

En systematisk översikt kring automatiserad beredning av intravenösa läkemedel på sjukhus

A systematic review on in-hospital automated
preparation of intravenous drugs

- Mei Li¹, Louise Olsson¹
¹HTA-enheten Camtö

Följande personer har bidragit till rapporten

Litteratursökning: Liz Holmgren, Medicinska biblioteket

Selektion, granskning och text: Mei Li, MD, PhD, Louise Olsson, MD, PhD

Layout: Camilla Mortyr, Tryckeriet Region Örebro län

Experter

Anna Skrinning, leg apotekare, Driftansvarig Läkemedelsberedning, Läkemedelsenheten, Region Värmland.

Karl-Johan Lindner, leg apotekare, Farm Dr, Verksamhetschef, Enheten för Sjukvårdsfarmaci,

Region Västmanland län.

Intern granskning

Lars Breimer, MD, PhD, Camtö, överläkare, Laboratoriemedicinska kliniken, Universitetssjukhuset Örebro

Extern granskning

Merkell Helén, leg apotekare, Läkemedelscentrum, Region Örebro län

Mari-Mall Winner, leg apotekare, Läkemedelscentrum, Region Örebro län

Samtliga författare och granskare rapporterar avsaknad av jäv i relation till rapportens innehåll.

För vidare kontakt och frågor: mei.li@regionorebrolan.se

Översikt HTA-metod

- ✓ PICO
- ✓ Systematisk litteratursökning
- ✓ Sökmall redovisas
- ✓ Flödesschema
- Relevansgranskning SÖ
- ✓ Relevansgranskning primärstudier
- ✓ Redovisning av studier exkluderade på fulltextnivå
- Kvalitetsgranskning SÖ
- ✓ Kvalitetsgranskning primärstudier
- ✓ Tabellering av extraherade data
- ✓ Narrativ analys
- Metaanalys
- GRADE
- ✓ Kunskapsluckor identifierade
- Etik
- Hälsoekonomi
- ✓ Pågående studier
- ✓ Expertmedverkan
- ✓ Intern granskning
- ✓ Extern granskning

Innehåll

Förkortningar	4
Abstract	5
Populärvetenskaplig sammanfattning	6
Introduktion	7
Material och metoder	8
Resultat	10
Rutinanvändning av automatiserad beredning av intravenösa läkemedel	11
Automatiserad beredning av läkemedel under experimentella förhållanden	13
Risk för bias i inkluderade studier	16
Pågående studier	17
Diskussion	18
Kunskapsluckor	20
Referenser	21
Appendix 1. Litteratursökning	23
Appendix 2. Exkluderade studier	27

Förkortningar

CI:	confidence interval
EU-GMP Grade:	European Union -Good manufacturing practice Grade
IVA:	ICU, intensive care unit
LoD:	limit of detection
NR:	not reported
NRCT:	non-randomized controlled trial
NS:	not significant
RCT:	randomized controlled trial

Abstract

Background

The preparation of intravenous drugs for hospital use is mostly done manually by pharmacists or nurses in Sweden today. Automated preparation systems have been suggested as a way to improve medication accuracy and patient safety, as well as reducing the risk of professional exposure to drugs and stress injuries. The purpose of this systematic review was to assess the available evidence on automated vs manual preparation systems for intravenous drugs in hospitals.

Methods

PubMed, Cochrane Library, Embase och Cinahl were searched by a librarian for primary studies without any time limits up to September 2020. Selection of studies followed the PRISMA guidelines. Included studies were assessed for risk of bias and relevant data extracted. A narrative synthesis followed.

Results

In all, 1671 publications were identified and nine observational studies finally included. Three of them evaluated automated preparation of intravenous drugs once implemented for clinical use, and six were conducted in an experimental setting. All studies on routine use and four experimental studies had a high risk of bias.

Only one study evaluated accuracy of automated preparations in routine work and found 0.9% of robotic vs 12.5% of manual products deviated more than 5 % from the expected outcome as assessed by weight ($p=0.002$). In the experimental studies, the robotic preparations showed a somewhat better accuracy as assessed by weight and concentration (liquid chromatography) but the difference was limited and varied between studies and drugs. The results for deviation > 10% of expected outcome was also mixed.

Contamination of the environment and products were evaluated in four studies, two from routine use. The proportion of contaminated samples exceeding the limit of detection was 9.5-85% for robotic and 5-78% for manual products. No study on the impact on general working conditions for the staff comparing robotic vs manual preparations was found and no ongoing study comparing the two systems from any aspect was identified either.

Conclusion

The identified studies are heterogenous, mostly associated with a high risk of bias, the results are inconsistent, and only one study reported on accuracy in routine use. The certainty of the evidence on automated preparation of intravenous drugs is very low.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund

Beredning av läkemedel för intravenöst bruk utförs i Sverige idag till största delen manuellt av farmaceuter eller sjuksköterskor. Automatiserade system har uppmärksammats som ett alternativ vilket innebär att en ”robot” bereder sprutor eller påsar med läkemedel avsedda för intravenöst bruk. Förhoppningen är att det ska leda till ökad tillförlitlighet, ökad effektivitet och minska risken för att personal kommer i kontakt med läkemedel, såsom cellgifter, på ett oönskat sätt. Syftet med detta projekt var att sammanställa vetenskaplig litteratur för att jämföra ”robotiserad” med manuell beredning av intravenösa läkemedel för patienter på sjukhus.

Metod

En bibliotekarie vid Örebro universitets medicinska bibliotek eftersökte studier publicerade fram till september 2020 i fyra medicinska databaser.. Relevanta studier valdes ut av två oberoende forskare och kvalitetsgranskades. Resultat från de utvalda studierna sammanställdes.

Resultat

Totalt påträffades 1671 artiklar men slutligen kvarstod endast nio studier som relevanta för projektet. De flesta av dessa studier hade kvalitetsbrister och många hade risk för jäv. Tre av studierna utvärderade användning av automatiserade beredningssystem när de införts för rutinbruk i verksamheten och sex studier var utförda i en testsituation.

Vad gäller tillförlitlighet i beredningen hade endast en studie utvärderat ett automatiserat system vid daglig användning på sjukhus. Roboten uppvisade då ett bättre resultat än manuell beredning. Fem studier hade utvärderat tillförlitlighet i en testsituation och bilden är då mer splittrad. En del av de skillnader som rapporteras är små och inkonsekventa.

Vad gäller miljöaspekter och kontamination av läkemedel framkom ingen säker skillnad mellan robot och manuell beredning. Föroreningar verkar dock förekomma oftare vid rutinarbete jämfört med i en testsituation. Det påträffades inte någon studie som jämfört andra aspekter på arbetsmiljön såsom belastningsskador vid automatiserat respektive manuellt system. Vi kunde inte påträffa någon pågående studie kring utvärdering av automatiserad beredning av intravenösa läkemedel i de vanligaste och viktigaste databaserna.

Slutsats

Det påträffades alltför få studier, särskilt från rutinanvändning, kring automatiserade beredningssystem för intravenösa läkemedel på sjukhus för att någon säker slutsats ska kunna dras kring effekten av att använda dessa system. Det är också osäkert om kunskapsläget kommer att förbättras inom den närmaste framtiden.

