

Monitoring povrchové kontaminace cytotoxickými léčivými v nemocničních lékárnách České republiky

ODRÁŠKA P.^{1,2}, GORNÁ L.¹, DOLEŽALOVÁ L.¹, ORAVEC M.², KUTA J.², BLÁHA L.^{1,2}

¹Masarykův onkologický ústav Brno

²Masarykova univerzita Brno, Přírodovědecká fakulta, RECETOX (Výzkumné centrum pro chemii životního prostředí a ekotoxikologii)

Došlo 9. září 2009 / Přijato 20. října 2009

SOUHRN

Monitoring povrchové kontaminace cytotoxickými léčivými v nemocničních lékárnách České republiky

Cílem práce bylo zjistit úroveň kontaminace 15 českých a moravských nemocničních lékáren cytotoxickými léčivými a prostudovat souvislosti s intenzitou práce charakterizovanou průměrným počtem vykonaných příprav za týden. Tohoto cíle bylo dosaženo stanovením povrchové kontaminace nejčastěji exponovaného vybavení prostor, které jsou v lékárnách určeny pro přípravu a uskladnění cytotoxických léčiv. Odběr vzorků byl realizován pomocí sťerové metody využívající netkané textilie a acetátového pufru jako desorpčního a extrakčního roztoku (0,02 M, pH = 4). Získané extrakty byly analyzovány na přítomnost cyklofosfamidů a platiny metodami HPLC/MSMS (vysokoučinné kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií) a ICP/MS (hmotnostní spektrometrií s indukčně vázaným plazmatem). Z celkového počtu 119 odebraných vzorků bylo 70 vzorků (59 %) pozitivních alespoň na jeden analyt a 43 vzorků (36 %) bylo pozitivních na přítomnost obou sledovaných analytů. Při porovnání obou studovaných pracovních prostorů (skladu léčiv, přípravný) byla více zatíženým prostorem vždy přípravná cytotoxických léčiv, ve které se soustřeďuje intenzivní manipulace s nejvíce koncentrovanými léčivými přípravky. Dále bylo potvrzeno, že vyšší provozní vytížení zařízení (intenzita provozu, množství připravených léčiv k aplikaci) vede k nárůstu kontaminace pracovního prostředí, i když svoji roli hraje také zkušenost a uvědomělost personálu a stavební a prostorové dispozice a organizace pracoviště.

Klíčová slova: cytostatika – kontaminace – cyklofosfamid – platina – lékárna

Čes. a slov. Farm., 2009; 58, 225–229

SUMMARY

Monitoring of surface cytotoxic drugs in the environment of hospital pharmacies in the Czech Republic

The study aimed to determine the contamination with antineoplastic (cytotoxic) drugs in 15 hospital pharmacies in the Czech Republic and to investigate the relationship between the level of contamination and the work load (number of preparations per week reported by the given pharmacy staff). For this purpose, surface contamination of the most exposed locations within the preparation and storage areas was monitored. Monitored surfaces were wiped with a nonwoven swab moistened with acetate buffer (0.02 M, pH = 4). Wipers were then extracted in the same solution and analysed for cyclophosphamide and platinum contents by high-performance liquid chromatography with mass spectrometry (HPLC-MS) and inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS), respectively. From the total of 119 collected samples, 70 samples (59%) were positive for at least one of the analytes and 43 samples (36%) were positive for both compounds studied. In general, the levels of contamination were higher in the preparation rooms than in the storage areas. Furthermore, it was shown that contamination is more frequent in those pharmacies where high numbers of preparations are routinely

Adresa pro korespondenci:

Mgr. Pavel Odráška

Oddělení laboratorní medicíny, Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

e-mail: odraska@mou.cz

processed. Nevertheless, individual levels of contamination seem to be influenced also by the staff dedication and spatial organization of working areas.

