proLékaře.cz | 16.11.2026

G-CSF u zdravých dárců. Bezpečný nebo škodlivý?

Lysák D.[1], Navrátilová J.[2]
[1]Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň , [2]Český národní registr dárců dřeně

Souhrn
Růstový faktor granulopoezy (filgrastim, G-CSF) je standardní mobilizační cytokin, který se používá více než desetiletí k přípravě alogenních dárců před odběrem hemopoetických progenitorových buněk aferézou. Zatímco jeho krátkodobé působení je dostatečně známé, dlouhodobý efekt na zdraví dárce je méně prozkoumán stejně jako celý mechanismus mobilizace. Přestože dosud nebyl žádný negativní vliv krátkodobé aplikace filgrastimu na zdravého jedince prokázán, probíhá stále diskuse o možné souvislosti se zvýšeným rizikem vzniku nádorového onemocnění zejména leukemie. Maximální ochrana zdraví dárce je základním pravidlem alogenních odběrů hemopoetických progenitorových buněk. Medicínské a etické aspekty dárcovství vyžadují, abychom si problematiku dlouhodobých účinků aplikace G-CSF uvědomovali při každodenní práci s alogenními dárci. Je vhodné snížit zátěž dárce filgrastimem na nezbytné minimum, poučit dárce o současném stavu znalostí o dlouhodobých účincích filgrastimu a také prodloužit dostatečně dobu sledování dárců po odběru.
Klíčová slova: filgrastim, zdraví dárci, periferní kmenové buňky, leukemogeneze

Summary
Lysák D., Navrátilová J.: G-CSF in healthy donors. Safe or harmful?

Granulocyte-colony stimulating factor (filgrastim, G-CSF) represents a standard mobilizing cytokine, which is being used to prepare allogeneic donors before hematopoietic progenitor cells collection with apheresis for more than a decade. While its short-term effects are sufficiently known, long-term influence on donor's health is less discovered as well as whole mechanism of mobilization. Although any negative impact of short-term filgrastim application has not been displayed in healthy individual yet, the discussion about possible association with increased risk of malignant disease, especially leukemia, is still in progress. Maximal donors' health protection is a main rule in allogeneic hematopoietic progenitor cells collections. Both medical and ethical questions of donation require to keep the issue of the long-term effects of G-CSF application in mind during the daily work with allogeneic donors. It is appropriate to reduce filgrastim dosage to necessary minimum, to provide donor with information about up to date knowledge regarding filgrastim long-term effects and extend the follow-up period after the donation too.
Key words: filgrastim, healthy donors, peripheral blood stem cells, leukemogenesis

Trans. Hemat. dnes, 13, 2007, No. 3, p. 149–153.

Úvod

Hemopoetické progenitorové buňky mobilizované z periferní krve zdravých dárců (periferní kmenové buňky, PBSC) jsou v současné době preferovaným zdrojem krvetvorných buněk. V roce 2005 bylo dle údajů Evropské skupiny pro transplantaci kostní dřeně (EBMT) 74 % alogenních transplantací provedeno s využitím periferních kmenových buněk, kostní dřeň byla transplantována 26 % příjemců. Nelze vyloučit, že se uvedený poměr může dále zvýraznit ve prospěch PBSC. Tento trend souvisí se zvyšujícími se počty transplantací s redukovanou přípravou a také s novými možnostmi manipulace transplantátu, které vyžadují větší množství progenitorových buněk.

Celosvětově podstupují každoročně tisíce zdravých příbuzných i nepříbuzných dárců mobilizaci a odběr PBSC. V posledních měsících se znovu oživila diskuse o bezpečnosti podávání růstového faktoru granulopoezy (G-CSF, filgrastim), který je standardním mobilizačním cytokinem u zdravých dárců, respektive o bezpečnosti růstových faktorů jako takových.

