

Un sistema robotizzato per le preparazioni chemioterapiche: una revisione della letteratura

A robotic system for chemotherapy preparations: A literature review

Gennaro Laus

Coordinatore Infermieristico, Farmacia Umaca, IRCCS CROB Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata, Rionero in Vulture, Italia

RIASSUNTO

Introduzione: la fase più critica del processo di allestimento dei chemioterapici è la preparazione, in cui si registra sia il massimo livello di esposizione per l'operatore che il maggior numero di possibili errori. Oggi sono disponibili sistemi robotizzati che possono replicare quello che l'operatore esegue manualmente.

Materiali e Metodi: è stata eseguita una revisione della letteratura tra Ottobre e Novembre 2022, consultando le banche dati Medline (interfaccia PubMed), Cochrane Library e Google Scholar. I limiti applicati per la ricerca degli articoli sono stati: lingua italiana/inglese e pubblicazione negli ultimi 10 anni. Il quesito a cui si è cercato di rispondere è stato "Qual è l'efficacia, la sicurezza, l'impatto organizzativo ed economico del sistema robotizzato rispetto al sistema manuale?".

Risultati: la ricerca bibliografica iniziale ha permesso di identificare 137 articoli rilevanti per la revisione, in seguito esclusi 12 perchè duplicati, 29 perchè in lingua francese/portoghese/spagnolo e antecedenti a Ottobre 2012, 69 articoli perchè contenenti obiettivi diversi. Sono stati dunque considerati ai fini della presente revisione 27 articoli.

Discussione: i dati raccolti dimostrano come l'efficacia, l'accuratezza e la precisione delle preparazioni di chemioterapici fornite tramite l'utilizzo dei sistemi robotizzati siano maggiori rispetto le preparazioni manuali. Il sistema robotizzato assicura maggiore sicurezza agli operatori e pazienti. Il confronto dei due metodi di preparazione ha evidenziato che la contaminazione delle preparazioni è inferiore nei sistemi robotizzati. Contrastanti sono i risultati sul miglioramento del workflow. Dal punto di vista economico potrebbe portare ad una riduzione dei costi.

Conclusioni: al fine di poter supportare decisioni relative all'introduzione di sistemi robotizzati per la preparazione dei chemioterapici in tutti i contesti sarebbero molto utili e auspicabili ulteriori studi di confronto, soprattutto nel contesto italiano.

Parole chiave: apotecachemo; chemioterapia composta da robot; preparazione robotica antineoplastica.

ABSTRACT

Introduction: the most critical phase of the chemotherapy preparation process is preparation, in which both the maximum level of exposure for the operator and the greatest number of possible errors are recorded. Today there are robotic systems available that can replicate what the operator does manually.

Materials and Methods: a literature review was performed between October and November 2022, consulting the Medline (PubMed interface), Cochrane Library, and Google Scholar databases. The limits applied to the search for articles were: Italian/English language and publication in the last 10 years. The question we tried to answer was "What is the effectiveness, safety, organizational and economic impact of the robotic system compared to the manual system?".

Results: the initial literature search identified 137 relevant articles for the review, subsequently excluding 12 because they were duplicates, 29 because they in French/Portuguese/Spanish and published prior to October 2012, 69 articles because they contained different objectives. Therefore, 27 articles were considered for the purposes of this review.

Discussion: the data collected demonstrate how the efficacy, accuracy and precision of the chemotherapy preparations provided through the use of robotic systems are greater than manual preparations. The robotic system ensures greater safety for operators and patients. The comparison of the two preparation methods showed that the contamination of the preparations is lower in the robotic systems. The results of the improvement of the workflow are contrasting. From an economic point of view, it could lead to a reduction in costs.

Conclusions: in order to be able to support decisions relating to the introduction of robotic systems for the preparation of chemotherapy in all contexts, further comparative studies would be very useful and desirable, especially in the Italian context.

Key words: apotecachemo; compounding robot chemotherapy; robotic antineoplastic preparation.