Introduktion

Bakgrund

Beredning av läkemedel för intravenöst bruk på sjukhus utförs för närvarande till största delen manuellt. Det är en komplex process som involverar flera aspekter såsom tillförlitlighet och noggrannhet i beredningen, mikrobiell kontaminering och arbetsmiljö. Några svenska sjukhus har börjat införa automatiserad teknik för att om möjligt avlasta personalen ergonomiskt, minska risken för yrkesmässig exponering av läkemedel, öka patientsäkerheten och för att om möjligt öka produktiviteten.

Beredning av intravenösa läkemedel är således ett utmanande arbete som kan tänkas lämpa sig för automatisering. Området är dock mångfacetterat och en första distinktion är skillnaden mellan helautomatiserad (beredningsrobot) och semi-automatiska tekniker. I denna rapport fokuseras enbart på den förstnämnda.

Tillförlitlighet är en avgörande faktor vid beredning av intravenösa läkemedel. Det kan utvärderas med antingen vägning av produkten eller kromatografi för bestämning av koncentration av läkemedlet. På så sätt jämförs den faktiska vikten eller koncentrationen hos produkten med den beställda/planerade dosen. Vägning är mer lättillgängligt för utvärdering medan kromatografi är mer exakt. Produktviktsavvikelser inom 5 % anses vara godkänd tillförlitlighet. Avvikelser mellan 5-10 % anses vara obetydliga och medföra en liten eller ingen risk för skador. Produkter med en avvikelse på mer än 10 % av vikt eller koncentration klassificeras som allvarliga och potentiellt skadliga för patienter [1, 2].

Syfte

Kartlägga vetenskaplig litteratur som jämfört helautomatiserad och manuell beredning av läkemedel för intravenöst bruk på sjukhus.

Frågeställningar

Vilket är utfallet av helautomatiserad beredning av intravenösa läkemedel på sjukhus i jämförelse med manuell beredning?

Material och metoder

Följande PICO ställdes upp inför projektstart:

- **Population** Beredning av intravenösa läkemedel för behandling av patienter på sjukhus
- **Intervention** Helautomatiserat beredningssystem för intravenösa läkemedel
- **Comparison** Manuell beredning för intravenösa läkemedel
- **Outcome** Andel fel, tillförlitlighet och noggrannhet, mikrobiell kontamination, arbetsmiljöaspekter

Inklusionskriterier

- Endast primärstudier kring användning av helautomatiserat intravenöst beredningssystem på sjukhus som jämförs med manuell beredning
- Alla former av intravenös beredning (infusion, injektion).
- Beredning av intravenösa läkemedel till alla typer av vårdenheter på sjukhus.
- Både RCT och observationsstudier.
- Ingen tidsgräns bakåt.
- Endast studier publicerade på engelska.

Exklusionskriterier

- Studier som kartlägger antingen helautomatiserat eller manuellt beredningssystem, utan någon jämförelse.
- Översikter, systematiska översikter, brev, kommentarer, fallrapporter, fallserier, konferensrapporter eller abstrakter.

Litteratursökning

Sökningen gjordes av bibliotekarie vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet 2020-03-26 och uppdaterades 2020-09-29. Följande databaser eftersöktes: PubMed, Cochrane Library, Embase och Cinahl. Söksträngar redovisas i Appendix 1.

Selektion

Relevansbedömning av samtliga träffar gjordes av två oberoende granskare (ML, LO) och i två steg. I en första omgång selekterades de träffar som bedömdes relevanta utifrån titel- och abstrakt. En publikation som bedömdes relevant av någon av granskarna gick vidare till läsning i fulltext. På denna nivå gjorde de två granskarna först en oberoende bedömning av studiens relevans utifrån projektets frågeställning, PICO och inklusions- och exklusions kriterier. Eventuella oenigheter avseende slutgiltig relevansbedömning löstes i konsensus. Samtliga studier som på detta sätt inkluderats gick vidare till kvalitetsgranskning.

Referenslistor från inkluderade studier och från påträffade systematiska översikter gick igenom för att identifiera viktiga korsreferenser. De selekterades på samma sätt som de referenser som påträffades via en systematisk eftersökning i databaser. Selektionsprocessen redovisas i ett PRISMA-diagram [3].

Kvalitetsgranskning

Risk för bias i de inkluderade studierna bedömdes (ML, LO) utifrån de 2020 års uppdaterade granskningsmallar från SBU för NRCT [4], vilka i sin tur baserats på Cochranes granskningsmallar [5]. Kvalitetsgranskningen utfördes av granskarna var och en för sig och eventuella skiljaktigheter löstes sedan i konsensus. Granskningsmallarna är dock inte utformade för de studier som påträffades utan användes som utgångspunkt för granskning och bedömning.

Dataextraktion

Basala karaktäristika och utfallsmått i form av tillförlitlighet, precision och kontaminering extraherades och tabellerades. Data från studier som kartlagt ett robotiserat beredningssystem implementerat för rutinbruk och studier från en testsituation redovisas separat.

Analys

En narrativ analys planerades i första hand.

Pågående studier

Pågående primärstudier eftersöktes i databasen Clinicaltrials.gov <https://clinicaltrials.gov> och ISRCTN <https://www.isrctn.com/>. Pågående systematiska översikter eftersöktes i databasen PROSPERO <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>.

Resultat

Litteratursökningen genererade totalt 1671 initiala träffar. Efter dubblettkontroll kvarstod 1325 publikationer. Efter relevansbedömning på titel- och abstrakt nivå kvarstod 43 artiklar för fulltextläsning. Av dessa bedömdes nio studier som relevanta. Inga korsreferenser påträffades. Urvalsprocessen redovisas i Figure 1. Artiklar som exkluderades på grund av olika skäl är redovisade i Appendix 2.

Samtliga nio inkluderade studier var av observationskaraktär; fyra av dem har publicerats under de tre senaste åren. Sju studier fokuserade på beredning av cytostatika medan resterande två omfattade ett flertal läkemedel. Fyra varumärken av beredningsrobotar utvärderades i åtta studier, – APOTECACHemo® i sex fall, CytoCare® i två studier och I.V. Station® i en studie. I en studie framgick det inte vilken beredningsrobot som använts [6]. I de inkluderade studierna, antingen med robot eller manuell, utfördes beredningar i ett särskilt renrum.

