Universiteit
Leiden
The Netherlands

Robotic reconstitution of cytostatic drugs and monoclonal antibodies: transforming aseptic drug compounding in hospital pharmacies

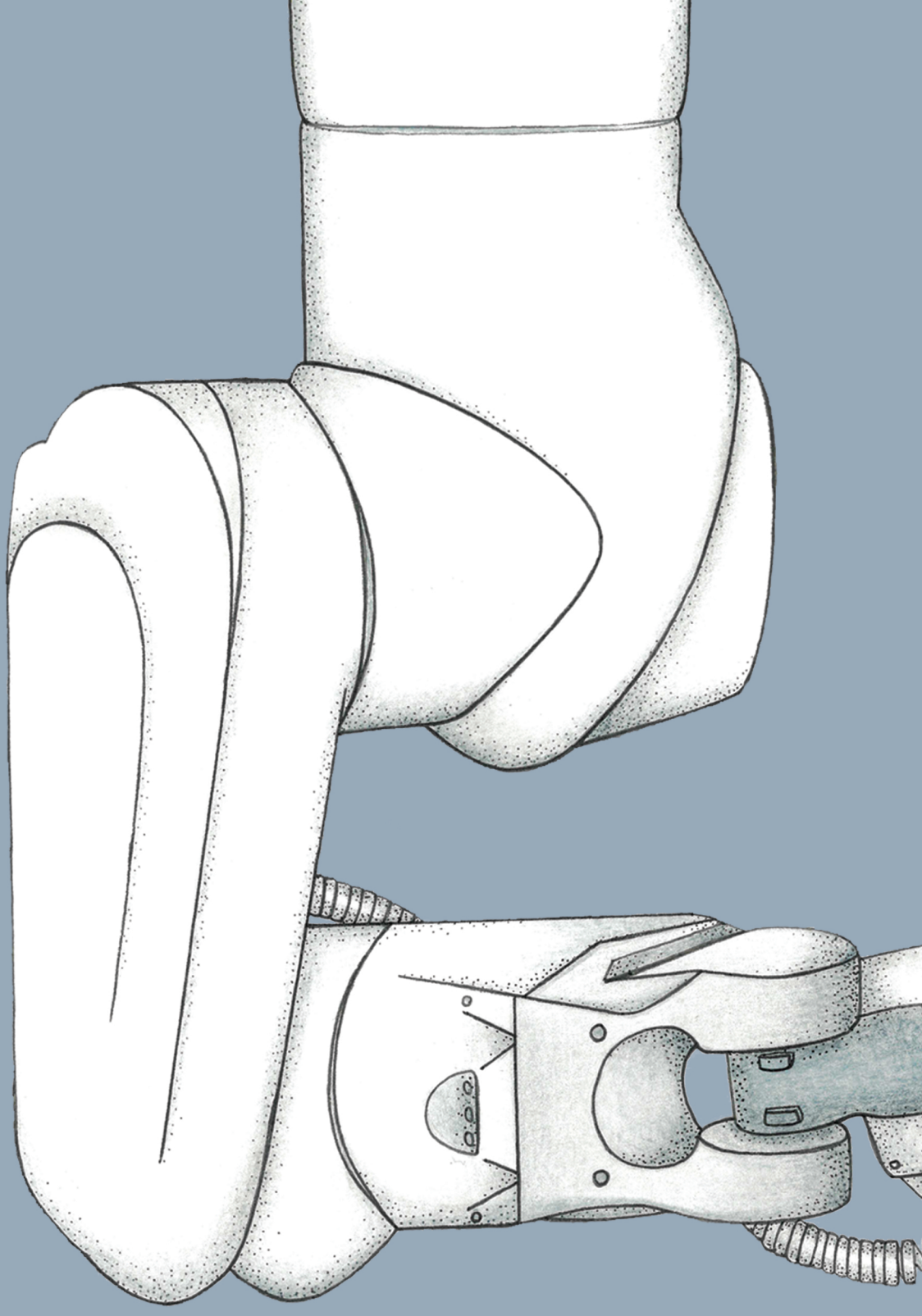
Geersing, T.H.