Několik recentních publikací se zabývá rizikem vzniku sekundární leukemie v souvislosti s aplikací G-CSF, a to jak u zdravých dárců (1), tak u onkologicky nemocných (2). Objevila se také varování týkající se erytropoetinu, jehož nevhodná aplikace může zhoršovat přežití některých onkologických pacientů. Podávání filgrastimu zdravým dárcům a zejména jeho eventuální dlouhodobé účinky představují velmi citlivé téma, kterému je věnováno toto sdělení.

Mobilizace zdravých dárců

Bezpečnost G-CSF jako mobilizačního cytokinu pro alogenní odběry PBSC má zcela zásadní důležitost vyplývající ze skutečnosti, že je aplikován zdravým dobrovolníkům.

Aplikace filgrastimu zdravým dárcům je dobře tolerovaná a spojená s mírnými nežádoucími účinky jako jsou subfebrilie, bolesti kostí a hlavy, únava nebo nauzea, které jsou vázané na krátké období stimulace. Změny v krevním obraze (pokles neutrofilů, lymfocytopenie) přítomné u části dárců jsou přechodné a normalizují se spontánně během několika týdnů (3, 4). Závažnější nebo dokonce život ohrožující události jsou extrémně vzácné (v roce

proLékaře.cz | 16.11.2026

2005 bylo hlášeno 16 komplikací na 7500 odběrů periferních kmenových buněk nebo kostní dřeně od nepříbuzných dárců, což odpovídalo méně než 0,2 % odběrů, údaje WMDA – viz níže). Filgrastim navozuje aktivaci koagulace i endotelu a může zvyšovat riziko vzniku trombotických příhod u predisponovaných jedinců (5). Popsané případy cerebro- nebo kardiovaskulárních příhod vzniklých v souvislosti se stimulací jsou však ojedinělé. Stejně výjimečnou komplikací je spontánní ruptura sleziny (6).

Dlouhodobé účinky nejsou zdaleka tak dobře definované, a přestože se G-CSF v této indikaci používá již cca 15 let, nejsou stále vyloučeny pochybnosti o jeho možném vlivu na vznik hematologických onemocnění, především leukemií. Je třeba zdůraznit, že do současné doby nebyla prokázána žádná asociace mezi krátkodobou aplikací G-CSF zdravým dárcům a eventuálním zvýšeným výskytem maligních onemocnění. Existuje řada menších studií (3, 4, 7, 8) s mediánem sledování maximálně 3 roky, které neprokázaly zvýšené riziko vzniku leukemie či jiného nádorového onemocnění po stimulaci G-CSF. Ojedinělé případy dárců, u kterých došlo k rozvoji malignity, nevybočovaly z očekávané incidence nádorových onemocnění v dospělé populaci příslušného věku. Zčásti se navíc jednalo o příbuzné dárce pacientů s leukemií, kde je riziko vzniku leukemie 2–3krát vyšší ve srovnání s ostatní populací (9, 10). Také recentní Bennettova (1) studie, která vyvolala vlnu polemiky v odborném tisku, nepředkládá přesvědčivé důkazy o leukemogenním efektu G-CSF. Počet dárců, na kterých se provádělo hodnocení, byl pouze kolem 200 a jediné dva případy leukemie se objevily u příbuzných dárců. Vliv G-CSF na vznik leukemie zůstává tedy spekulativní a dostupná data se musí interpretovat uvážlivě.

Data z registrů dárců

Registry nepříbuzných dárců mají možnost analyzovat průběh mobilizace na velkých souborech zdravých jedinců. Největší americký registr dárců (NMDP) informoval o souboru cca 4000 dárců sledovaných minimálně rok po odběru (pouze 897 dárců déle než 4 roky), mezi kterými se vyskytlo 20 případů nádorových onemocnění různých orgánů. Neobjevila se žádná hematologická malignita (11). Německý registr dárců (DKMS) při vyhodnocení skupiny cca 7000 dárců odebraných po stimulaci G-CSF nezjistil zvýšený výskyt malignit (12). Také EBMT nenalezla při retrospektivním vyhodnocení dat alogenních dárců odebraných v letech 1990 až 2003 rozdíly ve výskytu hematologických malignit mezi dárci kostní dřeně a periferních kmenových buněk (13).