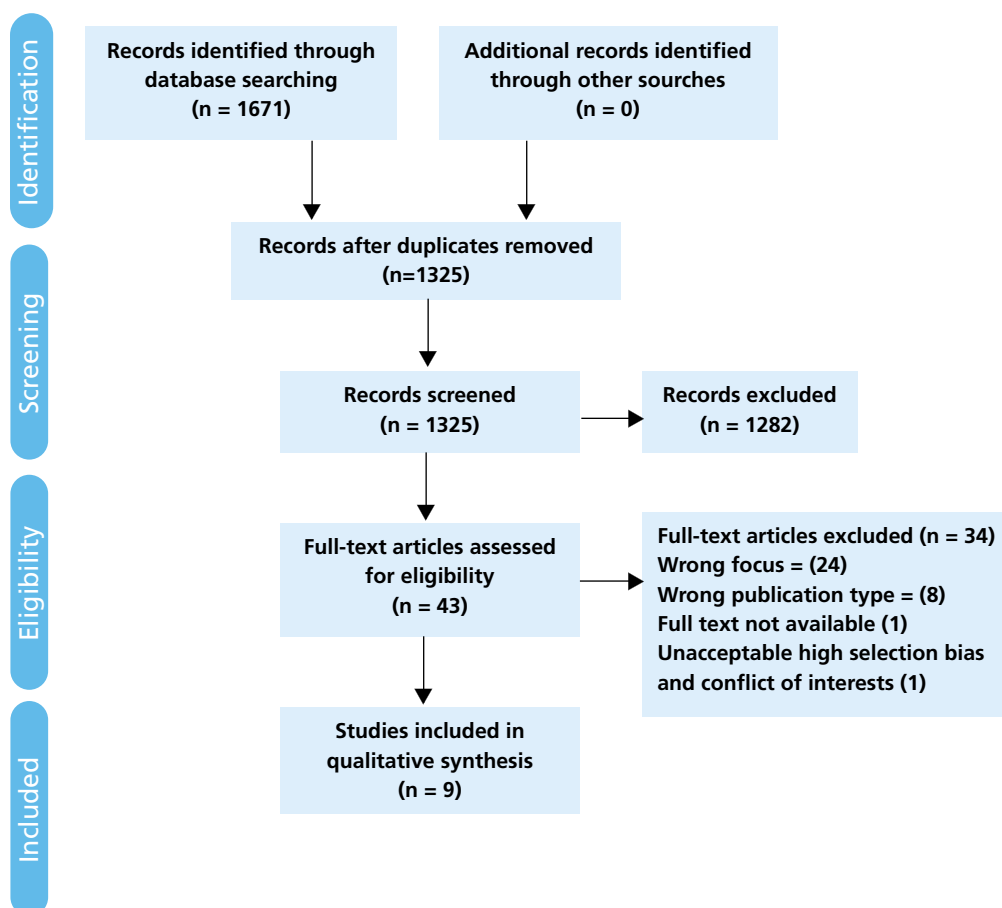


Figure 1 Study flow chart

Rutinanvändning av automatiserad beredning av intravenösa läkemedel

Tre studier [1, 7, 8] utvärderade användning av robot i rutinarbete. Endast en studie med före-efter design fokuserade på läkemedelsfel och tillförlitlighet, samt säkerhet för patienter och personal, effektivitet och kostnader [1]. Övriga två studier fokuserade på kontamination av läkemedel (cytostatika) (Table 1).

Table 1 Basic characteristics of included studies in a routine setting

Author Year Country	Study period	Study setting	Sample size n	Compounded drugs	Time after robot introduction	Intervention	Control	Outcome
Krämer 2018 Germany	2011-2017 2 consecutive days for intervention and control	University medical center	Environment 100 Product 135	Platinum 5-fluorouracil	-	CytoCare APOTECACHemo B APOTECACHemo C	Pharmacy technician	Contamination (wipe samples)
Schierl 2016 Italy	- 2 consecutive days in parallell	Institute for cancer treatment	Environment 59 Product 40	Cyclophosphamide	> 1 year	APOTECACHemo	Pharmacy technician	Contamination (wipe samples)
Seger 2012 USA	2009-2011 Pre/post study	Tertiary hospital	Accuracy 294 Safety 2393 Time analysis 381	8 cytostatics 2 adjuvants	< 2 years	CytoCare	Pharmacy technician	Accuracy Medication errors Safety Time Cost

- not reported

I studien av Seger et. al. publicerad 2012 mättes tillförlitlighet med hjälp av jämförelser av vikt på produkten (Table 2). Totalt 23 manuella beredningar (12,5 %) och en robotberedning (0,9 %) ($p = 0,002$) avvek mer än 5 % av avvikelser. Vid en cutoff-punkt för avvikelser på 10 % misslyckades åtta manuella produkter (4,3 %) medan ingen av robotberedningarna misslyckades.

I samma studie identifierades också allvarliga läkemedelsfel såsom val av fel läkemedel, eller felaktig dos eller felaktig koncentration. Frekvensen allvarliga läkemedelsfel var lika vid manuell och robotberedning (0,7 %, $p = 0,8$). Under perioden med automatiserad läkemedelsberedning inträffade dock negativa tillbud vid beredning av 4,6 % av produkterna, vilket härleddes till den nya tekniken, men de utvecklades inte till allvarliga läkemedelsfel.

Dessutom har säkerhetskändelser för personalen övervakats, vilket definierades det som spill eller läckage, fel på överföring i slutna system, teknikfel (mekaniska fel eller fel i mjukvara) eller brist på skyddsutrustning. Säkerhetskändelsen bedömdes med hjälp av en fempunkts Likertskala. Totalt inträffade 73 (5,1 %) manuella och 28 (2,9 %) robotrelaterade händelser med möjlig påverkan på personalen ($p = 0,007$). Samtliga händelser bedömdes vara potentiellt skadliga men ingen ledde till någon faktisk skada.

Vidare jämfördes arbetets effektivitet mellan robot och manuell beredning, men inga tydliga resultat visades. Ingen övergripande förändring heller i arbetskraftskostnader påvisades mellan manuella och automatiserade beredningsprocesser (de genomsnittliga totala arbetskraftskostnaderna var \$ 5,22 och \$5,10 per beredning vid manuell respektive robot), men medelkostnaderna för hjälpmaterial minskade signifikant per beredning vid robot (\$6,44) jämfört med manuell beredning (\$ 13.36, $p = 0,001$).

Table 2 Accuracy of included studies in a routine setting assessed by weight

Study	Absolute dose error (%) prescribed vs compounded drug quantity			Samples deviating > ±5% n (%)			Samples deviating > ±10% n (%)		
	Robot	Manual	p -value	Robot	Manual	p -value	Robot	Manual	p -value
Seger 2012	2.5%	2.1%	0.91	1/110 (0.9%)	23/184 (12.5%)	0.002	0	8/184 (4.3%)	-

Övriga två studier av robotiserat beredningssystem vid rutin användning publicerades 2018 [7] och 2016 [8] och fokuserade på kontamination av läkemedel (cytostatika) (Table 1). Det rör sig om kontamination både av arbetsmiljön såsom i själva beredningssystemet eller i rummet (environment), och utanpå infusionspåsar (products) (Table 3). Kontamination utvärderades genom provtagning (wipe sampling) där varje läkemedel hade en specifik detektionsgräns (LoD - limit of detection). I båda studierna observerades att kontamination med läkemedel var vanligt vid bägge metoderna (automatiserad vs manuell) för att bereda läkemedel. Totalt antal kontaminerade ”wipe samples” var 38-85 % för robot och 61-78 % vid manuell beredning. Kontamineringsfrekvensen skiljde sig något åt vid olika robotmärken och för olika klasser av läkemedel (Table 3).