Key words: antineoplastic agents – contamination – cyclophosphamide – platinum – pharmacy

Čes. a slov. Farm., 2009; 58, 225–229

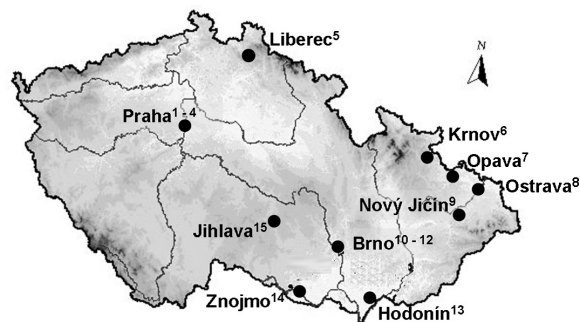
Má

Úvod

Proces přípravy cytotoxických léčiv (CL) doznal během svého klinického využití mnohých změn, které se pozitivně projeví jak na kvalitě připravovaného léčiva, tak i na bezpečnosti práce a ochraně zdraví pracovníků nakládajících s nebezpečnými protinádorovými léčivy. Nicméně problematika kontaminace pracovního prostředí a expozice zdravotnického personálu je stále aktuální¹⁻³⁾. Dle soudobého mínění je za současných podmínek v rámci profesní expozice CL nejvýznamnější dermální příjem těchto látek, ke kterému dochází v důsledku kontaktu pracovníků s kontaminovanými objekty (resp. jejich povrchem)⁴⁻⁷⁾. Dosavadní studie ukazují, že tuto cestu expozice pracovníků nelze vyloučit na žádném pracovišti bez ohledu na to, jak sofistikovaně je provoz organizován a jakou techniku mají tato pracoviště k dispozici.

Pro studium a sledování kontaminace pracovního prostředí CL byla vyvinuta řada metod. S ohledem na obecně nízké/stopové koncentrace, které jsou pro oblast profesní expozice CL charakteristické, jsou až na výjimky monitorovací aktivity podmíněny technicky velmi vyspělou a nákladnou instrumentací. Z nejčastěji používaných analytických technik lze jmenovat hmotnostní spektrometrii (MS) ve spojení s vysoce účinnou kapalinovou chromatografií (HPLC), které se užívá například pro stanovení cyklofosfamidu, ifosfamidu, doxorubicinu⁸⁻¹⁰⁾, nebo s plynovou chromatografií (GC) v případě stanovení cyklofosfamidu, ifosfamidu a fluorouracilu^{11,12)}. Další citlivou metodou analýzy cytostatik s obsahem platiny je hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem, případně polarografie^{13,14)}.

Cílem této studie bylo porovnat kontaminaci různých pracovních ploch (deska pracovního stolu, podlaha, madlo lednice, telefon, kliky materiálových propustí (MP)) ve většině nemocničních lékáren na území České republiky, které připravují CL v souladu s požadavky Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Studie byla realizována v období listopad až prosinec 2008. V rámci studie byla monitorována kontaminace v devíti moravských a šesti českých lékárnách zajišťujících přípravu CL.



Obr. 1 Přehled nemocničních lékáren České republiky začleněných do studie

1 – Fakultní nemocnice Na Bulovce v Praze, 2 – Fakultní nemocnice Motol v Praze, 3 – Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou v Praze, 4 – Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, 5 – Krajská nemocnice Liberec, 6 – Sdružené zdravotnické zařízení Krnov, 7 – Slezská nemocnice v Opavě, 8 – Fakultní nemocnice Ostrava, 9 – Mendelova lékárna Nový Jičín, 10 – Fakultní nemocnice Brno, 11 – Fakultní nemocnice u sv. Anny, 12 – Masarykův onkologický ústav, 13 – Nemocnice T. G. Masaryka Hodonín, 14 – Nemocnice Znojmo, 15 – Nemocnice Jihlava

nění a přípravu CL. V rámci skladovacích prostor byla obvykle vzorkována plocha stolu, na kterém se přejímají CL od dodavatelů, podlaha před tímto stolem, skladovací police, madlo lednice a sluchátko telefonu. V čistých (aseptických) prostorách přípravy CL byla vzorkována podlaha pod výstupní komorou izolátoru, dveře materiálové propusti spojující přípravnu CL se zbytkem lékárny a plocha stolu sloužícího pro balení připravených CL. Ohledně posledně jmenované plochy nutno dodat, že balení připravených CL často neprobíhá přímo v aseptické přípravně nýbrž až v přilehlé místnosti po výstupu CL z přípravny. Samotné vzorkování bylo prováděno autory studie, kteří osobně daná pracoviště navštívili a ve spolupráci s místními pracovníky vzorky odebrali. Všechny lékárny byly vybaveny aseptickou přípravnou CL s izolátorem, jak to vyžaduje vyhláška č. 84/2008 Sb., kterou se stanoví správná lékárenská praxe.