Zkušenosti Českého národního registru dárců dřeně (ČNRDD) a Hematologicko-onkologického oddělení FN Plzeň odpovídají citovaným údajům. Z celkového počtu 243 mobilizovaných alogenních dárců byl vznik nádorového onemocnění zaznamenán pouze u jediného příbuzného dárce (ca plic, 0,01 %). 80 % dárců bylo sledováno minimálně po dobu jednoho roku. Ve skupině příbuzných dárců byla přítomna nižší míra spolupráce při dispenzarizaci než mezi nepříbuznými dárci.

Při použití registrových dat s velkými počty dárců lze konstatovat, že po aplikaci G-CSF nedochází ke změně výskytu nádorových onemocnění, neboť množství uváděných malignit odpovídá očekávané incidenci v dospělé populaci a neliší se signifikantně od výskytu mezi jedinci, kteří nebyli G-CSF exponováni.

Nedostatkem většiny studií (z jednoho centra i registrových) je omezená doba sledování zřídka výrazněji přesahující jeden rok. Tím se snižuje výpovědní hodnota dat i přes velké počty sledovaných subjektů v registrových souborech. Doba sledování je kratší než doba potřebná ke vzniku maligního onemocnění a při extrémně nízkém riziku musí být dárci sledováni řadu let, aby mohlo být eventuální zvýšené riziko vzniku leukemie prokázáno. K posouzení rizika by bylo potřeba sledovat více než 2000 dárců po dobu minimálně 10 let, aby bylo možno detekovat desetinásobné zvýšení rizika vzniku leukemie po podání G-CSF. Detekce menšího rizika, které předpokládáme, by vyžadovala samozřejmě větší soubory (14). Dosavadní data tedy mohou být nepřesná. Situaci stěžuje také fakt, že dlouhodobý kontakt s dárci je často z různých důvodů problematický. Obecně jsou pro detekci takto malého rizika vzniku nádorového onemocnění potřeba velké soubory dárců a kvalitní data z registrů tak představují jedinou alternativu.

Mezinárodní asociace registrů dárců dřeně (WMDA) provedla v roce 2006 průzkum mezi registry dárců ohledně délky sledování aplikované po odběru PBSC. 26 % registrů sleduje dárce 1 rok, 21 % 5 let, 18 % 10 let a 18 % celoživotně. Dosavadní praxe amerického registru (NMDP) je sledovat dárce jeden rok (Melissa Love, osobní komunikace). Dárci Českého národního registru dárců dřeně (ČNRDD) jsou všichni sledováni po dobu jednoho roku. Dárci odebíraní od roku 2005 budou sledováni po dobu čtyř let. Také nové doporučení standardů WMDA zavádí pojmy krátkodobé a dlouhodobé sledování dárce, které jsou definovány jako jeden rok rozšířený na minimálně čtyři roky po odběru. Česká legislativa tento problém detailně neupravuje a vyhláška MZ o zdravotní způsobilosti dárce tkání a orgánů pro účely transplantací (437/2002 Sb.) ukládá pouze kontrolní vyšetření infekčních markerů 6 měsíců po odběru a „dispenzarizaci žijícího dárce s ohledem na odebranou tkáň nebo orgán“. Nabízí se tedy přijetí konsensu a doporučení WMDA i pro naše podmínky.

WMDA provozuje pod záštitou své klinické pracovní skupiny od roku 2001 registr nežádoucích reakcí a událostí (SEAR – Serious events and adverse effects registry), do kterého hlásí registry dárců závažné nežádoucí události a nežádoucí reakce vzniklé u nepříbuzných dárců v souvislosti s darováním. V roce 2005 se projektu zúčastnilo 73 % všech registrů sdružených do WMDA a frekvence nahlášených událostí byla 0,2 %. Jednalo se výhradně o časné komplikace, informace o dlouhodobých vlivech odběru nejsou bohužel v registru zatím dostupné.