Correspondence: Gennaro Laus, Coordinatore Infermieristico, Farmacia Umaca, IRCCS CROB Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata, Via Monticchio 97, Rionero in Vulture (PZ), Italia. Tel.: +39.3200461248.
E-mail: gennarolaus@libero.it

Introduzione

L'American Society of Hospital Pharmacy e il National Institute for Occupational Safety and Health hanno definito i chemioterapici antiblastici "farmaci pericolosi ad alto rischio" indicando che possono causare genotossicità, cancerogenicità, teratogenicità, disordini dello sviluppo e tossicità riproduttiva. La cancerogenicità è stata riconosciuta dall'International Agency for Research on Cancer. Per anni non sono stati considerati pericolosi finché non sono emersi dati relativi alla loro tossicità: effetti tossici sulla riproduzione,^{1,2} aborti spontanei,³ effetti citogenetici e mutazione cromosomica.^{4,5} Anche se l'esposizione ai chemioterapici negli operatori sanitari avviene a dosi più basse di quelle assunte dai pazienti oncologici, se ripetute nel tempo possono causare fenomeni di accumulo e indurre quindi tossicità.⁶ I chemioterapici non agiscono selettivamente sulle cellule tumorali, ma agiscono su tutte le cellule in divisione, ecco perché a causa delle loro proprietà citotossiche-immunosoppressive possono causare tumori secondari.⁷ Ai fini di ridurre i rischi per la salute del personale sanitario esposto e garantire una maggior sicurezza per i pazienti, il Provvedimento n.236 del 1999 ha consentito di istituire le Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antiblastici. Il Ministero della Salute (con la Raccomandazione n.14 del 2012) e la Società Italiana di Farmacia Ospedaliera hanno invece posto l'attenzione sull'informazione e formazione,⁸ sulle misure di prevenzione e protezione, e sulla sorveglianza sanitaria (ha consentito di evidenziare la presenza di tracce di chemioterapici nonostante l'adozione di misure di prevenzione e protezione).⁹ Studi hanno evidenziato la necessità di una corretta gestione dell'intero processo di allestimento dei chemioterapici. La fase più critica del processo è la preparazione, ovvero la ricostituzione e diluizione dei chemioterapici, in cui si registra sia il massimo livello di esposizione per l'operatore che il maggior numero di possibili errori dovuti alla realizzazione di operazioni di calcolo del dosaggio.¹⁰ In questo ambito oggi sono disponibili sistemi robotizzati (come l'Apotecachemo) che possono replicare quello che l'operatore esegue manualmente.

Materiali e Metodi

È stata eseguita una revisione della letteratura scientifica internazionale tra Ottobre e Novembre 2022, consultando le banche dati Medline (interfaccia PubMed), Cochrane Library e Google Scholar. Le stringhe di ricerca sono state ottenute combinando le parole chiave (Apotecachemo, compounding robot chemotherapy, robotic antineoplastic preparation) attraverso gli operatori booleani OR. I limiti applicati per la ricerca degli articoli sono stati: lingua italiana/inglese e pubblicazione negli ultimi 10 anni. Per la formulazione del quesito di ricerca è stato utilizzato il modello PICO (P = Problem, I = Intervention, C = Comparison, O = Outcome) tipico della Evidence Based Medicine. Il quesito a cui si è cercato di rispondere è stato "Qual è l'efficacia, la sicurezza, l'impatto organizzativo ed economico del sistema robotizzato rispetto al sistema manuale?". L'obiettivo è stato quindi di indagare l'efficacia, la sicurezza microbiologica e ambientale, l'impatto organizzativo e gli aspetti economici del sistema robotizzato e di confrontarlo con il sistema tradizionale manuale per la preparazione dei chemioterapici. Il processo di ricerca e selezione dei record è avvenuto utilizzando gli item del Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA Statement).¹¹

Risultati

La ricerca bibliografica iniziale ha permesso di identificare 137 articoli rilevanti per la revisione, in seguito esclusi 12 perché duplicati. Gli articoli sottoposti a screening sono stati 125, in seguito esclusi 29 perché contenenti lingua francese/portoghese/spagnolo e antecedenti a Ottobre 2012. Successivamente è stata indicata una eleggibilità di 96 articoli che hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Di questi, 69 articoli sono stati esclusi perché contenenti obiettivi diversi e non pertinenti o comunque non fornivano alcuna eventuale indicazione che poteva essere considerata utilizzabile nel presente studio. Sono stati dunque considerati ai fini della presente revisione 27 articoli (Figura 1).