Odběr a příprava vzorku

Pro stěry ploch byla využita metodika využitá v rozsáhlé studii v Německu²⁾ tak, aby bylo dosaženo srovnatelných výsledků. Stěr byl z vybrané plochy odebrán pomocí stěrky z netkané textilie (Mesoft, 7,5 × 7,5 cm) navlhčené 0,75 ml 20 mM acetátového pufru (pH = 4). Použitá stěrka byla extrahována na ultrazvukové lázni v udaném acetátovém pufru přidáním vzorku do konečného objemu 25 ml (doba extrakce = 30 minut). Získaný extrakt byl centrifugován (10 minut, 20 tis. × g)

POKUSNÁ ČÁST

Předmět monitoringu

Této studii se účastnilo celkem 15 nemocničních lékáren; přehled jednotlivých pracovišť udává obrázek 1. Vzorky byly odebrány z prostor sloužících pro usklad-

Tab. 1. Parametry opakovatelnosti a výtěžnosti analytických metod pro cyklofosfamid (HPLC/MS) a cisplatinu (ICP/MS)

	Cyklofosfamid			Cisplatina		
	16	160	1600	30	300	2000
Aplikované množství (ng/stěr)	16	160	1600	30	300	2000
Krátkodobá opakovatelnost (RSD, %)	6	3	3	2	3	12
Dlouhodobá opakovatelnost (RSD, %)	11	12	3	16	14	25
Výtěžnost zpracování vzorku (%)	90	90	98	62	58	66
Výtěžnost metody vč. vzorkování (%)	116	100	96	65	55	53

RSD – relativní směrodatná odchylka

a podroben kvantitativní analýze na přítomnost cyklofosfamidu a platiny (informující o množství cytotoxických léčiv s obsahem tohoto prvku, zejména cisplatinu, karboplatiny a oxaliplatiny).

Stanovení cyklofosfamidu

Pro stanovení cyklofosfamidu v připraveném extraktu byl využit kapalinový chromatograf (Agilent HP1200 HPLC System) v tandemu s hmotnostním detektorem (Agilent 6410 TripleQuad). Analýzy probíhaly v režimu gradientové eluce na koloně ZORBAX SB-18 (2,1 × 30 mm, 3,5 μm) temperované na teplotu 30 °C a za použití mobilní fáze připravené z acetátového pufru (0,02 M, pH = 4) a acetonitrilu. V průběhu každé analýzy (t = 6 min) bylo zastoupení acetonitrilu v mobilní fázi lineárně zvyšováno z původních 10 na 25 %. Hmotnostní detekce byla založena na sledování iontového přechodu 261 → 140 (m/z). Limity detekce a kvantifikace této metody činí 2,5 a 8 ng cyklofosfamidu/stěr. Výtěžnost a opakovatelnost metody je shrnuta v tabulce 1.

Stanovení platinových léčiv

Stanovení platinových komplexů se zakládá na kvantifikaci celkového množství platiny ve vzorku metodou hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem (Agilent ICP-MS System 7500ce). Vzhledem k neselektivnímu charakteru této metody jsou získané výsledky prezentovány ve formě sumárních množství prvkové platiny na vzorek. Připravené extrakty byly před samotnou analýzou naředěny 1% HCl v poměru 1 : 14.

K detekci se využívá sledování izotopů Pt 194 a 195. Limity detekce a kvantifikace této metody činí 0,3 a 1 ng platiny/stěr. Výtěžnost a opakovatelnost této metody byla charakterizována pro nejčastěji používané platinové léčivo (cisplatinu) a je shrnuta v tabulce 1.