Dlouhodobá aplikace G-CSF

V porovnání s krátkodobou aplikací G-CSF v rámci

proLékaře.cz | 16.11.2026

mobilizace zdravých dárců může nést dlouhodobé podávání u pacientů s těžkou kongenitální neutropenií určitá rizika. Pacienti s těžkou kongenitální neutropenií mají dle SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry) kumulativní incidenci AML/MDS 21 % po desetiletém užívání G-CSF (15). Protože však onemocnění má vrozeně zvýšené riziko leukemické transformace, je míra rizika daná aplikací G-CSF obtížně postižitelná a neznámá. Pacienti zařazení do studie byli navíc všichni léčeni G-CSF, takže neexistuje kontrolní skupina. Autoři nicméně pozorovali statisticky signifikantní asociaci mezi dávkou G-CSF a rizikem vzniku AML/MDS. U některých jiných leukopenií, které nejsou spojené se zvýšeným rizikem AML/MDS (cyklická nebo idiopatická neutropenie), nebyl zvýšený výskyt leukemií po dlouhodobé aplikaci G-CSF pozorován (16). Tato fakta tedy nemají žádný dopad na krátkodobou pětidenní aplikaci filgrastimu u zdravých dárců.

V minulosti byl opakovaně diskutován vliv G-CSF na stimulaci růstu leukemické populace u pacientů s akutní myeloidní leukemií. Tyto obavy byly dány především nálezem receptorů pro růstové faktory na myeloidních blastech. Klinické studie však ukázaly, že filgrastim nemá žádný negativní vliv na prognózu pacientů s AML a že procento dosažených remisí i intervaly přežití jsou stejné bez ohledu na podávání G-CSF (17–20). Lze spekulovat, že pozitivní efekt G-CSF na urychlení reparace krvetvorby a zkrácení období febrilní neutropenie může být negován proliferativním efektem na leukemický klon, a že tedy ve výsledku je vliv na EFS a OS neutrální. Eventuální leukemogenní efekt nelze sice jednoznačně vyloučit, stále však může benefit při aplikaci intenzivní chemoterapie převažovat nad rizikem.

Vliv G-CSF na DNA

Celý mechanismus mobilizace a působení G-CSF zůstávají nedostatečně prozkoumány. Řada prací se pokusila studovat efekt G-CSF na funkci a stabilitu DNA. Někteří autoři prokázali vznik specifických genetických abnormalit u dárců po stimulaci G-CSF. Nagler nalezl v lymfocytech dárců mobilizovaných G-CSF epigenetické (ztráta replikační synchronizace) a genetické změny (aneuploidie) podobné těm, jaké se pozorují v lymfocytech pacientů s malignitami (21). Přechod ze synchronní do asynchronní alelické replikace je obecný fenomén vyskytující se u nádorů a lze jej nalézt jak u pacientů s lymfomy, tak v periferních lymfocytech pacientů se solidními nádory. Změny v načasování replikace způsobené G-CSF jsou krátkodobé a po několika měsících se lymfocyty vracejí do normálního fungování replikace odpovídajícímu kontrolním subjektům. Na druhou stranu aneuploidie přetrvává delší dobu, až 9 měsíců po podání filgrastimu. Přesný molekulární mechanismus vlivu G-CSF na načasování replikace není zcela jasný, jde však o vratný epigenetický proces pravděpodobně doprovázený hypermetylací. G-CSF svým genetickým zásahem může teoreticky odkrýt recesivní mutované geny a stát se jedním z faktorů přispívajícím do procesu vzniku nádoru. Zvláštní pozornost by měla proto být věnována podávání G-CSF dárcům, kteří mají nějakou predispozici k nádorovému onemocnění. Jiná práce podobně prokázala přechodný vliv G-CSF na destabilizaci DNA v leukocytech periferní krve (22), která odezněla 1–2 měsíce po stimulaci. Popisován je i vznik tetraploidních zralých myeloidních buněk v periferní krvi (23). Tato změna nepostihovala CD34+ buňky a lze spekulovat, že může být dána antiapoptotickým působením G-CSF, v jehož důsledku nepodlehnou apoptóze buňky, které vynechaly dělení na úrovni promyelocytů. Uvedené studie tedy prokázaly, že aplikace G-CSF zdravým dárcům vede k přechodným epigenetickým a genetickým změnám v lymfocytech a ostatních zralých leukocytech periferní krve. Laboratorní zjištění jsou dále extenzivně studována, nicméně ani tímto způsobem nebyla dosud souvislost mezi G-CSF a leukemogenezí prokázána a význam těchto genetických změn je nejistý.