Discussione

La letteratura scientifica internazionale riguardo i sistemi robotizzati risulta ad oggi ancora poco significativa sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo, pur trattandosi di una tecnologia presente sul mercato da ormai anni. Pochi sono gli studi inerenti i nostri obiettivi, però nonostante questo la metodica robotizzata è risultata essere un sistema che automatizza completamente il complesso e critico compito della preparazione dei chemioterapici, favorendo la tecnologizzazione dei processi, offrendo vantaggi significativi sia per gli operatori (riducendo i rischi da esposizione a sostanze di tossiche) sia per i malati (riducendo il rischio di errore sul dosaggio) sia per l'azienda (riducendo i costi).¹²

Efficacia

I dati raccolti dimostrano come l'efficacia, l'accuratezza e la precisione delle preparazioni di chemioterapici fornite tramite l'utilizzo dei sistemi robotizzati, come Apotecachemo, siano maggiori rispetto le preparazioni manuali.¹³⁻¹⁵ Il sistema robotizzato assicura maggiore sicurezza agli operatori e pazienti, riducendo il rischio di esposizione a sostanze cancerogene e il rischio di errori di preparazione,¹⁶ diminuendo i carichi di lavoro.¹⁷

Sicurezza microbiologica e ambientale

Il confronto dei due metodi di preparazione ha evidenziato che la contaminazione delle preparazioni è inferiore nei sistemi robotizzati,¹⁸⁻²⁰ circa dieci volte inferiore con il sistema robotico Weinas®.²¹ Test di simulazione hanno rivelato lo stesso livello di sterilità e procedure asettiche per entrambe le metodiche.²² Per uno studio olandese, entrambe eseguono preparazioni con metodi conformi alla normative, anche se la precisione della metodica robotizzata era inferiore a quella manuale.²³ Test microbiologici eseguiti sulle sacche preparate hanno rivelato un adeguato livello di sterilità e di procedura asettica,²⁴ non è stata riscontrata crescita microbiologica,²⁵ soddisfacendo dunque i requisiti microbiologici europei.²⁶ Uno studio sul monitoraggio ambientale e sulla contaminazione chimica ha rilevato contaminazione sulle sacche preparate e sui guanti utilizzati, non è stata però rilevata all'interno dei guanti o sulle mani o nei campioni di urina degli operatori o nei campioni d'aria dell'ambiente; nonostante questo il sistema robotico come il CytoCare® consente una preparazione con bassi livelli di contaminazione.²⁷ Altri test sui guanti utilizzati hanno riscontrato una piccola percentuale di crescita microbiologica, identificando come punto critico la fase di allestimento-preparazione che necessiterà di formazione adeguata.²⁸

Impatto organizzativo

Rispetto l'impatto organizzativo, contrastanti sono i risultati sul

miglioramento del flusso di lavoro (workflow) con la procedura robotizzata. Si è evidenziato che in caso di preparazioni su misura il sistema robotizzato non era diverso dal sistema manuale con un aumento della produttività soltanto in caso di preparazioni standard.²⁹ Durante la fase di introduzione del nuovo sistema, il workflow inevitabilmente rallenta, con tempi di preparazione maggiori e una produttività diminuita, a causa di problemi meccanici o di fornitura dei diluenti (con l'impossibilità di produrre tutte le dosi richieste),³⁰ o di dispositivi e flaconi di farmaci spesso incompatibili con le impostazioni,³¹ o di controllo per rilevare eventuali problemi di accuratezza, contaminazione, confezionamento e qualità, al fine di garantirne la sua migliore configurazione, come per il sistema robotico KIRO® Oncology.³² Una volta configurato correttamente il sistema, la procedura robotizzata richiede la presenza continua e costante di operatori formati per intervenire in maniera tempestiva in caso di errori, blocchi meccanici o guasti al sistema elettronico, infatti non si evidenziano

risparmi relativi al personale impiegato (tali sistemi comportano sempre un'interazione con l'operatore).³³ Per soddisfare i carichi di lavoro crescenti, l'informatizzazione e l'automazione diventano strumenti essenziali per mantenere e garantire elevati standard di qualità.³⁴

Economicità

Dal punto di vista economico le poche evidenze disponibili indicano come l'adozione del sistema robotizzato potrebbe portare ad una riduzione dei costi laddove però il volume delle preparazioni annue sia elevato. Accorgimenti come la condivisione di farmaci costosi durante la preparazione robotizzata può prevenire lo spreco, con un notevole vantaggio economico e ambientale,^{35,36} senza riscontrare problemi di sicurezza tipici delle tradizionali strategie di condivisione.³⁷ L'adozione della tecnologia automatizzata ha ridotto il tempo di preparazione e di consegna alle unità operative diminuendo di conseguenza le spese.³⁸