VÝSLEDKY

Hodnocení výtěžnosti a opakovatelnosti metody prokázalo její velmi dobrou použitelnost pro stanovení cyklofosfamidu (tab. 1). U platiny jsou hodnocené parametry méně uspokojivé (opakovatelnost do 25 %, výtěžnost 50–60 %), nicméně stále přijatelné. Na zjištěných výsledcích se patrně nejvíce projevilo složení extrakčního roztoku, které více vyhovuje prvnímu z obou analytů. Omezenou výtěžnost metody pro platinová cytostatika však do velké míry kompenzuje vysoká citlivost použité analytické metody (limit detekce 0,3 ng Pt/stěr).

V rámci provedené studie bylo odebráno celkem 119 vzorků. Z tohoto množství bylo 70 vzorků (59 %) pozitivních alespoň na jeden analyt a 43 vzorků (36 %) pozitivních na přítomnost obou sledovaných analytů. Sumarizace dat popisující množství cyklofosfamidu a platiny nalezených na povrchu jednotlivých objektů je uvedena v tabulce 2 a 3.

Na obrázku 2 je znázorněna souvislost mezi intenzitou provozu (průměrný počet všech chemoterapií připravených lékárnou za běžný týden – údaj deklarovaný vedoucími jednotlivých lékáren) a celkovou kontaminací cyk-

Tab. 2. Kontaminace monitorovaných ploch a objektů v pracovním prostředí nemocničních lékáren České republiky cyklofosfamidem¹

Odběrové místo	Počet pozitivních/ všech vzorků	Medián	25. percentil	75. percentil	Max.
<i>skladové prostory</i>					
stůl (příjem CL)	7/15	60	42	698	3950
podlaha	6/15	52	< 8	153	211
madlo lednice ²	6/14	34	21	92	226
police	3/15	26	< 8	36	64
telefonní sluchátko ²	3/15	86	47	88	89
<i>přípravná CL</i>					
stůl (balení CL) ³	9/15	350	55	439	1600
podlaha	8/15	32	< 8	138	485
MP-kličky ²	9/15	67	30	580	2330

¹limit detekce – 2,5 ng/stěr (obvykle 900 cm²), limit kvantifikace – 8 ng/stěr (obvykle 900 cm²)²konzentrace v jednotkách ng/objekt³lokalizace stolu pro balení připravených CL nejednoznačná, u sedmi lékáren umístěn v materiálovém výstupu (mimo aseptickou přípravnu CL)

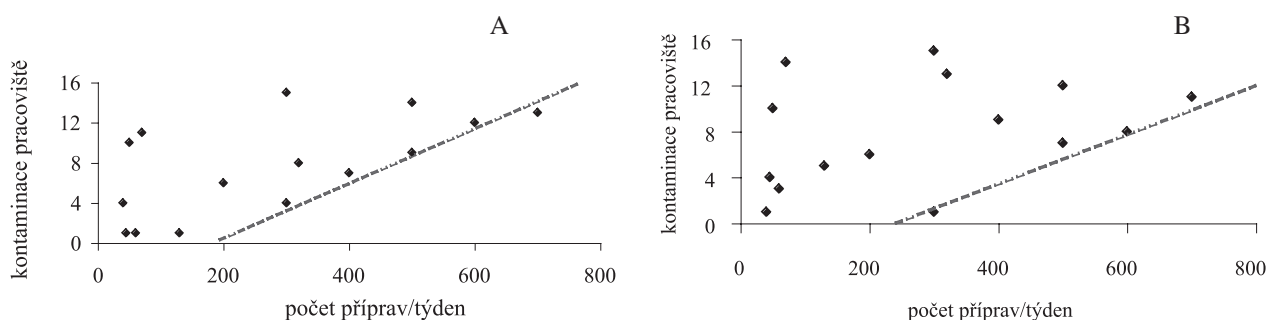
Tab. 3. Kontaminace monitorovaných ploch a objektů v pracovním prostředí nemocničních lékáren České republiky platinovými cytostatiky¹