Optimální dávka G-CSF?

Optimální dávka a frekvence dávkování výhodné pro získání požadovaného výtěžku progenitorových buněk za současné minimalizace toxicity pro dárce nejsou jednoznačně stanoveny. Řada studií prokázala na zdravých dárcích nebo na onkologických pacientech závislost efektu G-CSF na dávkování v širokém rozmezí od 5 do 30 μg/kg (24, 25). Za standardní dávku G-CSF pro zdravé dárce je většinou center považováno 10 nebo 16 mmmg/kg (26). EBMT doporučuje mobilizovat dárce G-CSF v dávce 10 μg/kg/den se zahájením leukaferéz po podání čtvrté dávky filgrastimu (27).

Akutní nežádoucí účinky filgrastimu jsou závislé na dávce (25, 26, 28). Vyšší dávka G-CSF (16 μg/kg a výše) je spojena s častější akutní toxicitou, přestože někteří autoři výraznější toxicitu při zvýšení dávky filgrastimu nepozorovali (29). Vyšší dávka zpravidla znamená větší leukocytózu a také významnější pokles trombocytů (29). Na druhé straně vyšší dávky filgrastimu umožňují získat větší množství CD34+ buněk (24, 25, 29). Bohužel některé práce srovnávající různé dávky porovnávali aplikaci jednou vs. dvakrát denně, čímž mohlo být porovnání efektivity při různém dávkování zkresleno.

Farmakokinetický profil G-CSF u zdravých dárců (30, 31) ukazuje dosažení maximální sérové koncentrace po subkutánním podání během 2–8 hodin. Nejvyšší hladiny cirkulujících CD34+ buněk je dosaženo za 6–12 hodin po injekci při dávce 5 μg/kg (32). Clearance G-CSF se zvyšuje s rostoucí leukocytózou v průběhu stimulace a pro udržení účinné mobilizační hladiny je potřeba vyšších dávek. Při leukocytóze nad 20 x 10^9/l klesá sérová hladina G-CSF po podání dávky 10 μg/kg během 12 hodin pod hladinu 10 ng/ml, která poskytuje maximální klonogenní stimulaci prekurzorů in vitro (31, 33).

S ohledem na farmakokinetiku a relativně krátký eliminační poločas filgrastimu (3–4 hodiny) je rozdělení denní dávky do dvou aplikací efektivnější ve srovnání

proLékaře.cz | 16.11.2026

s aplikací stejného množství v jedné denní dávce (34, 35). Zejména při potřebě velkého výtěžku CD34+ buněk, kdy se zvažuje podávání vyšších dávek filgrastimu nesoucích zvýšené riziko výskytu vedlejších účinků, se nabízí jako možné řešení aplikace menší resp. standardní dávky rozdělené do dvou denních dávek. Na druhé straně není podávání filgrastimu ve dvou denních dávkách logisticky vždy možné a záleží na individuálních podmínkách konkrétního centra a dárce.

Závěr a doporučení

Transplantace alogenních periferních kmenových buněk je standardní procedurou využívanou déle než jedno desetiletí. Přestože diskuse o bezpečnosti odběru PBSC pro dárce se opakovaně vrací, nebyly dlouhodobé škodlivé účinky G-CSF prokázány. Je však nezbytné dlouhodobé efekty G-CSF dále studovat v epidemiologických studiích vedených transplantačními registry a registry dárců. Lze očekávat, že budou přibývat další studie, které ověří změny DNA způsobené G-CSF, a budou se objevovat i další informace o nových mobilizačních molekulách jako AMD3100, které se mohou v budoucnu stát součástí stimulačních schémat a snížit zátěž dárců G-CSF.