Citation

Geersing, T. H. (2025, March 19). *Robotic reconstitution of cytostatic drugs and monoclonal antibodies: transforming aseptic drug compounding in hospital pharmacies*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/4198886

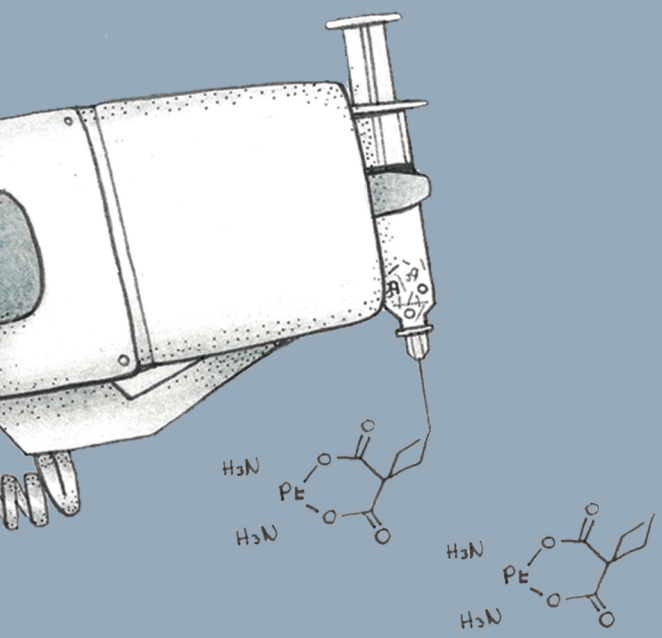
Version:	Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/4198886

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



9

Nederlandse samenvatting



Ziekenhuisapotheken hebben behoefte aan efficiëntere bereidingsmethoden vanwege de toenemende vraag naar steriel klaargemaakte geneesmiddelen en vanwege personeelstekorten. De inzet van bereidingsrobots voor het klaarmaken van cytostatica en monoklonale antilichamen biedt oplossingen. Het delen van kennis over deze robots is essentieel om hun gebruik onder huidige en potentiële gebruikers te verbeteren.

Hoofdstuk 1 beschrijft de uitdagingen van het bereiden van geneesmiddelen voor infusie of injectie in de huidige praktijk, en de risico's voor personeel en patiënten. Robotisering biedt een oplossing, maar er zijn vragen over de praktische toepasbaarheid ervan in ziekenhuizen. In dit proefschrift wordt het gebruik van de APOTECAchemo-robot uitgebreid onderzocht, met de focus op productkwaliteit, kosteneffectiviteit en veiligheid.

In Hoofdstuk 2 vergeleken we de juistheid en precisie van de dosering door middel van gravimetrische en concentratiemetingen in zowel het gerobotiseerde alsook in het handmatige bereidingsproces, met als doel de daadwerkelijke hoeveelheden werkzame stoffen te beoordelen die aan patiënten worden toegediend. Wij toonden aan dat met beide bereidingsmethoden de cytotoxische eindproducten nauwkeurig werden geproduceerd, waarbij de gemiddelde percentages werkzame stoffen minder dan 10% afweken van de voorgeschreven hoeveelheden. Hoewel beide bereidingsmethoden precieze doseringen opleverden, suggereerden de resultaten dat gerobotiseerde bereiding van chemotherapie leidt tot een kleinere spreiding in de doseringen. Bovendien bleken beide bereidingsmethoden te voldoen aan de Nederlandse Geneesmiddelenwet en de Europese Farmacopee.

Een ander belangrijk aspect van de vergelijking tussen gerobotiseerde en handmatige reconstitutie is de stabiliteit van klaargemaakte immunotherapie. Onze hypothese was dat de abruptere bewegingen van de APOTECAchemo-robot (in tegenstelling tot handmatige bereiding) mogelijk leiden tot extra eiwitaggregaten. In Hoofdstuk 3 beoordeelden we de vorming van aggregaten en de stabiliteit van monoklonale antilichamen in infuuszakken. Infliximab en trastuzumab werden zowel met de APOTECAchemo-robot klaargemaakt alsook handmatig door verpleegkundigen of apotheekmedewerkers. Deze studie laat zien dat zowel robot- als handmatige bereidingen vergelijkbaar zijn qua stabiliteit en aggregaatvorming van antilichamen, waarbij de robot doorgaans consistenter presteert.

