsen telefonisk samme dag, og det ble bedt om utfyllende skriftlige opplysninger.
- Statens helsetilsyn mottok styrende dokumenter og en grundig redegjørelse om hendelsen og tiltak som var gjennomført og planlagt ved St. Olavs hospital HF.
- Statens helsetilsyn innhentet opplysninger fra landets øvrige øyeavdelinger for å kartlegge vanlig praksis ved intravitreale injeksjoner.
- Statens helsetilsyn innhentet informasjon fra Legemiddelverket, Helsedirektoratet og Helse Sør-Øst RHF om bruk av «off-label» medikamenter i øyet.
- På bakgrunn av informasjonen fra helseforetaket utarbeidet Statens helsetilsyn en foreløpig tilsynsrapport som ble sendt til helseforetaket 5. juli 2017.
- Helseforetaket har ikke inngitt innspill til den foreløpige rapporten.
- Statens helsetilsyn ferdigstiller rapporten, og oversender den til foretaket.

3 Opplysningene i saken – saksforholdet

Statens helsetilsyn har vurdert denne saken med utgangspunkt i den informasjonen vi har fått gjennom dokumenter. Her gjør vi rede for de forholdene som har hatt betydning for vår vurdering.

3.1 Hendelsen

24 pasienter var den 23. mai 2017 på øyeavdelingens poliklinikk og fikk intravitreale injeksjoner i et eller begge øyne. Av disse fikk tolv pasienter medikamentet Avastin fra en enkelt forpakning.

Helsepersonell ved avdelingen hadde trukket opp medikamentet fra et hetteglass i to 1 ml sprøyter. Behandlingsdoser, hver på om lag 0,06 ml, ble så fylt ved at medikamentet ble sprøytet fra 1 ml sprøytene til 0,3 ml sprøyter fra baksiden og med fjernet stempel.

Etter to-fire dager returnerte elleve av tolv pasienter til øyeavdelingen med tegn på endoftalmitt. En pasient hadde fått behandling i begge øyne, men hos vedkommende var det brukt medisiner fra to forskjellige forpakninger. Denne pasienten fikk infeksjon kun i det øyet som var behandlet med medikament fra den felles forpakningen.

Alle pasientene som hadde fått injeksjonsbehandling 23. mai ble innkalt til kontroll. Ingen av de øvrige tolv pasientene hadde tegn til infeksjon. Alle pasientene med endoftalmitt ble behandlet med operativ fjerning av glasslegemet i øyet og injeksjon av antibiotika i øyet. Det ble funnet oppvekst av bakterien staphylococcus epidermidis i prøver fra øyet til alle de syke pasientene.

Foretaket antar at sprøytene må ha blitt kontaminert i forbindelse med opptrekking i behandlingsdoser, siden det ikke ble påvist oppvekst av bakterier i pakningen som var blitt benyttet.

I de fleste tilfellene oppstår det varig synsskade etter endoftalmitt. Konsekvensene for synsfunksjon for de involverte pasientene er usikkert, og vil vise seg etter hvert.

3.2 VEGF og legemiddelgruppen anti-VEGF

Utvikling av kreftsykdommer og noen sykdommer i øyets netthinne er avhengig av vekst og nyutvikling av blodårer. Slik vekst er i mange tilfeller regulert av et veksthormon (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). I øyet er nydannelse av blodårer sentralt ved aldersrelatert makuladegenerasjon (våt AMD). Det finnes medikamenter som kan hemme dette hormonet ved å binde seg til og hindre effekten av veksthormonet.

Avastin (bevacizumab) er et medikament som hemmer effekten av VEGF ved å binde seg til veksthormonet. Medikamentet er utviklet, testet og godkjent som tilleggsbehandling ved flere kreftsykdommer, og er beregnet og testet for intravenøs behandling.

Avastin er ikke utviklet, testet og godkjent til bruk ved øyesykdommer eller intravitreal injeksjon. Det har imidlertid fra 2005 blitt benyttet ved øyesykdommer og til intravitreal injeksjon uten at slik bruk og administrasjonsform er godkjent («off-label» bruk). Produsenten av Avastin (Genentech) utviklet etter dette et anti-VEGF medikament for bruk i øyet (Lucentis). Medikamentet har en litt annen sammensetning og ble testet og godkjent for bruk ved øyesykdommene og til injeksjonsbehandling i øyet («on-label» bruk).

Følgende medikamenter er utviklet, testet og godkjent for intravitreal injeksjon (injeksjon i øyet).

- Eylea: (aflibercept)
- Lucentis: (ranibizumab)

Alle medikamentene injiseres i små mengder inn i øyets glasslegeme og virker i løpet av timer på netthinnen. Der hemmer medikamentet dannelsen av nye blodårer, og behandlingen kan stoppe, og i noen tilfeller reversere, utviklingen av våt AMD, netthinnesykdom i forbindelse med diabetes og enkelte former for blodpropp i netthinnen.

3.3 Forhold ved virksomheten, rutiner og praksis

Avdeling for øyesykdommer er en av tre avdelinger i klinikk for øre-nese-hals, kjevekirurgi og øyesykdommer ved St. Olavs hospital HF. Avdelingen er delt inn i to seksjoner: poliklinikk øye og operasjon øye. Behandlingen med intravitreal injeksjon foregår vanligvis på poliklinikk øye.

Rommet på poliklinikken der slik behandling gis ble opprinnelig bygget som pasientrom, og er uten spesiell tilrettelegging for opptrekking og tillaging av medikamenter med hensyn til ventilasjon, vann og sanitærforhold. Rommet rengjøres kvelden før planlagt behandling.

Prosedyren er at en sykepleier ved poliklinikk øye trekker opp Avastin i to 1 ml sprøyter fra et hetteglass. Fra disse sprøytene blir flere behandlingsdoser fylt i mindre sprøyter (insulinsprøyter med fast kanyle og stempel fjernet) som fylles fra baksiden.



Bildet er ment som illustrasjon og viser en større sprøyte med stempelet fjernet. Behandlingsprøytene var betydelig mindre (0,3 ml) og med fastmontert nål på fremsiden.

Prosedyren utføres ifølge prosedyren av en sykepleier med en teknikk der en hånd har steril hanske i begynnelsen av prosedyren, og begge hender har steril hanske i slutten av

prosedyren. Det benyttes munnbind, hette og ordinær bekledning. Vasken i rommet er en ordinær liten vask slik at det ikke lar seg gjøre å vaske hender opp til albuer (kirurgisk håndvask).

Behandlingsprøytene ligger gjennom dagen under et sterilt dekke og blir tatt frem etter hvert som dagens pasienter kommer til behandling.

Sykepleieren som utførte tillaging av behandlingsdoser hadde jobbet i avdelingen i flere år, og hadde fått opplæring i prosedyren. Den interne analysen har avdekket at personalet mener å ha fått opplæring i prosedyre for tilberedning, men at dette bare er gitt en gang og ikke fulgt opp.