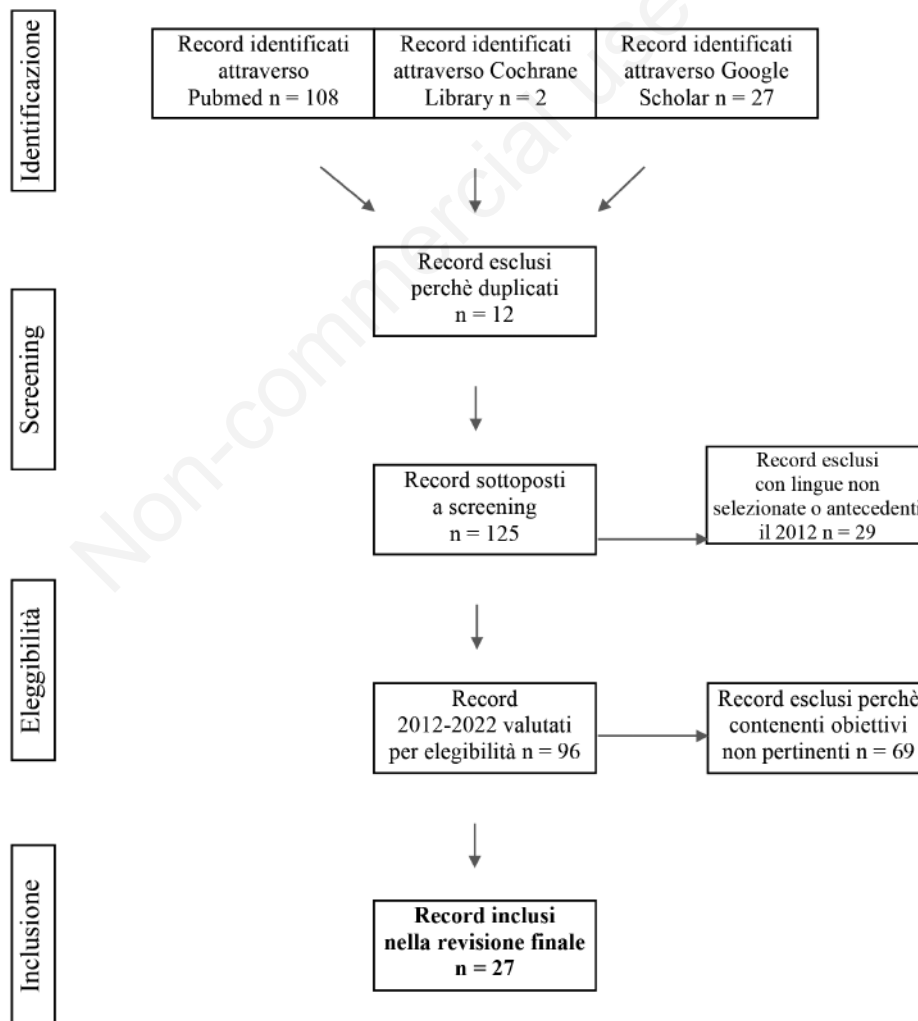


Figura 1. Diagramma di flusso che descrive il processo di screening tratto da: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.¹¹

Conclusioni

L'aumento dei pazienti oncologici e il conseguente incremento del numero di preparazioni di chemioterapici, prima o poi porterà inevitabilmente ad investire nella metodica robotizzata, nell'automazione e nell'informatizzazione di tutto il processo farmaceutico. Il processo organizzativo robotizzato ha contribuito a rispettare i propositi di efficacia, di accuratezza, di precisione, di sicurezza dell'operatore e del paziente. Quindi assicura la massima qualità ed efficienza, perché garantisce la completa tracciabilità del processo e accuratezza delle preparazioni. Rappresenta una garanzia maggiore per il paziente, perché la sua estrema precisione permette di limitare fortemente l'errore dell'operatore. Inoltre, riduce al minimo il rischio professionale; essendo l'interazione con i "farmaci pericolosi ad alto rischio" minimo, l'operatore viene protetto da accidentali esposizioni. Riguardo la riduzione dei costi e degli sprechi, si concretizza una reale razionalizzazione delle risorse economiche, permettendo di sfruttare al meglio i residui dei vari chemioterapici, che in questo specifico campo hanno un impatto economico notevole. I dati a disposizione, tuttavia, non supportano in maniera completa che la metodica robotizzata debba sostituire la metodica tradizionale. Per poter supportare decisioni relative all'introduzione di sistemi robotizzati per la preparazione dei chemioterapici in tutti i contesti, sarebbero utili ed auspicabili ulteriori studi di confronto, soprattutto nel contesto italiano.