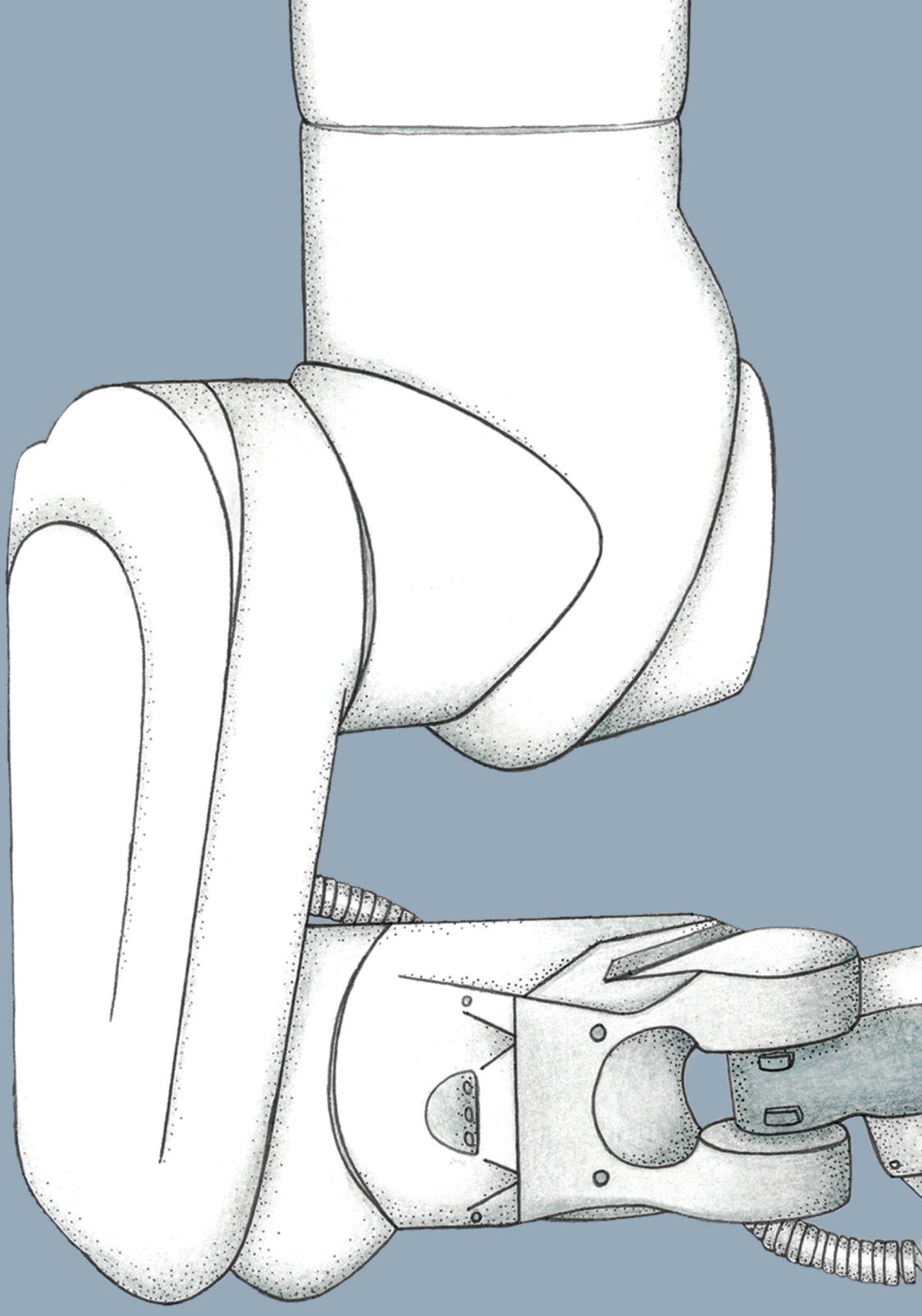
Het verlagen van de kans op microbiologische besmetting van steriele bereidingen is bovendien van groot belang, vooral voor oncologische patiënten die een hoog risico lopen op ernstige complicaties door infecties. Het is essentieel dat steriele procedures bij robotbereidingen voldoen aan de Europese Good Manufacturing Practice (GMP) An-