3.4 Avdelingens interne gjennomgang av hendelsen

Etter hendelsen har virksomheten gjort en omfattende intern hendelses- og årsaksanalyse. I sammendraget står det:

«Hensikten med rapporten er å beskrive hendelsesforløpet, bakenforliggende årsaker og tiltak. Hendelsesforløpet er avgrenset til tilberedning av legemiddelet Avastin til intravitreale injeksjoner (IVI) ved Øyeavdelingens poliklinikk den 23.05.2017, som ledet til at 11 pasienter fikk infeksjon av bakterien *Staphylococcus epidermidis* i øyet.

Analyseteamet fant ikke én sikker kilde til kontaminasjon av legemidlet, men analysen viste at tilberedning av legemiddelet Avastin til IVI inneholder flere usikre oppgaver med fare for kontaminering. Man finner variasjoner i hvordan de ansatte utfører prosedyren, mangelfull utførelse av håndhygiene, og bruk av utstyr som kompliserer prosedyren.

Bakenforliggende årsaker er:

- virksomheten har ikke vært klar over krav til risikovurdering
- bruk av kvalitetssystemet er ikke fullstendig innarbeidet
- bruk av legemidler utenfor indikasjon av økonomiske hensyn
- opplæring (og reopplæring) i aseptiske teknikker og legemiddelhåndtering er mangelfull
- mangelfulle prosedyrer
- endringer i bruk av utstyr er ikke risikovurdert

Analyseteamet tilrår følgende tiltak:

- utføre risikovurdering i henhold til gjeldende forskrifter og prosedyrer
- kulturbygging for kvalitetsarbeid
- utarbeide kompetanser for alle områder ved aktiviteten
- bruke Kompetanseportalen
- flytte tilberedning av legemidler til IVI (Avastin, Eylea, Lucentis) til sykehusapoteket

Pasientene ble nøye informert om hendelsen og de har fått informasjon og hjelp til eventuell erstatningskrav via Norsk Pasientskadeerstatning. Avdelingen har utarbeidet en handlingsplan som skal følge tiltakene videre.

4 Aktuelt regelverk

De sentrale spørsmålene i denne tilsynssaken er om helseforetaket har gitt forsvarlig helsehjelp, og om helseforetaket har rutiner som sikrer forsvarlig helsehjelp i tilsvarende situasjoner. Her presenterer vi det regelverket som er relevant for å vurdere dette.

4.1 Plikt til å yte forsvarlig helsehjelp

4.1.1 Nærmere om forsvarlighetskravet

Det er et grunnleggende krav til helsetjenesten at den helsehjelpen som ytes er faglig forsvarlig. Kravet stilles både til helsepersonells utøvelse av helsehjelp og til virksomhetens organisering av helsehjelp, jf. helsepersonelloven §§ 4 og 16 og spesialisthelsetjenesteloven § 2-2. Forsvarlighetsnormen i spesialisthelsetjenesteloven har imidlertid et mer helhetlig utgangspunkt enn forsvarlighetsbestemmelsen i helsepersonelloven.

Kravet om forsvarlighet er en rettslig standard. Det innebærer at innholdet bestemmes med utgangspunkt i normer utenfor loven. Disse normene er forankret i anerkjent fagkunnskap, faglige retningslinjer og samfunnsetiske normer og utgjør det som betegnes som god praksis. Samtidig danner normene utgangspunkt for å fastlegge hvor grensen mot det uforsvarlige går.

Kravet om forsvarlighet er også et krav om forsvarlig organisering av tjenesten. I dette ligger blant annet at det gjennomføres organisatoriske og systemmessige tiltak som gjør det mulig for helsepersonellet å oppfylle plikten til forsvarlig yrkesutøvelse. Det følger av dette at virksomheten må styre sin virksomhet med siktemål om at tjenestene er i samsvar med god praksis.

4.1.2 Nærmere om internkontroll

Det er en nær sammenheng mellom kravet til forsvarlighet, kravet til internkontroll og systematisk arbeid for å ivareta pasientenes sikkerhet, jf. helsetilsynsloven § 3 og forskrift om ledelse og kvalitetsforbedring i helse- og omsorgstjenesten.

Internkontroll skal bidra til faglig forsvarlige helsetjenester, og er et verktøy som skal sikre at daglige arbeidsoppgaver blir utført, styrt og forbedret i henhold til lovens krav. Sykehuset skal således gjennom sin internkontroll tilrettelegge sine tjenester slik at personell som utfører tjenester blir i stand til å overholde sine lovpålagte plikter. Virksomheten skal blant annet skaffe oversikt over områder i virksomheten hvor det er fare for svikt og utvikle, iverksette, kontrollere, evaluerer og forbedre nødvendige prosedyrer, instruksjoner, rutiner eller andre tiltak for å avdekke, rette opp og forebygge overtredelse av helselovgivningen.

4.2 Kvalitetsforbedring og pasientsikkerhet

Helseforetakene skal sørge for at virksomheten arbeider systematisk for kvalitetsforbedring og pasientsikkerhet, jf. spesialisthelsetjenesteloven § 3-4 a.

4.3 Plikt til å varsle om uventede alvorlige hendelser

Helseforetakene har plikt til å varsle uventede alvorlige hendelser i spesialisthelsetjenesten, jf. spesialisthelsetjenesteloven § 3-3 a.

4.4 Plikt til å informere pasienten og de pårørende

Etter spesialisthelsetjenesteloven § 3-11 har helseforetakene plikt til å sørge for at pasienter får den informasjonen som han eller hun har rett til å motta etter pasient- og brukerrettighetsloven § 3-2. Dette innebærer blant annet at pasienten skal ha den informasjonen som er nødvendig for å få innsikt i sin helsetilstand og innholdet i helsehjelpen.

4.5 Helsetilsynsloven og Statens helsetilsyns mandat

Undersøkelsesenheten i Statens helsetilsyn skal behandle varsler om alvorlige hendelser i spesialisthelsetjenesten og bidra til at tilsynet raskt identifiserer uforsvarlige forhold, jf. helsetilsynsloven § 2.

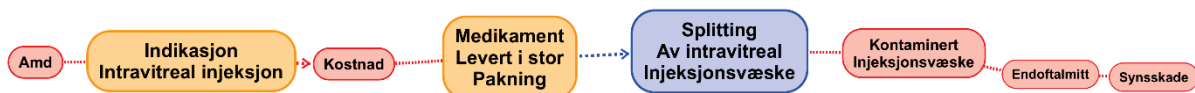
Formålet med varselordningen er å bidra til en bedre og raskere vurdering av de alvorlige hendelsene ved at tilsynsmyndighetene raskt kommer i dialog med det involverte helsepersonellet og deres ledere, og med pasienter og/eller deres pårørende.