Bibliografia

1. McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, et al. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J Occup Environ Med* 2010;52:1028-34.
2. McDiarmid MA, Rogers B, Oliver MS. Chromosomal effects of non-alkylating drug exposure in oncology personnel. *Environ Mol Mutagen* 2014;55:369-74.
3. Nassan FL, Chavarro JE, Johnson CY, et al. Prepregnancy handling of antineoplastic drugs and risk of miscarriage in female nurses. *Ann Epidemiol* 2021;53:95-102.e2.
4. Suspiro A, Prista J. Biomarkers of occupational exposure to anticancer agents: a minireview. *Toxicol Lett* 2011;207:42-52.
5. Gianfredi V, Salvatori T, Nucci D, et al. Genotoxic risk in nurses handling antineoplastic drugs: systematic review of literature and meta-analysis. *Recenti Prog Med* 2017;108:511-20.
6. Connor TH, McDiarmid MA. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *CA Cancer J Clin* 2006;56:354-65.
7. Grave CU, McGovern PM, Alexander B, et al. Occupational Exposure to Antineoplastic Agent. *Workplace Health Saf* 2017;65:9-20.
8. Forcisi S, Caporossi L, Cavarra M, Papaleo B. Study of the application of the guidelines for the handling of cytotoxic drugs in some health facilities. *Prof Inferm* 2015;68:157-62.
9. Gurusamy KS, Best LMJ, Tanguay C, et al. Closed-system drug-transfer devices plus safe handling of hazardous drugs versus safe handling alone for reducing exposure to infusion hazardous drugs in healthcare staff. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018:CD012860. Published online on 2018 Mar 27.
10. Rinehart J, Jorgenson JA. Considerations for handling monoclonal antibodies. *Biologics* 2015;12:6.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006-12.
12. Batson S, Mitchell SA, Lau D, et al. Automated compounding technology and workflow solutions for the preparation of chemotherapy: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm* 2020;27:330-36.
13. Iwamoto T, Morikawa T, Hioki M. Performance evaluation of the compounding robot, APOTECaChemo, for injectable anticancer drugs in a Japanese hospital. *J Pharm Health Care Sci* 2017;3.
14. Seger AC, Churchill WW, Keohane CA. Impact of robotic antineoplastic preparation on safety, workflow, and costs. *J Oncol Pract* 2012;8:344-9.
15. Palma E, Bufarini C. Robotized compounding of oncology drugs in a hospital pharmacy. *Int J Pharm Compd* 2014;18:358-64.
16. Sanogo S, Silimbani P, Gaggeri R, Masini C. Stability of calcium levofolinate reconstituted in syringes and diluted in NaCl 0.9% and glucose 5% polyolefin/polyamide infusion bags. *J Oncol Pharm Pract* 2020;27. Published online on April 16, 2020.
17. Yaniv AW, Knoer SJ. Implementation of an i.v.- compounding robot in a hospital-based cancer center pharmacy. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70:2030-7.
18. Schieri R, Masini C, Groeneveld G. Environmental contamination by cyclophosphamide preparation: Comparison of conventional manual production in biological safety cabinet and robot-assisted production by APOTECaChemo. *J Oncol Pharm Practice* 2016;22:37-45.
19. Werumeus Buning A, Geersing TH, Crul M. The assessment of environmental and external cross-contamination in preparing ready-to-administer cytotoxic drugs: a comparison between a robotic system and conventional manual production. *Int J Pharm Pract* 2020;28:66-74.
20. Krämer I, Federici M, Schierl R. Environmental and Product Contamination during the Preparation of Antineoplastic Drugs with Robotic Systems. Published by De Gruyter, July 26th, 2018. *J Pharm Technol Hosp Pharm*.
21. Hao ML, Wang T, Zhu JQ, et al. Evaluation of external contamination on the vial surfaces of some hazardous drugs that commonly used in Chinese hospitals and comparison between environmental contamination generated during robotic compounding by IV: Dispensing robot vs. manual compounding in biological safety cabinet. *J Oncol Pharm Pract* 2021;28.
22. Krämer I, Federici M, Kaiser V, Thiesen J. Media-fill simulation tests in manual and robotic aseptic preparation of injection solutions in syringes. *J Oncol Pharm Pract* 2016;22:195-204.
23. Geersing TH, Klous MG, Franssen EJF, et al. Robotic compounding versus manual compounding of chemotherapy: Comparing dosing accuracy and precision. *Eur J Pharm Sci* 2020;155:105536. Epub 2020 Aug 30.
24. Krämer I, Federici M. Implementation and microbiological stability of dose-banded ganciclovir infusion bags prepared in series by a robotic system. *Eur J Hosp Pharm* 2020;27:209-15.
25. Schoening T, Artes A, Ehmann M, et al. Semiautomated aseptic preparation of patient-individual antineoplastic intravenous solutions: first experiences in a German hospital pharmacy. *Eur J Hosp Pharm. BMJ J* 2016;23.
26. Geersing TH, Franssen EJF, Pilesi F, Crul M. Microbiological performance of a robotic system for aseptic compounding of cytostatic drugs. *Eur J Pharm Sci* 2019;130:181-5.
27. Sessink PJM, Leclercq GM, Wouters DM, et al. Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation. *J Oncol Pharm Pract* 2015;21:118-27.
28. Jobard M, Brandely-Piat ML, Chast F, Batista R. Qualification of a chemotherapy-compounding robot. *J Oncol Pharm Pract* 2020;26:312-24.