nex 1. In Hoofdstuk 4 concludeerden we dat bereiding met de APOTECAchemo-robot voldoet aan de microbiologische eisen van de Europese GMP. Daarnaast onderzochten we de microbiologische houdbaarheid van medicijnflacons na herhaald aanprikken. We stelden vast dat flacons tot zes keer konden worden aangeprikt en tot acht dagen veilig konden worden bewaard. Dit biedt de mogelijkheid om geneesmiddelflacons her te gebruiken waardoor ook de restanten in flacons volledig kunnen worden benut. Dit betekent minder benodigde flacons voor hetzelfde aantal patiënten en minder spillage. Deze werkwijze, die hergebruik integreert, is gunstig voor het milieu (duurzaamheid) en kan aanzienlijke kostenbesparingen opleveren (zie Hoofdstuk 6).

Verder evalueerden we de prestaties in de praktijk met betrekking tot tijd en kosten. Hoofdstuk 5 presenteert tijdmetingen van individuele cytotoxische geneesmiddelen, tijdsmetingen per bereidingsfase, productiecapaciteit en directe arbeidskosten per bereiding. Klaarmaken met een bereidingsrobot bleek sneller dan handmatige bereiding over het gehele bereidingsproces. Een combinatie van handmatige en robotbereiding kon leiden tot 100% meer bereidingen per fulltime-equivalent (FTE). Dit resulteerde in 2,5 keer lagere directe arbeidskosten vergeleken met uitsluitend handmatige bereiding. Deze resultaten laten zien dat bereiding door een robot kan inspelen op de groeiende vraag in ziekenhuisapotheken, waardoor de behoefte aan extra personeel afneemt en personeel minder zwaar belast wordt.

In Hoofdstuk 6 is aanvullend onderzoek gedaan naar de kostenbesparingen van een bereidingsrobot. Bereidingsgegevens uit APOTECAchemo werden gebruikt voor een realistisch bereidingsscenario, naast drie realistische handmatige bereidingsscenario's met verschillende percentages voor hergebruik van flacons. In OLVG leverde hergebruik van flacons tot zeven dagen met behulp van de bereidingsrobot een kostenbesparing op van 1,2% (pemetrexed) tot 6,6% (trastuzumab) van de totale geneesmiddelkosten. De werkelijke totale kostenbesparing is afhankelijk van de huidige handmatige bereidingsmethode, de prijs per flacon en het aantal geneesmiddelvoorschriften dat in aanmerking komt voor hergebruik van flacons. Wij concludeerden dat geautomatiseerde bereiding van dure geneesmiddelen met hergebruik van flacons aanzienlijke economische en milieuvoordelen biedt ten opzichte van conventionele handmatige bereiding, zelfs in situaties waar andere strategieën om verspilling te verminderen, zoals dose banding en batch-bereiding, al worden toegepast.

Het robotsysteem APOTECAchemo maakt het mogelijk om zowel cytostatica als monoklonale antilichamen afwisselend in hetzelfde bereidingsgebied te bereiden. Na bereiding worden sommige van de infuuszakken met monoklonale antilichamen overgebracht naar de afdeling gastro-enterologie (interne geneeskunde), waar de beschermende

maatregelen voor zorgpersoneel minder uitgebreid zijn dan op de oncologieafdeling. In Hoofdstuk 7 onderzochten we het optreden van externe contaminatie en externe kruiscontaminatie met 5-fluorouracil of cyclofosfamide op infuuszakken die handmatig of met de robot zijn klaargemaakt. De robotische techniek leverde betere resultaten op. Na optimalisatie van de reinigingsprocedure van de robot werd er geen besmetting van de bereidingsomgeving gevonden, en geen besmetting op de buitenkant van met de robot klaargemaakte infuuszakken. Deze praktijkbevindingen ondersteunen de hypothese dat ook niet-cytotoxische monoklonale antilichamen veilig kunnen worden bereid door dezelfde bereidingsrobot die wordt gebruikt voor cytostatica.

Concluderend worden bereidingsrobots steeds vaker geïntegreerd in ziekenhuisapotheken voor de bereiding van geneesmiddelen voor infusie of injectie. Hiermee wordt ingespeeld op de toenemende vraag naar zorg en het beperkte arbeidsaanbod. Dit proefschrift toont aan dat robotbereiding een betrouwbare oplossing biedt op het gebied van productkwaliteit, kosteneffectiviteit en veiligheid voor medewerkers.