5 Hendelses- og årsaksanalyse – bemerkninger

5.1 Årsaksanalyse - Bow tie diagram

En hendelse kan illustreres i et bow tie diagram (selskapssløyfedigram) hvor den viktigste hendelsen settes i midten (i sløyfeknuten), følgene av denne hendelsen settes til høyre og årsakene til hendelsen settes til venstre.

For denne saken kan et forenklet diagram, hvor kun rekken av hendelser er vist, se slik ut:

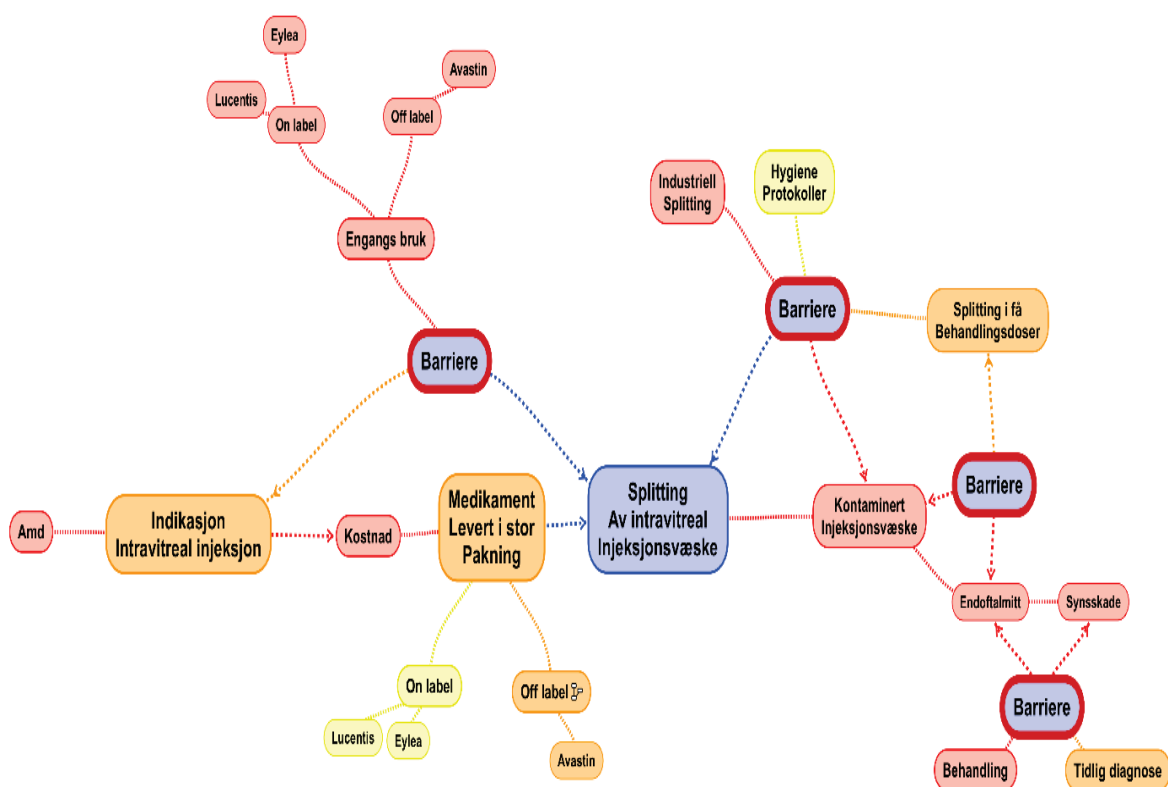


Kjeden av hendelser beskriver en situasjon der en gruppe pasienter har øyesykdom (for eksempel AMD) med indikasjon for intravitreal injeksjon av anti-VEGF.

Medikament fra en forpakning ble splittet og benyttet til tolv pasienter samme dag. Splittingen ble utført for å gi behandling med redusert kostnad. Dette innebar at væsken i et hetteglass ble trukket opp i en sprøyte, og så fra denne fylt behandlingsdoser i tolv nye sprøyter. I denne prosessen legges til grunn at væsken i minst elleve av de tolv sprøytene ble kontaminert av bakterier. Injeksjon av kontaminert medikament ga så infeksjon i øyet hos elleve av pasientene. Det er risiko for at infeksjonen kan gi synsskade.

I et bow tie diagram kan man velge hvilken hendelse i kjeden man vil sette i sentrum. I dette tilfellet har vi valgt «Splitting av intravitreal injeksjonsvæske» som den sentrale hendelsen («topphendelsen»).

I en kjede av hendelser som i denne saken kan man i diagrammet angi mulige barrierer som kan tenkes å kunne hindre en uønsket utvikling. Man kan tenke seg barrierer mellom flere av hendelsene over. Den mest nærliggende er barrierer mellom splitting av medikament (topphendelsen) og kontaminering av injeksjonsvæske. Men det finnes flere mulige barrierer. Noen av dem er vist i det mer detaljerte diagrammet under:



5.1.1 Splitting av forpakning

Toppendingen i analysen er at man har splittet en forpakning med medikament i flere behandlingsdoser.

Det finnes andre medikamenter som benyttes til intravitreal injeksjon som for eksempel Eylea og Lucentis. Avastin er betydelig billigere enn de to andre medikamentene. Ser man bort fra forpakningen, er prisen for en behandlingsdose (50 μ l) Avastin 47 kr, Lucentis 2713 kr og Eylea 4921 kr. Praktiske forhold omkring størrelse på forpakningene fra leverandør og mulighet for splitting av disse, medfører at forskjellene blir mindre enn dette, men de er fortsatt betydelige.

Årsaken til at medikamentet som ble brukt her (Avastin) blir levert i stor forpakning, er at medikamentet er godkjent, beregnet og markedsført med indikasjon kreftsykdom og til intravenøst bruk.

Avastin og Lucentis har samme produsent, men markedsføres av forskjellige firma i Norge. Lucentis er godkjent for indikasjonen og administrasjonsformen («on-label»), mens Avastin benyttet ved øyesykdommer og til intravitreal injeksjon er «off-label».

Årsaken til at Lucentis og Eylea er betydelig dyrere enn Avastin er i hvert fall delvis kostnadene som er forbundet med utvikling og godkjenning av medikamentet, kombinert med salgsvolum for et medikament som doseres med 50 μ l injeksjoner.

En mulig barriere mot hendelsen kunne være å benytte et «on-label» medikament som ville blitt levert i pakningsstørrelser tilpasset behandlingsdosene.

En annen mulig barriere, om man valgte å benytte Avastin «off-label», kunne være å la være å splitte Avastin i flere behandlingsdoser. Dersom man innførte en slik praksis ville behandlingskostnadene for Avastin vært 3739 kr pr behandling. Prisen for behandling uten splitting av pakningene for «on-label» preparatene Eylea og Lucentis ville vært henholdsvis 9842 kr og 8954 kr.