Table 3 Proportion of contaminated wipe samples from environment and products in a routine setting

Study	Environment % (n)		Products % (n)		Total n (%)		p-value
	Robot	Manual	Robot	Manual	Robot	Manual	
Krämer 2018	CytoCare	Pt 10/10 (100%)	CytoCare	Pt 14/15 (93%)	158/185 (85%)	39/50 (78%)	
	Pt 20/20 (100%)	FU 6/10 (60%)	Pt 15/15 (100%)	FU 9/15 (60%)			
	FU 18/20 (90%)		FU 14/15 (93%)				
	ApotecAchemo B		ApotecAchemo B				
	Pt 20/20 (100%)		Pt 12/30 (40%)				
	FU 12/20 (60%)		FU 12/30 (40%)				
			ApotecAchemo C				
			Pt 15/15 (100%)				
Schierl 2016	16/30 (53%)	16/29 (55%)	3/20 (15%)	14/20 (70%)	38% (19/50)	61% (30/49)	-

FU: Fluorouracil - not reported Pt: platinum

Automatiserad beredning av läkemedel under experimentella förhållanden

Six studier baserade på användning av robot i experimentella situationer identifierades. I fyra studier fokuserades på tillförlitlighet och noggrannhet, två på kontaminering med läkemedel och en på mikrobiell kontaminering (Table 4).

Table 4 Basic characteristics of included studies in an experimental setting

Author Year Country	Study period	Study setting	Sample size n	Compounded drugs	Intervention	Control	Outcome
Geersing 2020 Netherlands	2019 8 days in parallel	Hospital cytotoxic drugs pharmacy	Product 80	Methotrexate Cyclophosphamide	APOTEC Achemo	Pharmacy technician	Accuracy
Werumeus 2020 Netherlands	- 8 days not in parallel	Hospital pharmacy	Environment 284 Product 160	5-fluorouracil Cyclophosphamide	APOTEC Achemo	Technician pharmacy staff	Environmental and product contamination
Amodeo 2019 Italy	2016 -	Neonatal ICU	Product 200	10 injectable drugs eg. antivirals antibiotics	I.V. Station®	Neonatal ICU nurse	Accuracy Cost Time
Iwamoto 2017 Japan	2011-2012 2 weeks	University hospital pharmacy	Product 80	5-fluorouracil Cyclophosphamide	APOTEC Achemo	Pharmacist	Accuracy Environmental and product contamination
Krämer 2016 Germany	Robot 8 days Manual 10 days	University hospital pharmacy	Environment 158 Product 1000	Cytostatics	APOTEC Achemo	Pharmacy technician	Contamination of microorganisms
Dehmel 2011 Germany	2008 -	University hospital pharmacy and ICU	Product 200	Amiodarone noradrenaline hydrocortisone	-	ICU nurse	Accuracy

- not reported

I två studier [9, 10] bestämdes tillförlitlighet och noggrannhet enbart utifrån vikten på produkterna (Table 5). Både automatiserade och manuella beredningar visade en god tillförlitlighet och noggrannhet i bägge studierna. I endast en studie överskred 5 % av de manuella beredningar avvikelsergränsen på 5 % [9], medan det i övriga studierna inte inträffade någon gång.

I en studie publicerad under 2020 [2] användes både vägning och kromatografi för utvärdering (Table 5). En avvikelsergräns på högst 10 % för både vikt och koncentration användes för godkännande i studien. För både robot och manuell beredning var tillförlitligheten hög och vad gäller vikt avvek inga produkter mer än 10 %. Vid bestämning av koncentration med kromatografi visade robotberedning en högre tillförlitlighet än manuell beredning men skillnaden var inte signifikant. Totalt 10 % av beredningarna av robot och 22,5 % av de manuella avvek mer än 5 % vad gäller koncentration. Slutligen i en tidig studie publicerad redan 2011 användes endast vätskekromatografi för att analysera koncentration av tre läkemedel [6] (Table 5). Baserat på en avvikelsergräns på 5 % överskreds den bland

de 16 % av robotberedningarna och 53 % bland de manuella. Med en avvikelsegräns på 10 % påträffades det bland 5 % av robotberedningarna i jämförelse med 22 % av de manuella (Table 5).

Table 5 Accuracy of included studies in an experimental setting

Study	Compounded drugs	Absolute dose error (%) prescribed vs compounded drug quantity			Samples deviating > ±5% n (%)			Samples deviating > ±10% n (%)		
		Robot	Manual	p-value	Robot	Manual	p-value	Robot	Manual	p-value
Weight										
Geersing 2020	Methotrexate	0.50%	(-1.96)%	0.032	-	-	-	0/40	0/40	-
	Cyclophosphamide	(-0.67)%	0.18 %"	0.011	-	-	-	-	-	-
Amodeo 2019	10 injectable drugs	(-0.2)-3.1%	0.8-4.1%	-	0/100	5/100 (5%)	-	-	-	-
Iwamoto 2017	5-Fluorouracil	0.83%	1.20%	0.37	-	-	-	-	-	-
	Cyclophosphamide	0.52%	1.70%	< 0.05	-	-	-	-	-	-
Concentration										
Geersing 2020	Total				4/40 (10%)	9/40 (22%)				
	Methotrexate	(-1.70)%	0.96%	0.132	0/20	4/20 (20%)	-	-	-	-
	Cyclophosphamide	(-6.1)%	(-5.2)%	0.429	4/20 (20%)	5/20 (25%)				
Dehmel 2011	Total	1.1%	(-2.8)%	< 0.01	16/100 (16%)	53/100 (53%)				
	Amiodarone	1.4%	(-0.3)%	0.1	0/40	17/40 (43%)	-	5/100 (5%)	22/100 (22%)	-
	Noradrenaline	(-0.7)%	4.7%	< 0.001	1/30 (3%)	15/30 (50%)				
	Hydrocortisone	2.5%	(-13.4)%	< 0.001	15/30 (50%)	21/30 (70%)				

- not reported

Endast två studier i den experimentella gruppen fokuserade på kontamination med läkemedel, antingen av arbetsmiljön i form beredningssystemet eller beredningsrummet eller kontaminering av infusionspåsar [10, 11] (Table 6). Resultaten i de två studierna är motsägelsefulla. I studien publicerad 2020 [11] var den totala kontamineringsfrekvensen högre vid robotberedning i jämförelsen med manuell beredning (11,6 % vs 5,3 %) medan i studien publicerad 2017 [10] var kontamineringsfrekvensen högre vid manuell beredning än för robot (20 % vs 9,5 %).

Table 6 Proportion of contaminated wipe samples from environment and products in an experimental setting

Study	Compounded drugs	Environment n (%)		Products n (%)		Total n (%)		p-value
		Robot	Manual	Robot	Manual	Robot	Manual	
Werumeus 2020	Total	12/49 (24%)	3/33 (9%)	3/80 (3.75%)	3/80 (3.75%)	15/129 (11.6%)	6/113 (5.3%)	
	Cyclophosphamide	12	3	3	3	15	6	-
	Fluorouracil	0	0	0	0	0	0	
Iwamoto 2017	Total	2/13 (15%)	1/7 (14%)	0/8	2/8 (25%)	2/21 (9.5 %)	3/15 (20%)	
	Cyclophosphamide	2	0	0	0	2	0	-
	Fluorouracil	0	1	0	2	0	3	

- not reported

Mikrobiell kontaminering utvärderades i endast en studie [12]. Simuleringstester med fyllda sprutor användes och vid visuell inspektion efter en inkubationstid på 2-4 veckor påträffades ingen kontamination med mikroorganismer i vare sig robotframställda eller manuella produkter. Miljöövervakning gjordes också i studien och EU GMP gradering (EU requirement for cleanroom; Good Manufacturing Practices) användes som utvärderingsstandard. Kriterierna innebär att < 1 cfu (colony forming unit) per kontaktplatta benämns som klass A och < 5 cfu per kontaktplatta som klass B. Andelen miljöprovtagningar som översteg gränsvärdet av klass A nivå (< 1 cfu) var 34 % med robotberedning och 31 % för den manuella beredningsprocessen. Andelen provtagning som översteg gränsvärdet för klass B (< 5 cfu) var 8 % för robotberedning och 5 % för manuell beredning.