Odběrové místo	Počet pozitivních/všech vzorků	Medián	25. percentil	75. percentil	Max.
<i>skladové prostory</i>					
stůl (příjem CL)	8/15	4,9	3,4	8,7	4800,0
podlaha	10/15	3,9	1,6	11,9	51,5
madlo lednice ²	11/14	3,0	2,0	7,0	18,3
police	11/15	2,4	<1,0	3,4	36,5
telefonní sluchátko ²	8/15	1,1	1,0	1,4	10,5
<i>přípravná CL</i>					
stůl (balení CL) ³	13/15	6,2	1,0	12,6	318,0
podlaha	10/15	3,8	1,7	5,0	9,4
MP-kličky ²	14/15	4,0	1,0	40,3	93,4

¹limit detekce – 0,3 ng/stěr (obvykle 900 cm²), limit kvantifikace – 1 ng/stěr (obvykle 900 cm²)

²koncentrace v jednotkách ng/objekt

³lokalizace stolu pro balení připravených CL nejednoznačná, u sedmi lékáren umístěn v materiálovém výstupu (mimo aseptickou přípravnu CL)



Obr. 2A,B. Souvislost mezi intenzitou provozu (počet příprav všech CL za týden) a úrovní kontaminace cyklofosfamidem (A) a platinovými CL (B)

Kontaminace pracoviště je reprezentována průměrným umístěním daného pracoviště v žebříčku sestaveném podle pořadí kontaminace; 1 – průměrná nejnižší kontaminace, 15 – průměrná nejvyšší kontaminace. Přímka naznačuje hranici minimální kontaminace dané pracovním vytížením.

lofosfamidem a platinou. Vzhledem k rozsahu naměřených koncentrací (přes tři řády) je tato celková kontaminace pracoviště vyjádřena číslem udávajícím umístění daného pracoviště v žebříčku, který srovnává výsledky všech zúčastněných pracovišť (jde o průměrnou hodnotu všech umístění, kterých dané pracoviště dosáhlo pro jednotlivá sledovaná místa/objekty; 1 – nejnižší, 15 – nejvyšší koncentrace, N = 15 zúčastněných lékáren).

DISKUZE

Porovnáme-li oba studované pracovní prostory, byla kontaminací častěji a více zatížená přípravná CL, ve které se soustřeďuje intenzivní manipulace s nejvíce koncentrovanými léčivými přípravky. Koncentrace v přípravě CL řádově dosahovaly až několika µg CL/vzorek (plocha 30 × 30 cm) a v porovnání se skladovacími prostory byly tyto hodnoty zpravidla o jeden řád vyšší. K nejvíce kontaminovaným povrchům patřily kličky materiálových propustí spojující přípravnu CL s okolními prostory lékárny a povrch stolu určeného pro balení (zatavování) připravených CL do ochranné fólie. Tato skutečnost může představovat problém především pro ta

pracoviště, která tento stůl mají umístěný v prostoru mimo vlastní přípravnu, kde zpravidla nebývají kladeny takové nároky na bezpečnost práce a ochranu zaměstnanců před expozicí CL. V rámci prostor mimo přípravnu CL byla vysoká kontaminace zjištěna na stole sloužícím k přejímání zásilek CL od dodavatelů a k jejich vybalování (tab. 2).

Velké rozdíly byly nalezeny i mezi jednotlivými pracovišti. V souladu s dohodou uzavřenou s účastníky studie řešitelé studie konkrétní hodnoty vztahující se ke konkrétním pracovištím neposkytují. Obecně však lze konstatovat, že kontaminace pracoviště do určité míry souvisí s intenzitou provozu (obr. 2A,B). Zejména u výsledků pro cyklofosfamid (obr. 2A) je zřetelně vidět, že zatímco u málo vytížených lékáren je možné kontaminaci držet pod limity detekce použitých analytických metod, u více vytížených lékáren existuje určitá minimální kontaminace, která se s narůstajícím počtem připravovaných dávek postupně zvyšuje (přímka na obrázcích 2A,B).