5.1.2 Kontaminert medikament

Den umiddelbare årsaken til hendelsen er at medikamentet ble kontaminert slik at minst elleve av tolv pasienter fikk injisert medikament og bakterier i øyet denne dagen.

Mulige barrierer mot kontaminering av medikament i forbindelse med opptrekking og tillaging av behandlingsdoser er å

- følge sterile prosedyrer
- gjøre prosedyrene i rom som er spesielt tilrettelagt for dette ev. ved egne apotekavdelinger i sykehuset («industriell håndtering»).

5.1.3 Kontaminert medikament gir infeksjon

Betennelse i øyet er en kjent komplikasjon ved intravitreal injeksjon, men opptrer forholdsvis sjeldent¹⁻⁷. Sykdommen er sannsynligvis en funksjon av

- forhold hos pasienten selv (forhold i øyet, generelt infeksjonsforsvar)
- type bakterier som er tilsatt medikamentet/utstyret som brukes
- dose/mengde bakterier som injiseres i øyet.
- hvor mange pasienter som får injeksjon med det kontaminerte utstyret/medikamentet.

For dette forholdet vil den eneste mulige barrieren være å redusere antallet pasienter som får behandling etter åpningen av en forpakning.

5.1.4 Infeksjon gir synsskade.

Endoftalmitt gir i mange tilfeller synsskade som kan være irreversibel.

Barrierer mot alvorlige senskader vil være rask diagnose og rask adekvat behandling av infeksjoner i øyet etter injeksjonsbehandling.

6 Statens helsetilsyns vurderinger.

I den interne hendelsesanalysen som ble gjort ved St. Olavs hospital HF angis det at «bruk av legemidler utenfor indikasjon av økonomiske hensyn» er en av flere bakenforliggende årsaker for hendelsen. Bruk av medikamentet Avastin utenfor godkjent indikasjon og administrasjonsform har vært mye omtalt i pressen og har også vært vurdert av andre deler av helseforvaltningen. Statens helsetilsyn velger derfor å klargjøre de spesielle forholdene omkring «off-label» bruk av Avastin med bakgrunn i denne saken.

Statens helsetilsyn har vurdere følgende:

Fikk pasientene forsvarlig helsehjelp?

Som en del av denne vurderingen har vi sett nærmere på disse vurderingstemaene:

- Fikk pasientene forsvarlig behandling når man valgte å benytte Avastin?
- Var opptrekking og tillaging av Avastin gjort på en forsvarlig måte?

Sikrer virksomheten en forsvarlig håndtering av pasienter som trenger injeksjonsbehandling i øyet?

Har St. Olavs hospital HF organisert seg slik at helsepersonell ved øyeavdelingen får tilfredsstillende opplæring og vedlikehold av kompetanse i prosedyrer ved injeksjonsbehandling?

Sikrer virksomheten at det blir gitt tilstrekkelig informasjon til pasienter som får injeksjonsbehandling i øyet med «off-label» Avastin?

Har virksomheten iverksatt nødvendige og relevante tiltak for å forhindre at tilsvarende skjer igjen?

6.1 Fikk pasientene forsvarlig helsehjelp?

Statens helsetilsyn har kommet at St. Olavs hospital HF ikke ga pasientene forsvarlig helsehjelp. Det foreligger brudd på spesialisthelsetjenesteloven § 2-2, jf. helsepersonelloven § 4. Nedenfor gjør vi rede for våre vurderinger i saken.

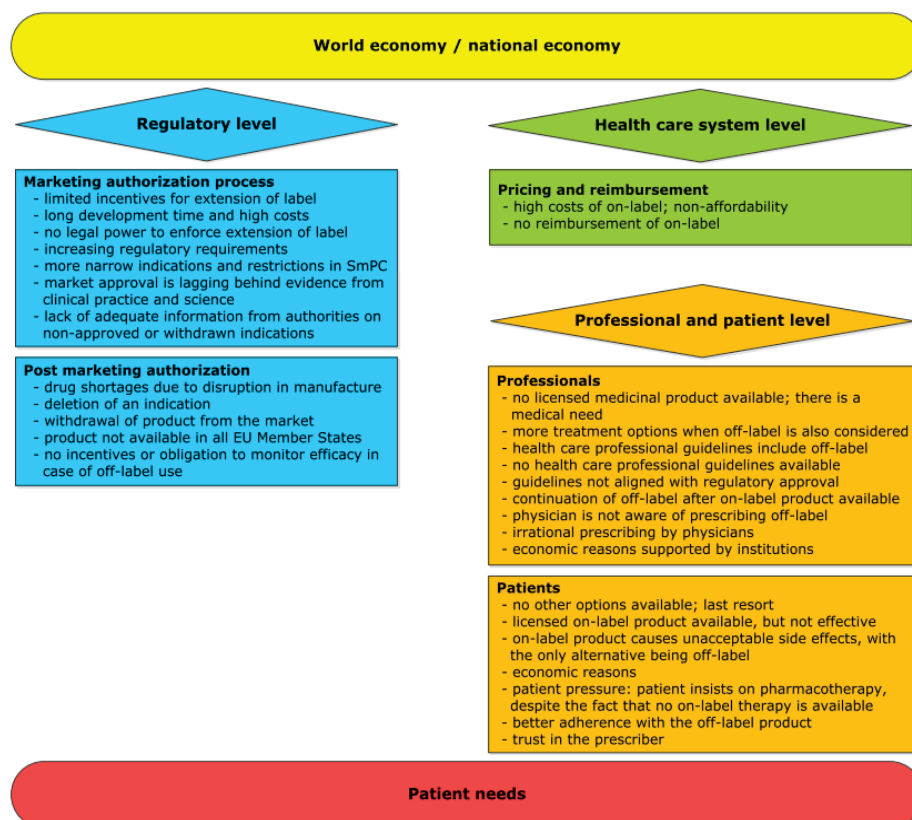
6.1.1 Fikk pasientene forsvarlig behandling når man valgte å benytte Avastin?

Helsefaglig/juridisk norm – forventninger til god praksis

Bruk av «off-label» medikamenter generelt er vanlig i Norge og utlandet. Siden det har vært spesielt stor oppmerksomhet omkring bruk av Avastin i øye-behandling, velger vi her å drøfte dette nærmere.

I en utredning fra EU er følgende drivere bak «off-label» bruk presentert ¹:

Figure 4.5 Overview of drivers for off-label use; from literature and interviews



Relatert til bruk av Avastin til behandling i øyet er følgende punkter aktuelle i Norge:
For sykehus og leger:

- Fortsatt bruk av «off-label» medikament etter at det foreligger «on-label medikament».
- Økonomiske årsaker som er støttet av helsemyndighetene.

For helsemyndighetene

- Høy kostnad av «on-label» medikament; ikke økonomisk mulighet
- Ikke godkjenning av «on-label» medikament.