Tidsbesparing och kostnad uppskattades i en studie kring roboten I.V. Station® [9]. Studien visade att vid ett lågt antal dos-beredningar var robot dyrare och mer tidskrävande jämfört med den manuella metoden. Men författaren uppskattade att tids- och kostnadsbesparingar kunde ses vid ett relativt stort produktionsflöde av robotberedningar.

Risk för bias i inkluderade studier

Sju av nio inkluderade studier bedömdes ha en hög risk för bias (Figure 2). I samtliga studier var den deltagande personalen som utförde läkemedelsberedningen medvetna om att studien genomfördes. Endast i en experimentell studie var allokeringen blind för de laboratorietechniker som mätte och analyserade proverna [6]. För övriga åtta studierna saknas detaljerad information kring provtagning och analys. Inte heller studien som användes en subjektiv mätning (visuell inspektion av grumlighet) för att bedöma föroreningar av mikroorganismer var blindad [12]. Ingen studie redovisade ett i förväg publicerat protokoll. Avseende jäv noterades att anställda från robotproducenten deltog i tre studier [6, 8, 10], robotsystemet donerades av företaget i en studie [9], i två studier kom forskningsfinansieringen från robotproducenten [1, 7] och i en studie var intressekonflikten hos en konsult oklar [11].

Year	Author, country	Confounding	Selection of participants	Classification of interventions	Deviations from intended interventions	Missing data	Measurement of outcomes	Selection in reported results	Conflict of interest	Summary
2020	Geersing The Netherlands	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2020	Werumeus The Netherlands	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2019	Amodeo Italy	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2018	Krämer Germany*	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2017	Iwamoto Japan	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2016	Schierl Italy*	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2016	Krämer Germany	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2012	Sege USA*	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2011	Dehmel Germany	●	●	●	●	●	●	●	●	●

* Data based on routine use of robot

Low ● Medium ● High ●

Figure 2 Risk of bias assessment of included studies

Pågående studier

Vid sökning i ClinicalTrials.gov, WHO:s databas ISRCTN (november 2020) påträffades ingen pågående relevant studie. Vid sökning i PROSPERO (november 2020) påträffades ingen pågående systematisk översikt av intresse.

Diskussion

Nio studier kring jämförelse mellan robotberedning och manuell beredning av intravenösa läkemedel på sjukhus påträffades. Endast tre av dem baserades på utvärdering vid rutin användning och enbart en av dessa studier, publicerad 2012, rapporterade data om tillförlitlighet. Övriga två fokuserade på kontamination. Studierna hade kvalitetsmässiga brister.

Tillförlitlighet och noggrannhet av intravenösa läkemedelsberedningar analyserades med två metoder (vikt och kromatografi). Vikt användes i fyra och koncentrationsanalys i två studier. Studien avseende rutin användning av automatiserat beredningssystem använde sig endast av vikt för utvärdera tillförlitligheten [1]. Där rapporterar Seger et al en bättre tillförlitlighet för robotberedning och det gäller även avvikelser på > 10 %, dvs. de som är potentiellt skadliga för patienter. För studierna som jämfört prestanda i en testsituation uppvisade robotberedning en något högre tillförlitlighet och noggrannhet jämfört med manuell beredning. Skillnaderna är mestadels små och därmed troligen av begränsat kliniskt intresse, och alla resultat är inte statistiskt signifikanta. Det kan dock noteras att den enda studie som bedömdes ha låg risk för bias i denna kartläggning, [6] rapporterade en högre tillförlitlighet för robotiserad beredning av sprutor, även vad gäller avvikelser > 10 %. Den enda studien med måttlig risk för bias [2] rapporterade dock ingen skillnad på denna nivå mellan automatiserad och manuell beredning.

I endast en studie användes både vikt och koncentration för att jämföra tillförlitlighet mellan automatiserad och manuell beredning. Resultaten stämde dock inte överens; baserat på vikt var alla produkter godkända medan för koncentration översteg 10 % av robotprodukterna och 22 % av de manuella beredningarna en avvikelsegräns om 10 % [2]. Ytterligare studier behövs för att klargöra betydelsen av de två analysmetoderna för att jämföra tillförlitlighet i denna kontext.

Läkemedelskontamination av miljö och produkter utvärderades i fyra studier. Resultaten varierande påtagligt, framför allt mellan experimentella förhållanden och rutinbruk. Kontaminering förefaller vara ett betydligt större problem vid vardagligt bruk. Inga säkra skillnader sågs mellan automatiserad och manuell beredning.

Många confounders kan ha påverkat resultaten såsom olika typer av läkemedelsformer (t ex vätska eller pulver), olika varumärke för automatiserad beredning, olika rengöringsstrategi för beredningsmiljö eller olika arbetsflöden för läkemedelsberedning [13, 14]. Dessutom saknas information om beredningshjälpmedel i de inkluderade studierna, vilket kan påverka graden av kontamination. Ingen av studierna var blindad. Med undantag för en experimentell studie, saknas detaljerade uppgifter om huruvida provtagning och analys genomfördes av oberoende personal. Dessutom föreligger möjlig intressekonflikt visavi robottillverkare i sju studier.

En omfattande litteratursökning gjordes inför detta projekt med breda söktermer, såsom ”compounding”, eller ”intravenous medication”, eller ”automated compounding”. Ingen bakre tidsgräns användes. Med så breda söksträngar ter det sig mindre troligt att studier kring semi-automatiserade beredningssystem eller antikropparsberedning inte skulle ha kommit med i materialet. Det bör dock poängteras att det inte söktes efter litteratur kring möjliga specifika undergrupper såsom semi-automatiserade system eller beredning av t ex läkemedel baserat på antikroppar. Endast en fallstudie påträffades om beredning av antikroppar [15] och då beredningen förefaller skilja sig från annan beredning togs den inte med i denna sammanställning. I framtiden kan ytterligare kartläggning för att utvärdera utfallet av automatiserad beredning av antikroppar bli aktuellt.

I förarbetet till projektet påträffades endast en systematisk översikt publicerad 2019 [13]. Översikten, som även inkluderade studier utan kontrollgrupp och konferensabstrakt, presenterade dock inte någon tydlig slutsats. Av detta projekt framkommer på motsvarande sätt att antalet relevanta publicerade studier på området är mycket begränsat. Inga kliniska studier registrerade som pågående projekt kunde heller påträffas, vilket är viktig information till de som överväger robotiserade system för läkemedelsberedning.