Diskuse o bezpečnosti nebo možné škodlivosti by měla směřovat k některým praktickým postupům, které by se mohly promítnout do každodenní práce s dárci. Uvádíme pravidla uplatňovaná Hematologicko-onkologickým oddělením a Českým národním registrem dárců dřeně, která vycházejí z našich zkušeností a literárních údajů.

1. Nezvyšovat zátěž dárce G-CSF. Používat dávku 10 μg/kg/den po dobu maximálně 5 dní, čímž se omezí mimo jiné akutní toxicita (flu-like příznaky) růstového faktoru, která je dependentní na dávce. Pokud se dárce ukáže být „poor mobilizerem“ a zvažuje se zvýšení dávky G-CSF, upravit až poslední dávku před poslední aferézou. Samozřejmostí musí být získání informovaného souhlasu dárce, jinak nesmí být dávka upravena. Vyšší dávkování by mělo být zvažováno v případech, kdy je požadováno velké množství CD34+ buněk z důvodu plánované manipulace se štěpem jako např. různé imunoselekční procedury, provádění haploidentických transplantací apod. Případné opakování stimulace posuzovat individuálně ve spolupráci s etickou komisí registru dárců nebo zdravotnického zařízení. I přes malou pravděpodobnost vzniku potencionálně fatálních (akutních) komplikací je nezbytné aplikovat filgrastim pod dozorem zdravotníka a dárce po celou dobu stimulace pravidelně monitorovat (minimálně vitální funkce, krevní obraz).
2. Při pohovoru s dárcem před stimulací informovat dárce o současném stavu znalostí o rizikovosti podávání G-CSF zdravému jedinci. Uvést, že vliv G-CSF ve vztahu ke vzniku maligního onemocnění je neznámý, ale že na základě omezených dlouhodobých zkušeností nebyla dosud takováto souvislost prokázána. Tyto informace musí být uvedeny také v písemné podobě v souhlasu s odběrem. WMDA doporučila zahrnout do informovaného souhlasu a poučení dárce následující prohlášení: „Každý jedinec je vystaven během života riziku vzniku nádorového onemocnění včetně leukemie, lymfomu nebo jiného krevního onemocnění. Filgrastim stimuluje růst normálních krevních buněk. U některých pacientů s nádorovými nebo krevními onemocněními může stimulovat leukemický růst krevních buněk. Není známo, zda filgrastim zvyšuje nebo snižuje riziko vývoje nádorového onemocnění u konkrétního jedince. Na základě sledování zdravých jedinců, kteří dostávali filgrastim, nebyla dosud prokázána žádná dlouhodobá rizika. Údaje, které jsou shromažďovány během sledování dárců, pomohou stanovit, zda existují nějaké pozitivní nebo negativní dlouhodobé účinky podávání filgrastimu“ (setkání klinické pracovní skupiny WMDA, Orlando, 10. 12. 2006).
3. Do dotazníku dárce by měl být vložen dotaz na výskyt leukemie v úzké rodině dárce. Informace bude sloužit k dlouhodobým epidemiologickým studiím registrů a není důvodem k vyloučení z dárcovství.
4. Prodloužit dlouhodobé sledování dárců, příbuzných i nepříbuzných, se snahou o získání přesných a kvalitních dat. Jako minimální se jeví doba sledování 4 roky (dle doporučení WMDA). Nelze vyloučit, že v této oblasti dojde k mezinárodnímu konsensu a že se registry dárců dohodnou na jednotné době sledování, která může být i delší (10 let). Prodloužení dispenzarizačního období bude klást zvýšené nároky na registry, dárcovská i transplantační centra. Důležité je zajistit kompletní informace od co největšího počtu sledovaných dárců.
5. Podporovat provádění cytogenetických studií u dárců k detekci genetických změn lymfoidní a myeloidní linie vlivem G-CSF a případně sledování jejich perzistence.
6. Hlásit nežádoucí reakce u dárců do koordinačních center registrů (nepříbuzní dárci) nebo na transplantační centra (příbuzní dárci). Registry zajistí další hlášení reakce nepříbuzných dárců do mezinárodní databáze.