I den samme publikasjonen er bruk av Avastin («off-label») og Lucentis «on-label» innenfor EU drøftet:

- Basert på kliniske data om likeverdig effekt og bivirkningsprofil har helseforetak i Nederland valgt Avastin som første valg ved behandling i øyet.
- Italienske konkurransemyndigheter bøtela firmaene Roche (markedsfører Avastin) og Novartis (markedsfører Lucentis) i 2014 etter at de to firmaene hadde blitt enige om å fremstille det billige alternativet Avastin som farligere enn Lucentis, og det italienske legemiddelverket anbefalte samme år Avastin i behandlingen av AMD.
- Franske legemiddelmyndigheter har utstedt en midlertidig godkjenning av Avastin ved AMD med gyldighet til september 2018 og har avsluttet å dekke bruk av Lucentis. De involverte legemidelfirmaene har forsøkt å omstøte dette i flere rettsinstanser, men har ikke nådd frem.

Svenske legemiddelmyndigheter har i en utredning advart mot bruken av Avastin som «off-label» behandling ved sykdommer i øyet^{2,3}. En britisk arbeidsgruppe har i en utredning også

advart mot bruken av Avastin ⁴. Denne gruppen mener at bruk av Avastin ikke er ordinær «off-label» bruk. Siden det er aktuelt med bruk både ved sykdommer som ikke er godkjent (sykdom i øyets netthinne og ikke tilleggshandling ved kreftsykdom), og hvordan medikamentet gis (intravitreal injeksjon og ikke intravenøs behandling) mener gruppen at bruken av Avastin i øyet skal kalles ulisensiert og ikke «off-label».

Advarslene mot å bruke Avastin fokuserer på tre forhold:

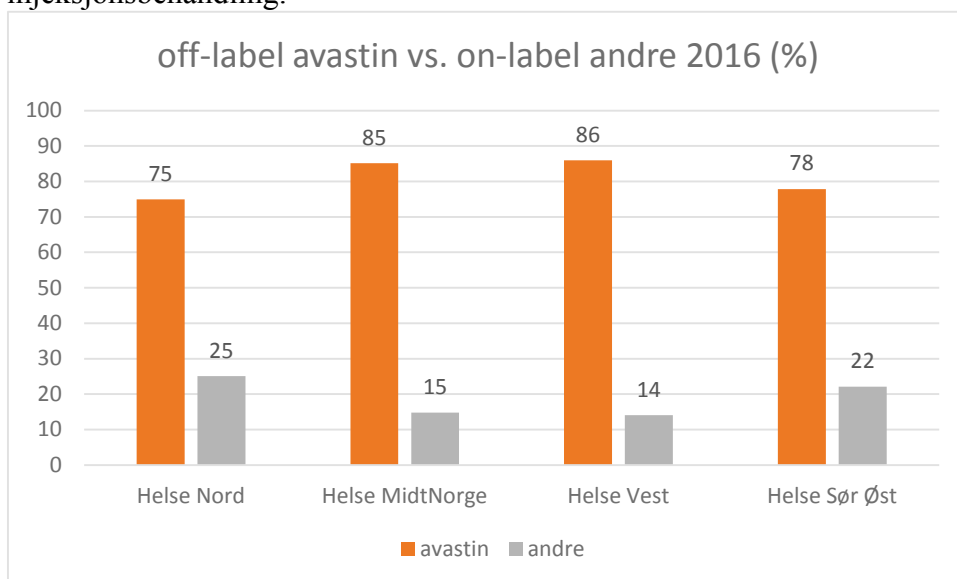
- Systemet for legemiddelindustriens medvirkning til innhenting, registrering og presentasjon av bivirkninger og komplikasjoner betinger at medikamentet benyttes «on-label».
- Medikamentet er ikke testet med tanke på sikkerhet når det er benyttet til intravitreal injeksjon.
- Medikamentet ble tatt i bruk før man hadde fastslått at medikamentet hadde effekt.

I løpet av de siste årene er det god dokumentasjon på effekt av medikamentet ^{2 5}.

Norske øyeleger har vært skeptiske til å ta i bruk medikamentet før det forelå tilstrekkelig dokumentasjon på effekt ⁶, men når slik dokumentasjon etterhvert har kommet, er det en bred oppfatning av at Avastin er et effektivt og trygt medikament. Legemiddelindustrien har vært negativ til en utstrakt bruk av Avastin «off-label» når det finnes preparater «on-label» ⁷. Saken har vært diskutert i pressen ⁸⁻¹¹.

Statens helsetilsyn har kartlagt rutiner og praksis ved landets øyeavdelinger, og det fremgår at Avastin er førstevalg ved intravitreal behandling ved ni av tolv avdelinger.

Data fra Norsk Pasient Register viser at Avastin benyttes i mer enn 75% av intravitreal injeksjonsbehandling:



I Norge har følgende helsemyndigheter har vært involvert i saker vedrørende bruk av Avastin til behandling i øyet:

Legemiddelverket

Leverandøren av et av «on-label» produktene (Lucentis) søkte Legemiddelverket om forhåndsgodkjent refusjon i blåreseptordningen. Søknaden ble avslått fordi det ble lagt til

grunn at en godkjenning ville medført at en godkjenning ville fortrenge «off-label» bruk av Avastin. Kostnadene av dette var antatt store og så store at en godkjenning måtte skje av politiske myndigheter ¹².

Helse- og omsorgsdepartementet

Saken er nevnt i en budsjettproposisjon. Her fremheves det at godkjenningen ikke er aktuell fordi det forutsettes at behandlingen skal skje i helseinstitusjon ¹³.

Helsedirektoratet

Helsedirektoratet har vært involvert i saken vedørende «off-label» bruk av Avastin i øyet på flere måter. Meldeordningen har skrevet et læringsnotat etter en tidligere hendelse der flere pasienter fikk infeksjoner etter kontaminering på en dag ved samme avdeling ¹⁴. I dette notatet er Avastin nevnt sammen med de andre medikamentene.

Helsedirektoratet har også vært involvert i forbindelse med innsatsstyrt finansiering (DRG systemet) ¹⁵. Generelt har helsedirektoratet fremhevet at «off-label» bruk av medikamenter ikke er ulovlig ¹⁶.

I 2011 ga Helsedirektoratet en utfyllende vurdering av legemiddelvalg ved AMD etter anmodning fra daværende Helsetilsynet i Sør-Trøndelag. Anmodningen kom etter at en pasient innga klage fordi han ikke var informert om at han fikk «off-label» behandling.