I nuläget bedöms det således inte möjligt att fastställa effekten av helautomatiserat system för beredning av intravenösa läkemedel för sjukhusbruk. Fördelar och nackdelar visavi manuell beredning är otillräckligt studerade. Tilläggas kan att det inte påträffades några studier som kartlagt arbetsmiljöaspekter med robotiserad beredning utöver läkemedelskontamination. Hur belastning på rörelseapparaten påverkas av robotisering kan därmed inte bedömas utifrån denna kartläggning.

Sammanfattningsvis påträffades således endast tre studier från rutinbruk av helautomatiserad beredning av intravenösa läkemedel på sjukhus, varav två hade samma utfallsmått kring kontamination och endast en studie fokuserat på tillförlitlighet.

Kunskapsluckor

Det saknas studier från rutinanvändning av automatiserad beredning av intravenösa läkemedel för sjukhusbruk för bestämning av andelen fel, tillförlitlighet och noggrannhet samt kontamination och andra miljöaspekter.

Det förefaller även saknas studier kring hur automatiserad beredning av läkemedel påverkar arbetsbelastningen för personal i jämförelse med ett manuellt system.

Referenser

1. Seger AC, Churchill WW, Keohane CA, Belisle CD, Wong ST, Sylvester KW, et al. Impact of robotic antineoplastic preparation on safety, workflow, and costs. *Journal of Oncology Practice*. 2012;8(6):344-9. doi: 10.1200/JOP.2012.000600.
2. Geersing TH, Klous MG, Franssen EJE, van den Heuvel JJG, Crul M. Robotic compounding versus manual compounding of chemotherapy: Comparing dosing accuracy and precision. *Eur J Pharm Sci*. 2020;155:105536. Epub 2020/09/03. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105536. PubMed PMID: 32877721.
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535. Epub 2009/07/23. doi: 10.1136/bmj.b2535. PubMed PMID: 19622551; PubMed Central PMCID: PMC2714657.
4. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering S S. *Bedomning_icke_randomiserad_studie_retrospektiv_prospektiv_itt-2020 version*. Sweden: SBU; 2020.
5. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. Epub 2016/10/14. doi: 10.1136/bmj.i4919. PubMed PMID: 27733354; PubMed Central PMCID: PMC5062054
6. Dehmel C, Braune SA, Kreymann G, Baehr M, Langebrake C, Hilgarth H, et al. Do centrally pre-prepared solutions achieve more reliable drug concentrations than solutions prepared on the ward? *Intensive Care Medicine*. 2011;37(8):1311-6. doi: 10.1007/s00134-011-2230-4.
7. Krämer I, Federici M, Schierl R. Environmental and Product Contamination during the Preparation of Antineoplastic Drugs with Robotic Systems. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy*. 2018;3(3):153-64. doi: 10.1515/pthp-2018-0018.
8. Schierl R, Masini C, Groeneveld S, Fischer E, Bohlandt A, Rosini V, et al. Environmental contamination by cyclophosphamide preparation: Comparison of conventional manual production in biological safety cabinet and robot-assisted production by APOTECACHemo. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2016;22(1):37-45. doi: 10.1177/1078155214551316.
9. Amodeo I, Pesenti N, Raffaelli G, Sorrentino G, Zorz A, Traina S, et al. Robotic therapy: Cost, accuracy, and times. New challenges in the neonatal intensive care unit. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10. doi: 10.3389/fphar.2019.01431.
10. Iwamoto T, Morikawa T, Hioki M, Sudo H, Paolucci D, Okuda M. Performance evaluation of the compounding robot, APOTECACHemo, for injectable anticancer drugs in a Japanese hospital. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2017;3(1). doi: 10.1186/s40780-017-0081-z. PubMed Central PMCID: PMCKyowa Hakko Kirin(Japan) Shionogi(Japan).
11. 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. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2020;28(1):66-74. doi: 10.1111/ijpp.12575.

12. Krämer I, Federici M, Kaiser V, Thiesen J. Media-fill simulation tests in manual and robotic aseptic preparation of injection solutions in syringes. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2016;22(2):195-204. doi: 10.1177/1078155214565123.
13. Batson S, Mitchell SA, Lau D, Canobbio M, De Goede A, Singh I, et al. Automated compounding technology and workflow solutions for the preparation of chemotherapy: A systematic review. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2019. doi: 10.1136/ejhpharm-2019-001948.
14. Marzal-Alfaro M, Rodriguez-Gonzalez CG, Escudero-Vilaplana V, Revuelta-Herrero JL, Gonzalez-Haba E, Ibanez-Garcia S, et al. Risks and medication errors analysis to evaluate the impact of a chemotherapy compounding workflow management system on cancer patients' safety. *Health Informatics J*. 2020;26(3):1995-2010. Epub 2020/01/09. doi: 10.1177/1460458219895434. PubMed PMID: 31912756.
15. Peters BJM, Capelle MAH, Arvinte T, Van De Garde EMW. Validation of an automated method for compounding monoclonal antibody patient doses. *mAbs*. 2013;5(1):162-70. doi: 10.4161/mabs.22873. PubMed Central PMCID: PMC3907333. Hoffmann La Roche Janssen Biotech.

Appendix 1 Search strategies

Medline 2020-03-26, updated 2020-09-29*

Söktermer		Antal träffar
Beredningsrobot		
1.	drug compounding/	22,000
2.	((Drug adj1 Compounding) or (Drug adj1 Preparation*) or (drug adj1 formulation)).ab,kf,ti.	2,888
3.	Automation/	17,821
4.	Robotics/	20,227
5.	(automat* or robot*).ab,kf,ti.	265,243
6.	3 or 4 or 5	272,203
7.	1 or 2	24,406
8.	6 and 7	252
9.	((compounding adj5 robot*) or (robot* adj2 preparation*) or "robotic IV compounding system" or "intravenous compounding system" or "IV compounding system" or "robotic IV medication compounding" or "robotic intravenous medication compounding" or ((automat* or robot*) adj2 ("intravenous compounding" or "IV compounding"))) or "automated compounding system" or "automated robotic compounding" or "robot assisted preparation*" or apotecachemo or (kiro adj2 oncology) or loccioni or cytocare or (RIVA adj5 ARxIUM)).ab,kf,ti.	95
10.	8 or 9	328
11.	(intravenous or injection* or infusion*).ab,kf,ti.	964,267
12.	exp "Administration, Intravenous"/	142,020
13.	11 or 12	1,012,424
14.	((automat* or robot*) adj2 (compounding or preparation*)).ab,kf,ti.	809
15.	13 and 14	81
16.	8 or 9 or 15	383
17.	(compounded adj2 "sterile preparation*").ab,kf,ti.	63
18.	13 and 17	20
19.	5 and 17	3
20.	18 or 19	21
21.	16 or 20	401
Limits: engelska Exkluderat: case reports, comment, letter		
22.	16 or 20	369