K vlivu intenzity provozu se také často přirozeně připojují i další faktory, které tuto „bazální“ kontaminaci mohou zvyšovat. Nejčastěji jde o dodržování hygieny práce, zkušenost a uvědomělost personálu a také stavební/prostorové dispozice pracoviště a organizace provozu. Tyto aspekty mohou zvyšovat kontaminaci především

u menších lékáren, které se poté úrovní kontaminace blíží (či občas i předčí) i největším lékárnám.

V porovnání se světovou literaturou jsou námi nalezené výsledky z České republiky dobře srovnatelné například s nálezy studií provedených v Německu¹¹⁾, v USA a Kanadě¹⁵⁾, či ve Švédsku¹⁶⁾. Řádově shodné hodnoty povrchové kontaminace našli též Vandembrouck a Robays v Belgii¹⁷⁾. Hlavní přínos posledně jmenované studie spočívá v paralelní realizaci tzv. biomonitoringu (tj. sledování exkrece cyklofosfamidu v moči zaměstnanců monitorované lékárny). U čtyř ze šesti sledovaných farmaceutických asistentů a lékárníků byly odebrané vzorky pozitivní s kumulativní exkrecí 0,11–17,75 µg cyklofosfamidu za 24 hodin. Na základě informací o exkreci/příjmu cyklofosfamidu zdravotnickými pracovníky a s využitím metodiky pro hodnocení zdravotních rizik dle P. J. M. Sessinka¹⁸⁾ bylo výsledné riziko vzestupu pravděpodobnosti vzniku nádorových onemocnění (leukémie a nádory močového měchýře) odhadnuto na 240–39 000 případů/milion exponovaných pracovníků (dle konkrétních hodnot exkrece).

Za mezní akceptovatelné riziko se přitom obecně uvažuje hranice 100 případů/milion osob a jeden toxikant¹⁹⁾. Z toho plyne, že při současné úrovni kontaminace může u některých pracovníků dojít až k 400násobnému zvýšení rizika vzniku nádorů nad přijatelnou míru rizika. K Vandembrouckově studii¹⁷⁾ je však nutno kriticky dodat, že uvedená maximální exkrece 17,7 µg cyklofosfamidu/24 hodin je mezi ostatními literárními údaji velmi vysokou a zcela ojedinělou hodnotou. Publikované hodnoty exkrece cyklofosfamidu zpravidla nepřesahují hodnotu 1 µg/24 hodin^{18, 20, 21)}. Avšak i tyto hodnoty jsou stále násobně vyšší (10–20×) než hodnoty odpovídající tolerovatelnému riziku¹⁹⁾.

Závěrem lze konstatovat, že kontaminace pracovního prostředí CL byla potvrzena u všech z 15 navštívených nemocničních lékáren. Naše studie prokázala detekovatelné hladiny obou analytů na různých pracovištích v hladinách dosahujících až několika mikrogramů/stěr (cca 900 cm²) a tyto hladiny kontaminace jsou srovnatelné s údaji ve světové odborné literatuře. Relativně lepší situace byla prokázána u lékáren s nízkým pracovním zatížením (menší počty připravovaných CL) a potažmo i časovým stresem (dostatek času, který umožňuje pečlivý přístup k jednotlivým přípravám).

Vzhledem ke skutečnosti, že cytotoxická léčiva nelze v současné době nahradit méně nebezpečnými přípravky, je celosvětovým trendem snaha postupně snižovat profesní expozici (a potažmo i kontaminaci pracovního prostředí) na co nejnižší úroveň. Cílem našeho kolektivu je pak podpořit tuto snahu prováděním systematického monitoringu, který kromě informačního významu přinese i zpětnou vazbu na prováděná nápravná opatření.

Z hlediska prevence profesní expozice CL lze doporučit důsledné používání všech osobních ochranných prostředků (zejména chemoprotektivních rukavic a pracovních oděvů s dlouhými rukávy). Důležitým faktorem je také striktní oddělení prostor vyhrazených pro manipulaci s CL od prostor sloužících pro kancelářské a provozní účely.