Saken ble også drøftet i Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering hvor Helsedirektoratet redegjorde for saken ^{17,18}. Helsedirektoratet konkluderte slik:

- «Off-label» bruk er i seg selv ikke uforsvarlig.
- Det bør være gode grunner for å benytte et «off-label» produkt om det finnes et «on-label»- produkt.
- Det er ikke grunnlag for å anse bruk av Avastin ved AMD som uforsvarlig.
- Pasienter med AMD skal informeres om sin helsetilstand og innholdet i helsehjelpen, herunder at bruk av Avastin skjer «off-label» og at det finnes godkjent preparat, samt gi samtykke til helsehjelpen før en evt. behandling iverksettes. Direktoratet anså at Helsetilsynet var rette instans for å vurdere hvorvidt innklagede hadde oppfylt vilkårene med hensyn til dette.
- Tilvirkning av legemiddel (fremstilling, pakking, ompakking, etikettering, ometikettering) krever godkjenning fra departementet. Enkel istandgjøring (skjer i sykehus, umiddelbart før bruk og preparatet er utelukkende beregnet til bruk på tilberedningsstedet) krever ikke slik godkjenning. Helseforetakene må selv sørge for å søke om eventuell tilvirkningstillatelse.

Statens helsetilsyn

Novartis, som markedsfører Lucentis, tok i 2007 kontakt med Legemiddelverket og satte spørsmål ved «off-label» bruk av Avastin. Firmaet ble henvist til Statens helsetilsyn som rette vedkommende, og saken ble behandlet med saksnummer 2008/938. Statens helsetilsyn kom til at det ikke tilligger dem å gi kliniske retningslinjer som anbefaler, frarår eller forbyr ulike behandlings- eller undersøkelsesformer på allment grunnlag. En vurdering om slik behandling var forsvarlig må gjøres gjennom behandling av konkrete tilsynssaker.

Det oppsummeres at fagmiljøer og helsemyndigheter i Norge virker omforent om at bruk av Avastin ved øyesykdommer er innenfor god praksis.

Vurdering

Helsetilsynet legger til grunn at bruk av Avastin ikke er uforsvarlig selv om det er snakk om «off-label» bruk av et medikament hvor det finnes «on-label» alternativ. Fordi forpakkingsstørrelsen ikke er tilpasset bruken, og fordi medikamentet er «off-label», tilsier imidlertid god praksis at noen ekstra forholdsregler bør tas.

Konklusjon

Bruken av Avastin til intravitreal injeksjon var i seg selv forsvarlig,

6.1.2 Var opptrekking og tillaging av Avastin gjort på en forsvarlig måte?

Helsefaglig/juridisk norm – forventninger til god praksis

Forsvarlighetskravet er forankret i anerkjent fagkunnskap, faglige retningslinjer og samfunnsetiske normer. I spørsmålet om tillaging og opptrekking av medikamentet er følgende kilder spesielt relevante:

- En tidligere tilsynssak fra Fylkesmannen i Rogaland der kontaminasjon ved splitting av Eylea («on-label»- preparat) forekom og ga infeksjon til en gruppe pasienter. Helse Stavanger HF ble bedt om å spre kunnskap om dette videre. St. Olavs hospital HF var kjent med hendelsen ¹⁹.
- Et læringsnotat fra Helsedirektoratets meldeordning ¹⁴
- Legemiddelforskriften ²⁰
- Felleskatalogtekst for medikamenter som er beregnet til intravitreal injeksjon.
- Interne prosedyrer ved behandlingsstedet.

I læringsnotatet og den tidligere tilsynssaken fremgår det at det ville være i tråd med god praksis å benytte en pakning/hetteglass til kun en pasient. I tilsynssaken er argumentasjonen bak dette relatert til Felleskatalogteksten for medikamentet (Eylea) der det er angitt at det skal brukes til kun en pasient. For Avastin finnes det ingen slik formulering i Felleskatalogteksten eller pakningsvedlegget fordi medikamentet ikke er beregnet og godkjent for bruk i øyet. Det er ingen forhold som tilsier at forsiktighetsregler ved Avastin i «off-label» bruk skal være mindre konservative enn ved de andre medikamentene ved «on-label» bruk. utfordringene ved splitting av medikamenter er problematisert av mange ^{2-5,21-29}.

Det må forutsettes at tillaging og opptrekking av medikamentet gjøres under gode hygieniske forhold. Siden det i denne saken var inokulasjon av bakterieholdig væske i minst elleve av tolv pasienter, slutter Helsetilsynet seg til sykehusets vurdering om at kontaminering skjedde på grunn av at prosedyren med håndtering av medikamentet skjedde under utilstrekkelig hygieniske forhold. Bruk av sprøyter med fast kanyle og der medikamentet tilføres sprøyten fra baksiden og med fjernet stempel, er teknisk krevende, særlig når det skal gjennomføres sterilt av en sykepleier som samtidig må håndtere sterile og usterile komponenter.

Norske øyeavdelinger angir at medikamentene splittes i avdelingen (ti av tolv avdelinger) eller på apotek (to av tolv avdelinger). Alle avdelingene splitter medikamentene, både Avastin, Eylea og Lucentis. Dette er ikke i tråd med teksten i Felleskatalogen for Eylea og Lucentis, og antas i enda større grad å medføre risiko ved Avastin siden de fleste avdelingene rapporterer at de splitter dette medikamentet opp i flere behandlingsdoser.

Til tross for at alle øyeavdelingene i Norge splitter medikamentene, er Statens helsetilsyn i tvil om dette kan skje med tilstrekkelig lav risiko. Injeksjon i øyet medfører injeksjon av medikament i et relativt immunologisk naivt organ med lite forsvar mot bakteriell infeksjon.

Om man skal splitte medikamenter for injeksjon i øyet, antas det at for å redusere risiko så mye som mulig, så bør det skje under industrielle forhold (som i apotek).

Det påhviler virksomheten et særlig ansvar når man velger å behandle med «off-label» medikamenter, særlig når det finnes alternativer som er «on-label» som ikke velges av økonomiske grunner. Det synes rimelig at bruk i særlig grad bør skje under forhold som gir så lav risiko som mulig.

Vurdering

Statens helsetilsyn vurderer hendelsen hvor tolv pasienter fikk medikament opptrukket fra et hetteglass under uhygieniske forhold som ikke i tråd med god praksis.

Konklusjon

Opptrekking og tillaging av Avastin var ikke i tråd med god praksis. Avviket fra god praksis er så stort at vi vurderer det som uforsvarlig.

6.2 Sikrer virksomheten forsvarlig håndtering av pasienter som trenger injeksjonsbehandling i øyet?

Statens helsetilsyn har kommet fram til at virksomheten ikke hadde rutiner som sikret forsvarlig behandling av pasienter som skulle ha intravitreal injeksjon. Det foreligger dermed brudd på spesialisthelsetjenesteloven § 2-2, jf. forskrift om ledelse og kvalitetsforbedring i helsetjenesten. Nedenfor gjør vi rede for våre vurderinger i saken;

6.2.1 Har St. Olavs hospital organisert seg slik at helsepersonell ved øyeavdelingen får tilfredsstillende opplæring og vedlikehold av kompetanse i prosedyrer ved injeksjonsbehandling?