Efter dubblettkontroll 150

Embase 200325

Söktermer		Antal träffar
Beredningsrobot		
1.	'drug formulation'/de	121,812
2.	((drug NEAR/1 formulation*):ab,kw,ti) OR ((drug NEAR/1 compounding):ab,kw,ti) OR ((drug NEAR/1 preparation*):ab,kw,ti)	6,586
3.	'automation'/de	58,699
4.	'robotics'/de	37,939
5.	robot*:ab,kw,ti OR automat*:ab,kw,ti	373,169
6.	1 OR 2	125,376
7.	3 OR 4 OR 5	394,434
8.	6 AND 7	853
9.	((compounding NEAR/5 robot*):ab,kw,ti) OR ((robot* NEAR/2 preparation*):ab,kw,ti) OR 'robotic iv compounding system':ab,kw,ti OR 'intravenous compounding system':ab,kw,ti OR 'iv compounding system':ab,kw,ti OR 'robotic iv medication compounding':ab,kw,ti OR 'robotic intravenous medication compounding':ab,kw,ti OR (((automat* OR robot*) NEAR/2 ('intravenous compounding' OR 'iv compounding')):ab,kw,ti) OR 'automated compounding system':ab,kw,ti OR 'automated robotic compounding':ab,kw,ti OR 'robot assisted preparation':ab,kw,ti OR apotecachemo:ab,kw,ti OR ((kiro NEAR/2 oncology):ab,kw,ti) OR loccioni:ab,kw,ti OR cytocare:ab,kw,ti OR ((riva NEAR/5 arxium):ab,kw,ti)	191
10.	8 OR 9	1,014
11.	intravenous:ab,kw,ti OR injection*:ab,kw,ti OR infusion*:ab,kw,ti OR 'intravenous drug administration'/de	1,537,133
12.	((automat* OR robot*) NEAR/2 (compounding OR preparation*)):ab,kw,ti	1,297
13.	11 AND 12	155
14.	10 OR 13	1,125
15.	(compounded NEAR/2 'sterile preparation*'):ab,kw,ti	83
16.	11 AND 15	23
17.	5 AND 15	5
18.	16 OR 17	24
19.	14 OR 18	1,147
Limits: engelska Exkluderat: letter		
20.	14 OR 18	1,072

Efter dubblettkontroll 1,067

Cinahl 200326

Söktermer		Antal träffar
Beredningsrobot		
1.	(MH "Drug Compounding+")	4,355
2.	TI (((Drug N1 Compounding) or (Drug N1 Preparation*) or (drug N1 formulation))) OR AB (((Drug N1 Compounding) or (Drug N1 Preparation*) or (drug N1 formulation)))	832
3.	(MH "Automation") OR (MH "Robotics")	14,278
4.	TI (automat* or robot*) OR AB (automat* or robot*)	50,115
5.	1 OR 2	5,062
6.	3 OR 4	54,860
7.	5 AND 6	106
8.	TI (((compounding N4 robot*) or (robot* N1 preparation*) or "robotic IV compounding system" or "intravenous compounding system" or "IV compounding system" or "robotic IV medication compounding" or "robotic intravenous medication compounding" or ((automat* or robot*) N1 ("intravenous compounding" or "IV compounding"))) or "automated compounding system" or "automated robotic compounding" or "robot assisted preparation*" or apotecachemo or (kiro N1 oncology) or loccioni or cytocare or (RIVA N4 ARxIUM))) OR AB (((compounding N4 robot*) or (robot* N1 preparation*) or "robotic IV compounding system" or "intravenous compounding system" or "IV compounding system" or "robotic IV medication compounding" or "robotic intravenous medication compounding" or ((automat* or robot*) N1 ("intravenous compounding" or "IV compounding"))) or "automated compounding system" or "automated robotic compounding" or "robot assisted preparation*" or apotecachemo or (kiro N1 oncology) or loccioni or cytocare or (RIVA N4 ARxIUM)))	36
9.	7 OR 8	123
10.	TI (intravenous or injection* or infusion*) OR AB (intravenous or injection* or infusion*)	129,891
11.	(MH "Injections, Intravenous")	5,490
12.	10 OR 11	132,026
13.	TI ((automat* or robot*) N1 (compounding or preparation*))) OR AB ((automat* or robot*) N1 (compounding or preparation*)))	119
14.	12 AND 13	15
15.	9 OR 14	127
16.	TI (compounded N1 "sterile preparations") OR AB (compounded N1 "sterile preparations")	43
17.	12 AND 16	13
18.	4 AND 16	2
19.	17 OR 18	14
20.	15 OR 19	139

Efter dublett kontroll 39

Cochrane 200326

Söktermer		Antal träffar
Beredningsrobot		
#1	MeSH descriptor: [Drug Compounding] explode all trees	429
#2	((Drug NEAR/1 Compounding) or (Drug NEAR/1 Preparation*) or (drug NEAR/1 formulation)):ti,ab,kw	5,235
#3	MeSH descriptor: [Automation] this term only	257
#4	MeSH descriptor: [Robotics] this term only	568
#5	((automat* or robot*)):ti,ab,kw	17,729
#6	#1 OR #2	5,253
#7	#3 OR #4 OR #5	17,729
#8	#6 AND #7	14
#9	((((compounding NEAR/5 robot*) or (robot* NEAR/2 preparation*) or "robotic IV compounding system" or "intravenous compounding system" or "robotic IV medication compounding" or "robotic intravenous medication compounding" or ((automat* or robot*) NEAR/2 ("intravenous compounding" or "IV compounding")) or "automated compounding system" or "automated robotic compounding" or "robot assisted preparation*" or apotecachemo or (kiro NEAR/2 oncology) or loccioni or cytocare or (RIVA NEAR/5 ARxl-UM))):ti,ab,kw	8
#10	#8 or #9	22
#11	((intravenous or injection* or infusion*)):ti,ab,kw	182,659
#12	MeSH descriptor: [Administration, Intravenous] explode all trees	18,232
#13	#11 or #12	182,659
#14	((((automat* or robot*) NEAR/2 (compounding or preparation*)):ti,ab,kw	20
#15	#13 and #14	1
#16	#10 or #15	23
#17	((compounded NEAR/2 "sterile preparations")):ti,ab,kw	0
#18	#10 or #15	23
Efter dubblettkontroll		7

* Sökningen gjord om på precis samma sätt i de tre databaserna. Antalet nya referenser före var 68.