Literatura

1. **Bennett Ch, Evens AM, Andritsos LA, et al.** Haematological malignancies developing in previously healthy individuals who received haematopoietic growth factors: report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR). Br J Haematol 2006; 135: 642–650.
2. **Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, et al.** Acute Myeloid leukemia or Myelodysplastic Syndrome Following Use of Granulocyte Colony-Stimulating Factors during Brest Cancer Adjuvant Chemotherapy. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 196–205.
3. **Cavallaro AM, Lilleby K, Majolino I, et al.** Three to six year follow-up of normal donors who received recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Bone Marrow Transplant 2000; 25: 85–89.

proLékaře.cz | 16.11.2026

4. **Tassi C, Tazzari PL, Bonifazi F, et al.** Short- and long-term haematological surveillance of healthy donors of allogeneic peripheral haematopoietic progenitors mobilized with G-CSF: a single institution prospective study. Bone Marrow Transplant 2005; 736: 289–294.
5. **LeBlanc R, Roy J, Demers C, et al.** A prospective study of G-CSF effects on hemostasis in allogeneic blood stem cell donors. Bone Marrow Transplant 1999; 23: 991–996.
6. **Nuamah NM, Goker H, Kilic YA, et al.** Spontaneous splenic rupture in a healthy allogeneic donor of peripheral-blood stem cell following the administration of granulocyte colony-stimulating factor (g-csf). A case report and review of the literature. Haematologica 2006; 91: 9–11.
7. **Anderlini P, Chan FA, Champlin RE, et al.** Long-term follow-up of normal peripheral blood progenitor cell donors treated with filgrastim: no evidence of increased risk of leukemia development. Bone Marrow Transplant 2002; 30: 661-663.
8. **Makita K, Ohta K, Mugitani A, et al.** Acute myelogenous leukemia in a donor after granulocyte colony-stimulating factor-primed peripheral blood stem cell harvest. Bone Marrow Transplant 2004; 33: 661–665.
9. **Rauscher GH, Sandler DP, Poole C, et al.** Family History of Cancer and Incidence of Acute Leukemia in Adults. Am J Epid 2002; 156: 517–526.
10. **Segel GB, Lichtman MA.** Familial (inherited) leukemia, lymphoma, and myeloma: an overview. Blood Cells, Molecules, and Diseases 2004; 32: 246–261.
11. **Confer D, Miller JP.** Long-term safety of filgrastim (rhG-CSF) administration. Br J Haematol 2006; 137: 77–78.
12. **Tigue CC, Trifilio SM, Tallman MS, et al.** Long-term safety of filgrastim (rhG-CSF) administration: response to Confer & Miller and Bache & Zander. Br J Haematol 2006; 137: 79–80.
13. **Grupp SA, Frangoul H, Wall D, et al.** Use of G-CSF in matched sibling donor pediatric allogeneic transplantation: a consensus statement from the Children's Oncology Group (COG) transplant discipline committee and Pediatric Blood and Marrow transplant Consortium (PBMTC) executive committee. Pediatr Blood Cancer 2006; 46:414–421.
14. **Hasenclever D, Sextro M.** Safety of AlloPBPCT donors: biometrical considerations on monitoring long term risks. Bone Marrow Transplant 1996; 17: S28–S30.
15. **Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al.** The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. Blood 2006; 107: 4628–4635.
16. **Pulsipher MA, Nagler A, Iannone R, Nelson RM.** Weighing the risk of G-CSF administration, leukapheresis, and standard marrow harvest: ethical and safety considerations for normal pediatric hematopoietic cell donors. Pediatr Blood Cancer 2006; 46: 422–433.
17. **Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, et al.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for Adults with de novo acute myeloid leukemia. Blood 1997; 90: 4710–4718.
18. **Casadevall N, Durieux P, Dubois S, et al.** Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. Blood 2004; 104: 321–327.