Det forventes at helsepersonell som utfører prosedyrer der svikt lett kan oppstå, får nødvendig opplæring og oppfølging.

Vurdering

I virksomhetens egen hendelsesanalyse er det gjort rede for utviklingen av prosedyrer ved denne formen for behandling. I begynnelsen fikk pasientene injeksjonsbehandling i øyet på operasjonsstuen med helsepersonell under operasjonshygieniske forhold og med sterilt dekke over ansiktet. I henhold til prosedyren som ble benyttet i forbindelse med hendelsen skjedde opptrekking i et rom uten mulighet til kirurgisk håndvask. Medikamenter som skulle brukes under sterile forhold ble håndtert av en sykepleier med en steril og en usteril hånd i begynnelsen, og to sterile hender på slutten av prosedyren, uten at det var prosedyre å vaske hender underveis. Prosedyren var komplisert, og den interne hendelsesanalysen har avdekket at opplæring og vedlikehold av kompetanse ikke har fungert tilfredsstillende ved avdelingen.

Konklusjon

Helseforetaket hadde ikke organisert seg slik at helsepersonell som utførte prosedyren fikk tilfredsstillende opplæring og vedlikehold av kompetanse. Dette medførte at legemiddelet ikke ble gitt i tråd med den opprinnelige rutinen. Statens helsetilsyn har kommet til at virksomhetens manglende kontroll og evaluering av at egne prosedyrer/rutiner fungerte som forutsatt, var uforsvarlig.

6.3 Sikrer virksomheten tilstrekkelig informasjon til pasienter som får injeksjonsbehandling i øyet med «off-label» preparatet Avastin?

Legemiddelverket har tidligere gitt uttrykk for at «off-label» bruk bør unngås der det finnes godkjente medikamenter. De svært betydelige økonomiske innsparingene ved å bruke Avastin

«off-label» i forhold til å benytte andre «on-label» alternativer, gjør imidlertid at øyeavdelinger har valgt å fortsette denne bruken.

I diskusjoner om «off-label» bruk har flere hevdet at det hviler et større ansvar på behandler/den enkelte virksomheten enn ellers, og Legemiddelverket mener at det påhviler et særlig ansvar på behandlere også for informasjon til pasienter om at medikamentet de får er «off-label».

Helsedirektoratet har i en uttalelse til Statens helsetilsyn uttalt at pasienter skal informeres om «off-label» bruk og at det finnes andre muligheter som er «on-label»¹⁷. Statens helsetilsyn anbefaler at pasienter vanligvis som ledd i informasjon om sykdommen og behandlingen bør informeres om at behandlingen de får er «off-label», årsaken til dette og hva dette innebærer.

Det er ikke dokumentert at pasienter ved St. Olavs hospital HF får informasjon om at det benyttes et «off-label» preparat i forbindelse med intravitreal injeksjon. For at pasienter skal få den informasjonen som er nødvendig for å få innsikt i helsetilstanden og innholdet i helsehjelpen, er det nødvendig å informere pasienter om legemiddelet og hvordan det virker. Det må også informeres om mulige risikoer og bivirkninger.

Statens helsetilsyn har kommet til at virksomheten ikke sørget for at pasienter fikk tilstrekkelig informasjon ved behandlingen med «off-label»- medikamentet Avastin til injeksjon. Manglende informasjon om dette vurderes som brudd på informasjonsplikten etter spesialisthelsetjenesteloven § 3-11.

6.4 Har virksomheten iverksatt nødvendige og relevante tiltak for å forhindre at tilsvarende skjer igjen?

Vi har også vurdert hvilke tiltak virksomheten har iverksatt og vil iverksette for å forbedre kvaliteten og forhindre at lignende hendelser skal skje igjen. Avdelingen har gjort omfattende analyser av hendelsen og har iverksatt og planlagt endringer som vil redusere risiko for at liknende hendelser skal skje igjen. Det foreligger i denne saken ikke brudd på spesialisthelsetjenesteloven § 3-4 a.

Virksomheten har igangsatt nødvendige og relevante tiltak for å hindre at tilsvarende skjer igjen.

7 Konklusjon

7.1 Statens helsetilsyns konklusjon

Statens helsetilsyn har kommet fram til at St. Olavs hospital HF ikke har oppfylt kravet i spesialisthelsetjenesteloven § 2-2 om å yte forsvarlige helsetjenester.

Etter vår vurdering har pasientene blitt påført alvorlig infeksjon i øyet fordi man ved avdelingen av økonomiske årsaker har benyttet en forpakning av medikament til flere pasienter

- uten at dette er gjort på en tilstrekkelig hygienisk måte
- uten at det finnes gode prosedyrer på hvordan man skal trekke opp medikamenter til intravitreal injeksjon
- uten at helsepersonell har fått tilstrekkelig opplæring eller vedlikeholdt denne.

Statens helsetilsyn mener at hendelsen hvor elleve pasienter ble påført bakteriell infeksjon i øyet indikerer at helseforetaket ikke har lagt til rette for at helsepersonellet kan yte forsvarlig

helsehjelp. Vi konkluderer med at denne svikten er et avvik fra forsvarlighetskravet i spesialisthelsetjenesteloven § 2-2. Etter Statens helsetilsyns vurdering kan helsepersonellets håndtering av denne pasienten gjenspeiles i virksomhetens praksis og mangelfulle/manglende rutiner for behandling med intravitreal injeksjon.

Statens helsetilsyn har til slutt kommet til at manglende informasjon til pasienter om bruk av «off-label»- medikamentet Avastin er brudd på virksomhetens informasjonsplikt etter spesialisthelsetjenesteloven § 3-11.

7.2 Statens helsetilsyns forventninger til St. Olavs hospital HF og frist for tilbakemelding

Statens helsetilsyn forutsetter at avdelingens plan for å hindre liknende hendelser, følges opp. Dersom det er ønske om det, vil vi gjerne presentere rapporten for dere og ber om at det gis tilbakemelding om det er ønskelig.

8 Sikkerhetstilrådninger og anbefalinger

Ifølge Helse- og omsorgsdepartementets oppdragsdokument til Statens helsetilsyn i 2013 om opprettelse av en undersøkelsesenhet skal Statens helsetilsyn som et ledd i å fremme læring lage en rapport i en form som kan offentliggjøres der læringsaspektet skal fremkomme. Statens helsetilsyn mener at gjennomgangen av denne saken har avdekket forhold som har betydning for sikkerheten og kvaliteten i helsetjenesten. Dette innebærer at andre virksomheter også kan dra lærdom av hendelsen i et kvalitetsforbedrings- og pasientsikkerhetsperspektiv.