Appendix 2 Exkluderade studier

Studies	Reason for exclusion
Jobard M, Brandely-Piat ML, Chast F, Batista R. Qualification of a chemotherapy-compounding robot. <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> . 2020;26(2):312-24.	Wrong focus
Geersing TH, Franssen EJF, Pilesi F, Crul M. Microbiological performance of a robotic system for aseptic compounding of cytostatic drugs. <i>European Journal of Pharmaceutical Sciences</i> . 2019;130:181-5.	Wrong focus
Heloury J, Bouguéon G, Deljehier T, Jourand A, Berroneau A, Crauste-Manciet S. Automation of Aseptic Sterile Preparation: Risk Analysis and Productivity Comparison with Manual Process. <i>Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy</i> . 2019;4(1):15-28.	Wrong focus
Nurgat ZA, Alaboura D, Aljaber R, Mustafa O, Lawrence M, Mominah M, et al. Real-World Experience of a Standalone Robotic Device for Batch Compounding of Small-Volume Parenteral Preparations. <i>Hospital Pharmacy</i> . 2019. doi: 10.1177/0018578719851457.	Wrong focus
Unluturk MS, Tamer O, Utku S. A robotic system to prepare IV solutions. <i>International Journal of Medical Informatics</i> . 2018;119:61-9.	Wrong publication type
Carrez L, Martin V, Verrey AS, Furrer P, Bouchoud L, Falaschi L, et al. Qualification and Performance Evaluation of an Automated System for Compounding Injectable Cytotoxic Drugs. <i>Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy</i> . 2018;3(3):165-75.	Wrong focus
Krämer I, Federici M. Implementation and microbiological stability of dose-banded ganciclovir infusion bags prepared in series by a robotic system. <i>European Journal of Hospital Pharmacy</i> . 2018. doi: 10.1136/ejhpharm-2018-001745.	Wrong focus
Vecchione A. Automated IV compounding increases patient safety: Automating an IV system is time and cost efficient. <i>Drug Topics</i> . 2017;161(5).	Wrong publication type
Deng Y, Lin AC, Hingl J, Huang G, Altaye M, Maynard H, et al. Risk factors for i.v. compounding errors when using an automated workflow management system. <i>American Journal of Health-System Pharmacy</i> . 2016;73(12):887-93.	Wrong focus
Nurgat Z, Fares D, Mominah M, Vibar A, Al-Jazairi A, Ewing S, et al. A three-year study of a first-generation chemotherapy-compounding robot. <i>American Journal of Health-System Pharmacy</i> . 2015;72(12):1036-45.	Wrong focus
Moniz TT, Chu S, Tom C, Lutz P, Arnold A, Gura KM, et al. Sterile product compounding using an i.v. compounding workflow management system at a pediatric hospital. <i>American Journal of Health-System Pharmacy</i> . 2014;71(15):1311-7.	Wrong focus
Massacese S, Ciacco E, Liberatore E, Corridoni S. A Robotic System in support of the Hospital Pharmacist in management of Metastatic Colorectal Cancer Therapies. <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> . 2014;20(3):25.	Wrong publication type
Urbine TF, Schneider PJ. Estimated cost savings from reducing errors in the preparation of sterile doses of medications. <i>Hospital Pharmacy</i> . 2014;49(8):731-9.	Wrong publication type
Gandré B, Krämer I. Cytotoxic surface contamination during automated compounding. <i>European Journal of Oncology Pharmacy</i> . 2014;8(2):14-7.	No full text available
Sessink PJ, Leclercq GM, Wouters DM, Halbardier L, Hammad C, Kassoul N. Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation. <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> . 2014;21(2):118-27.	Wrong focus
Palma E, Bufarini C. Robotized compounding of oncology drugs in a hospital pharmacy. <i>International journal of pharmaceutical compounding</i> . 2014;18(5):358-64.	Wrong publication type

Studies	Reason for exclusion
Rich DS, Fricker Jr MP, Cohen MR, Levine SR. Guidelines for the safe preparation of sterile compounds: Results of the ISMP sterile preparation compounding safety summit of October 2011. <i>Hospital Pharmacy</i> . 2013;48(4):282-94.	Wrong publication type
Chen WH, Shen LJ, Guan RJ, Lin Wu FL. Assessment of an automatic robotic arm for dispensing of chemotherapy in a 2500-bed medical center. <i>Journal of the Formosan Medical Association</i> . 2013;112(4):193-200.	Wrong focus
Peters BJM, Capelle MAH, Arvinte T, Van De Garde EMW. Validation of an automated method for compounding monoclonal antibody patient doses. <i>mAbs</i> . 2013;5(1):162-70.	Wrong focus
Bouchoud L, Sadeghipour F, Fleury-Souverain S, Bonnabry P. Validation of a once-a-week set up for an automated compounder device for parenteral nutrition solutions. <i>European Journal of Hospital Pharmacy</i> . 2013;20(4):236-40.	Wrong focus
Palma E, Bufarini C. Robot-assisted preparation of oncology drugs: The role of nurses. <i>International Journal of Pharmaceutics</i> . 2012;439(1-2):286-8. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.09.022.	Wrong publication type
McLeod M, Zochowska A, Leonard D, Crow M, Jacklin A, Franklin DB. Comparing the upper limb disorder risks associated with manual and automated cytotoxic compounding: A pilot study. <i>European Journal of Hospital Pharmacy</i> . 2012;19(3):293-8.	Wrong focus
Fishwick JJ, Murphy CC, Riesenber MC, Malone RJ. Weight-based accuracy of parenteral nutrient solutions prepared with an automated compounder. <i>American Journal of Health-System Pharmacy</i> . 1997;54(6):678-9.	Wrong focus
Driscoll DF. Clinical delivery of nutritional therapy: Automated compounders and patient-specific feeding. <i>Nutrition</i> . 1996;12(6):461-2. doi: 10.1016/S0899-9007(96)00153-0.	Wrong publication type
Cote DD, Torchia MG. Robotic system for i.v. antineoplastic drug preparation: Description and preliminary evaluation under simulated conditions. <i>American Journal of Hospital Pharmacy</i> . 1989;46(11):2286-93.	Wrong focus
Eckel SF, Higgins JP, Hess E, Cerbone T, Civiello JB, Conley C, et al. Multicenter study to evaluate the benefits of technology-assisted workflow on i.v. room efficiency, costs, and safety. <i>American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists</i> . 2019;76(12):895-901.	Wrong focus
Deljehier T, Bougouon G, Heloury J, Moreno V, Berroneau A, Crauste-Manciet S. Simulation program of a cytotoxic compounding robot for monoclonal antibodies and anti-infectious sterile drug preparation. <i>Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners</i> . 2019;25(8):1873-90.	Wrong focus
Wright KR, Dekarske B, Clark JS, Chaffee BW. Parenteral product error detection before and after implementation of intravenous workflow management technology. <i>Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners</i> . 2019;25(1):5-15.	Wrong focus
Bhakta SB, Colavecchia AC, Coffey W, Curlee DR, Garey KW. Implementation and evaluation of a sterile compounding robot in a satellite oncology pharmacy. <i>American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists</i> . 2018;75(11 Supplement 2):S51-S7.	Wrong focus
Raimbault M, Thibault M, Lebel D, Bussieres J-F. Automated compounding of parenteral nutrition for pediatric patients: characterization of workload and costs. <i>The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG</i> . 2012;17(4):389-94.	Wrong focus

Studies	Reason for exclusion
Combeau D, Rey JB, Fontan JE, Nouaille-Degorce B, Brion F. Baxa MicroMacrocompounder for parenteral nutrition solutions in a pediatric hospital. PDA journal of pharmaceutical science and technology. 1999;53(5):226-30.	Wrong focus
Johnson R, Coles BJ, Tribble DA. Accuracy of three automated compounding systems determined by end-product laboratory testing and comparison with manual preparation. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 1998;55(14):1503-7.	Wrong focus
Masini C, Nanni O, Antaridi S, Gallegati D, Marri M, Paolucci D, et al. Automated preparation of chemotherapy: Quality improvement and economic sustainability. American Journal of Health-System Pharmacy. 2014;71(7):579-85.	Unacceptable high selection bias and conflict of interests
Loay Milibari MC, Cary Belisle, Megan Rocchio, Robert F. Patterson, Pablo Chacon, John Fanikos, Peter Vo. Single center experience with robot technologies for sterile compounding: A retrospective review. International Journal of Pharmaceutical Compounding. 2020;24(4):346-51.	Wrong focus