19. **Greenberg P, Taylor K, Larson R, et al.** Phase III randomized multicenter trial of G-CSF vs. observation for myelodysplastic syndromes (MDS). Blood 1993; suppl 1, 82: 196a.
20. **Usuki K, Urabe A, Masaoka T, et al.** Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of acute myelogenous leukaemia: a multicentre randomized study. Br J Haematol 2002; 116: 103–112.
21. **Nagler A, Korenstein-Ilan A, Amiel A, et al.** Granulocyte colony-stimulating factor generates epigenetic and genetic alterations on lymphocytes of normal volunteer donors of stem cells. Experimental Hematology 2004; 32: 122–130.
22. **Shapira MY, Kaspler P, Samuel S, et al.** Granulocyte Colony Stimulating Factor Does Not Induce Long-Term DNA Instability in Healthy Peripheral Blood Stem Cell Donors. Am J Hematol 2003; 73: 33–36.
23. **Kaplinsky C, Trakhtenbrot L, Hardan I, et al.** Tetraploid myeloid cells in donors of peripheral blood stem cells treated with rhG-CSF. Bone Marrow Transplant 2003; 32: 31–34.
24. **Weaver CH, Birch R, Greco FA, et al.** Mobilization and harvesting of peripheral stem cells: randomized evaluations of different doses of filgrastim. Br J Haematol 1998; 100: 338–347.
25. **Engelhardt M, Bertz H, Afting M, et al.** High- versus standard-dose filgrastim (rhG-CSF) for mobilization of peripheral-blood progenitor cells from allogeneic donors and CD34+ immunoselection. J Clin Oncol 1999; 17: 2160–2172.
26. **Kröger N, Renges H, Sonnenberg S, et al.** Stem ell mobilization with 16 µg/kg vs. 10 µg/kg of G-CSF for allogeneic transplantation in healthy donors. Bone Marrow Transplant 2002; 29: 727–730.
27. **Russell N, Gratwohl A, Schmitz N.** The place of blood stem cells in allogeneic transplantation. Br J Haematol 1996; 93: 747–753.
28. **Stroncek DF, Clay ME, Petzoldt ML, et al.** Treatment of normal individuals with granulocyte-colony-stimulating factor: donor experiences and the effects on peripheral blood CD34+ cell counts and on the collection of peripheral blood stem cells. Transfusion 1996; 36: 601–610.
29. **Martínez C, Urbano-Ispizua A, Marín P, et al.** Efficacy and toxicity of a high dose G-CSF schedule for peripheral blood progenitor cell mobilization in healthy donors. Bone Marrow Transplant 1999; 24: 1273–1278.
30. **Haas M, Kerst JM, Schoot E, et al.** Granulocyte colony-stimulating factor administration to healthy volunteers: analysis of the immediate activating effects on circulating neutrophils. Blood 1994; 84: 3885–3894.
31. **Stute N, Santana VM, Rodman JH, et al.** Pharmacokinetics of subcutaneous recombinant human granulocyte colony– stimulating factor in children. Blood 1992; 79: 2849–2854.
32. **Watts MJ, Addison I, Ings SJ et, al.** Optimal timing for collection of PBSC after glycosylated G-CSF administration. Bone Marrow Transplant 1998; 21: 365–368.
33. **Faulkner LB, Tucci F, Tamburini A, et al.** G-CSF serum pharmacokinetics during peripheral blood progenitor cell mobilization: neutrophil count-adjusted dosage might potentially improve mobilization and be more cost-effective. Bone Marrow Transplant 1998; 21: 1091–1095.
34. **Kröger N, Renges H, Krüger W, et al.** A randomized comparison of once versus twice daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation. Br J Haematol 2000; 111: 761–765.
35. **Arbona C, Prosper F, Benet I, et al.** Comparison between once a day vs. twice a day G-CSF for mobilization of peripheral blood progenitor cells in normal donors for allogeneic PBSC transplantation. Bone Marrow Transplant 1998; 22: 39–45.

MUDr. Daniel Lysák
Hematologicko-onkologické oddělení
Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň

Dodáno redakci: 14. 5. 2007
Přijato: 20. 7. 2007