29. Heloury J, Bouguéon G, Deljehier T, et al. Automation of Aseptic Sterile Preparation: Risk Analysis and Productivity Comparison with Manual Process. *Pharm Technol Hosp Pharm*, Published online on April 4th, 2019.
30. Milibari L, Cotugno M, Belisle C, et al. Single Center Experience with Robot Technologies for Sterile Compounding: A Retrospective Review. *Int J Pharm Compd* 2020;24:346-51.
31. Nurgat Z, Faris D, Mominah M, et al. A three-year study of a first-generation chemotherapy-compounding robot. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:1036-45.
32. Deljehier T, Bouguéon G, Heloury J, et al. Simulation program of a cytotoxic compounding robot for monoclonal antibodies and anti-infectious sterile drug preparation. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25:1873-90.
33. Yaniv W. Robotic i.v. medication compounding: Recommendations from the international community of APOTEC Achemo users. *Am J Health Syst Pharm* 2017;74:e40-e46.
34. Capilli M, Enrico F, Federici M, Comandone T. Increasing pharmacy productivity and reducing medication turnaround times in an Italian comprehensive cancer center by implementing robotic chemotherapy drugs compounding. *J Oncol Pharm Pract* 2022;28:353-61.
35. Baan SD, Geersing TH, Crul M, et al. An economic evaluation of vial sharing of expensive drugs in automated compounding. *Int J Clin Pharm* 2022;44:673-9.
36. Unluturk MS, Tamer O, Utku S. A robotic system to prepare IV solutions. *Int J Med Inform* 2018;119:61-9.
37. Liu H, Zou L, Song Y, Yan J. Cost analysis of implementing a vial-sharing strategy for chemotherapy drugs using intelligent dispensing robots in a tertiary Chinese hospital in Sichuan. *Front Public Health* 2022;10:936686.
38. Bhakta SB, Colavecchia AC, Coffey W, et al. Implementation and evaluation of a sterile compounding robot in a satellite oncology pharmacy. *Am J Health Syst Pharm* 2018;75:S51-S57.

Non-commercial use only

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse e tutti gli autori confermano l'accuratezza.

Approvazione etica e consenso informato: nel caso di studi condotti sugli esseri umani l'Autore riferisce che lo studio è stato approvato dal comitato etico e che i pazienti hanno sottoscritto il consenso informato. Dichiaro inoltre che la ricerca riportata nel suo lavoro è stata eseguita nel rispetto della Dichiarazione di Helsinki e dei Principi internazionali che regolano la ricerca sugli animali.

Consenso alla pubblicazione: i pazienti hanno fornito il loro consenso alla pubblicazione dei dati presenti in questo articolo.

Ricevuto: 3 Dicembre 2022. Accettato: 31 Maggio 2023.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2023

Licensee PAGEPress, Italy (on behalf of ANIARTI, Italy).

Scenario 2023; 40:557

doi:10.4081/scenario.2023.557

Publisher's note: all claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article or claim that may be made by its manufacturer is not guaranteed or endorsed by the publisher.