Statens helsetilsyn anbefaler at:

- Bruk av medikamenter til injeksjonsbehandling i øyet fra en pakning til flere pasienter bør unngås.
- Dersom man velger å fortsette med gjenbruk til flere pasienter bør deling av medikament i flere behandlingsdoser skje i apotek eller tilsvarende fasiliteter. Det forutsettes at nødvendig godkjenning fra departementet oppnås dersom splitting av forpakninger har preg av tilvirkning jfr. legemiddeloven § 12.
- Opptrekking, tillaging og bruk av medikamenter som skal injiseres i øyet bør beskrives i prosedyrer og alt involvert helsepersonell bør jevnlig gjøres kjent med innholdet i prosedyrene.
- Pasienter som får behandling med Avastin skal informeres om at behandlingen gis «off-label» og hva dette innebærer.

9 Referanser:

1. Puigmarti M. Study on off-label use of medicinal products in the European Union. 2017;(February).
2. Läkemedelsverket. Inventering av kunnskapsläget - Lucentis och Avastin Bakgrund Summering av vetenskaplig information. 2012;46(0):1-16.
3. Sverige L. Läkemedelsverkets position avseende Lucentis och Avastin. 2012. <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2012/Lakemedelsverket-position-avseende-Lucentis-och-Avastin/>.
4. Bevacizumab; eye conditions -Pre-scoping workshop report Bevacizumab (Avastin) for eye conditions Report of findings from a workshop held at NICE. 2010;(July):1-11.
5. Shikari H, Samant P. Intravitreal injections: A review of pharmacological agents and techniques. *J Clin Ophthalmol Res*. 2016;4(1):51. doi:10.4103/2320-3897.174429.
6. Øyeavdelingen O. Notat Problemstillinger rundt klinisk studie av Lucentis versus

- Avastin ved behandling av aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD). Notat til Nasjonalt råd for kvapitet og prioritering i helsetjenesten. 2007.
7. Legemiddelindustrien. brev_LMI til legemiddelverket vedr LUCAS avastin lucentis.pdf. 2008.
 8. Moe L. Avdelingsleder får ikke vite prisen på innkjøpt tjeneste. *Dagens Med.* 2017;10:10-11. <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2017/05/24/avdelingsleder-far-ikke-viteprisen-pa-innkjopt-tjeneste/>.
 9. Fastholder tilstrekkelig off label_DM_2012_nilsen. *Dagens Medisin.* <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2012/11/01/fastholder-tilstrekkelig-off-label-info/>. Published 2012.
 10. Nilsen L. OUS leger tilbakeviser uforsvarlig behandling. *Dagens Med.* 2012. <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2012/10/16/ous-leger-tilbakeviser-uforsvarlig-behandling/>.
 11. *Dagens medisin.* Mener pasienter ikke informeres_DM_2012_Nilsen. <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2012/10/23/mener-pasienter-ikke-informeres/>. Published 2012.
 12. Legemiddelverk S. Refusjonsrapport lucentil til behandling av våt amd. 2012;(11/13635-10 LØ/LR/ES og KH 06-07-2012). [https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon og pris/Helseøkonomiske rapporter/L/Lucentis_vat_AMD_2012.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseoekonomiske%20rapporter/L/Lucentis_vat_AMD_2012.pdf).
 13. Helse- og omsorgsdepartementet. Prop. 1 S (2015–2016) proposisjon til Stortinget budsjettåret 2016. 2016:700-783. <https://www.regjeringen.no/contentassets/9dca368594614ba79ac971b3608048ea/no/pdfs/prp201520160001hodddpdfs.pdf>.
 14. Helsedirektoratet. Infeksjon etter injeksjon i øyet. *Læringsnotat fra meldeordningen.* 2017;(IS-0612).
 15. Helsedirektoratet. foreløpig ISF regelverk 2015_ 2015. 2015. [https://helsedirektoratet.no/Documents/Finansieringsordninger/Innsatsstyrt finansiering %20ISF%29 og DRG-systemet/14. oktober Informasjonsmøte om foreløpig ISF-regelverk 2015samlet.pdf](https://helsedirektoratet.no/Documents/Finansieringsordninger/Innsatsstyrt%20finansiering%20ISF%20og%20DRG-systemet/14.%20oktober%20Informasjonsmote%20om%20foreloepig%20ISF-regelverk%202015samlet.pdf).
 16. Melien Ø, Helsedirektoratet. *Hva Foregår ?*; 2011. https://www.legemidlertilbarn.no/kursogkonferanser/Documents/Nettverksseminar/2011/Solstand/Off-label-bruk_Melien.pdf.
 17. Helsedirektoratet. Helsetilsynet i Sør-Trøndelag- Anmodning om vurdering av legemiddelvalg ved behandling av aldersrelatert mauladegenerasjon. http://www.prioritering.no/saker/_attachment/14228?_ts=1331b75ed94.
 18. Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering. No Title. Ansvar og oppfølging av legemidler utenfor godkjent indikasjon. [http://www.prioritering.no/saker/ansvar-og-oppfølging-ved-bruk-av-legemidler-utenfor-godkjent-indikasjon](http://www.prioritering.no/saker/ansvar-og-oppfolging-ved-bruk-av-legemidler-utenfor-godkjent-indikasjon). Published 2011.
 19. Fylkesmannen i Rogaland. Tilsynssak - Stavanger Universitetssjukehus etter spesialisthelsetjenesteloven Varslet hendelse HT 2016/683. 2017:1-3.
 20. Helse- og omsorgsdepartementet. *Forskrift Om Legemidler (Legemiddelforskriften).* <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-12-18-1839>.
 21. International Council of Ophthalmology W. Ophthalmological Preparations: Bevacizumab - Addition.
 22. Goldberg RA, Flynn HW, Isom RF, Miller D, Gonzalez S. An Outbreak of Streptococcus Endophthalmitis after Intravitreal Injection of Bevacizumab. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(2):204-208. doi:10.1016/j.ajo.2011.11.035.An.
 23. Merani R, Hunyor AP. Endophthalmitis following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injection: a comprehensive review. *Int J Retin Vitre.* 2015;1(1):9.

- doi:10.1186/s40942-015-0010-y.
24. Lyall DAM, Tey A, Foot B, et al. Post-intravitreal anti-VEGF endophthalmitis in the United Kingdom: incidence, features, risk factors, and outcomes. *Eye*. 2012;26(12):1517-1526. doi:10.1038/eye.2012.199.
 25. Dossarps D, Bron AM, Koehrer P, et al. Endophthalmitis after intravitreal injections: Incidence, presentation, management, and visual outcome. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(1):17-25.e1. doi:10.1016/j.ajo.2015.04.013.
 26. Ghasemi Falavarjani K, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye*. 2013;27(7):787-794. doi:10.1038/eye.2013.107.
 27. Frost BA, Kainer MA. Safe preparation and administration of intravitreal bevacizumab injections. *N Engl J Med*. 2011;365:2238 ST-Safe preparation and administration of. doi:http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1105759.
 28. Pakningsvedlegg_avastin.
 29. Hovden K. Godkjent legemiddel fortrenses av «off label»-bruk. *Farmatid 200812*.