Studie vznikla s podporou projektu Národního programu výzkumu II - CYTO (2B06171) „Výzkum profesní zátěže zdravotnických pracovníků nakládajících s cytotoxickými léčivy v chronických prahových a podprahových expozicích“. Autoři vyjadřují své díky doc. RNDr. Zdeňku Šimkovi, CSc. a Mgr. Jiřímu Machátovi, Ph.D. za cenné připomínky a pomoc při zavádění metod analýz cytotoxických léčiv a všem partnerům z nemocničních lékáren České republiky, kteří se zapojili do realizace monitorovací studie.

LITERATURA

- Hedmer, M., Tinnerberg, H., Axmon, A., Jonsson, B. A. G.: *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 2008; 81, 899–911.
- Heinemann, A., Hadtstein, C.: *ASUpraxis*, 2009; 44, 37–39.
- Wieringa, A., van Stavereen, M. C., van der Aart-van der Beek, A., Visser, T.: *Europ. J. Hosp. Pharm.*, 2008; 14, 94–95.
- Kromhout, H., Hoek, F., Uitterhoeve, R., Huijbers, R., Overmars, R. F., Anzion, R., Vermeulen, R.: *Ann Occup Hyg*, 2000; 44, 551–560.
- McDevitt, J. J., Lees, P. S. J., McDiarmid, M. A.: *J. Occup. Environ. Med.*, 1993; 35, 57–60.
- Sessink, P. J. M., Timmersmans, J. L., Anzion, R. B. M., Bos, R. P.: *J. Occup. Environ. Med.*, 1994; 36, 79–83.
- Sessink, P. J. M., Vandekerckhof, M. C. A., Anzion, R. B. M., Noordhoek, J., Bos, R. P.: *Arch. Environ. Health*, 1994; 49, 165–169.
- DiFrancesco, R., Griggs, J. J., Donnelly, J., Di Cenzo, R.: *J. Chromatogr. B*, 2007; 852, 545–553.
- Hedmer, M., Jonsson, B. A. G., Nygren, O.: *J. Environ. Mon.*, 2004; 6, 979–984.
- Minoia, C., Turci, R., Sottani, C., Schiavi, A., Perbellini, L., Angeleri, S., Draicchio, F., Apostoli, P.: *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 1998; 12, 1485–1493.
- Schmaus, G., Schierl, R., Funck, S.: *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, 2002; 59, 956–961.
- Sessink, P. J. M., Scholtes, M. M., Anzion, R. B. M., Bos, R. P.: *J. Chromatogr. Biomed. Appl.*, 1993; 616, 333–337.
- Nygren, O., Gustavsson, B., Strom, L., Eriksson, R., Jarneborn, L., Friberg, A.: *J. Environ. Mon.*, 2002; 4, 739–742.
- Turci, R., Sottani, C., Ronchi, A., Minoia, C.: *Toxicol. Lett.*, 2002; 134, 57–64.
- Connor, T. H., Anderson, R. W., Sessink, P. J. M., Broadfield, L., Power, L. A.: *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, 1999; 56, 1427–1432.
- Hedmer, M., Georgiadi, A., Bremberg, E. R. M., Jonsson, B. A. G.: *Ann. Occup. Hyg.*, 2005; 49, 629–637.
- Vandembrouck, J., Robays, H.: *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 2001; 6, 146–152.
- Sessink, P. J. M., Kroese, E. D., Vankranen, H. J., Bos, R. P.: *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1995; 67, 317–323.
- Čupr, P., Koptíková, J., Šantroch, J., Bartoš, T., Bednářová, Z., Mužík, J., Holoubek, I., Dušek, L.: *Klin. onkol.*, 2007; 20, 190–196.
- Hirst, M., Mills, D., Tse, S., Levin, L., White, D.: *The Lancet*, 1984; 323, 186–188.
- Sessink, P. J. M., Boer, K. A., Scheefhals, A. P. H., Anzion, R. B. M., Bos, R. P.: *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1992; 64, 105–112.