

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-3-280-284>

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2024-17-3-280-284>

Расчет и коррекция дозы цитостатических препаратов в режимах кондиционирования перед аллотГСК у пациентов с избытком массы тела или ее дефицитом

Calculation and Adjustment of Cytostatic Drug Doses for Conditioning Regimens Prior to Allo-HSCT in Over- and Underweight Patients

Е.Ю. Карпенко^{ORCID}, М.Ю. Дроков^{ORCID}

E.Yu. Karpenko^{ORCID}, M.Yu. Drovkov^{ORCID}

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

National Research Center for Hematology,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

В России, как и во всем мире, за последние 20 лет наблюдается существенный рост числа людей с избыточной массой тела. По данным разных авторов, распространенность ожирения и избыточной массы тела среди взрослого населения составляет 20,5–54,0 %. Среди мужчин распространенность ожирения увеличилась с 10,8 % в 1993 г. до 27,9 % в 2017 г., а среди женщин — с 26,4 до 31,8 % соответственно. Фармакокинетика лекарственных препаратов, включая цитостатические агенты, у пациентов с избытком и нормальной массой тела отличается. Это обусловлено как изменением почечного/печеночного клиренса, так и увеличением объема распределения липофильных препаратов с повышенным их связыванием с белками. Все эти факторы создают определенные трудности в корректном расчете дозы лекарственных препаратов у пациентов с ожирением. Данный вопрос у этой категории пациентов приобретает особую актуальность при проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, когда в режимах предтрансплантационного кондиционирования препараты используются в сублетальных дозах. В настоящем обзоре предпринята попытка рассмотреть современные подходы к расчету дозы лекарственных препаратов, используемых в режимах предтрансплантационного кондиционирования у пациентов с избытком массы тела или ее дефицитом.

In Russia, like in the rest of the world, the number of overweight people has been growing for the last 20 years. According to different studies, obesity and overweight incidence among adults is 20.5–54.0 %. Obesity incidence increased from 10.8 % in 1993 to 27.9 % in 2017 in men and from 26.4 to 31.8 % in women, respectively. Pharmacokinetics of drugs including cytostatic agents, differs in obese vs. normal-weight patients. This is accounted for by renal/hepatic clearance changes as well as by increased distribution of lipophilic drugs with their enhanced protein-binding ability. All these factors create a challenge for a correct calculation of drug doses for obese patients. This issue becomes particularly acute when such patients undergo allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with preconditioning regimens using sublethal drug doses. This paper attempts to review current approaches to drug dose calculation to be used in preconditioning regimens for over- and underweight patients.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллотГСК, режимы кондиционирования, ожирение, дефицит массы тела.

KEYWORDS: allo-HSCT, conditioning regimens, obesity, underweight.

Получено: 16 января 2024 г.

Received: January 16, 2024

Принято в печать: 29 мая 2024 г.

Accepted: May 29, 2024

Для переписки: Елена Юрьевна Карпенко, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; e-mail: karpenko.elena@inbox.ru

Для цитирования: Карпенко Е.Ю., Дроков М.Ю. Расчет и коррекция дозы цитостатических препаратов в режимах кондиционирования перед аллоТГСК у пациентов с избытком массы тела или ее дефицитом. Клиническая онкогематология. 2024;17(3):280–4. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-280-284.

For correspondence: Elena Yurevna Karpenko, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; e-mail: karpenko.elena@inbox.ru

For citation: Karpenko E.Yu., Drovok M.Yu. Calculation and Adjustment of Cytostatic Drug Doses for Conditioning Regimens Prior to Allo-HSCT in Over- and Underweight Patients. Clinical oncohematology. 2024;17(3):280–4. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-3-280-284. (In Russ).

ВВЕДЕНИЕ

В России, как и во всем мире, за последние 20 лет наблюдается существенный рост числа людей с избыточной массой тела. По данным разных авторов, распространенность ожирения и избыточной массы тела среди взрослого населения составляет 20,5–54,0 %. Среди мужчин распространенность ожирения увеличилась с 10,8 % в 1993 г. до 27,9 % в 2017 г., а среди женщин — с 26,4 до 31,8 % соответственно [1]. У пациентов с опухолевыми заболеваниями ожирение чаще связано с общей и специфической смертностью. Это обусловлено наличием сопутствующих сердечно-сосудистых проблем, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, а также сахарного диабета, что в значительной степени влияет на осложнения во время противоопухолевой терапии и способствует росту летальности. Фармакокинетика лекарственных препаратов, включая цитостатические средства, отличается у пациентов с избыточной и нормальной массой тела. Это обусловлено как изменением почечного/печеночного клиренса, так и увеличением объема распределения липофильных препаратов с повышенным их связыванием с белками [2, 3]. Все эти факторы создают определенные трудности в корректном расчете дозы препаратов у пациентов с ожирением.

Пациенты с дефицитом массы тела также требуют особого внимания. Низкомикробная диета (low-bacterial diet) [4], которая в настоящее время рекомендуется пациентам в период интенсивных циклов противоопухолевой терапии, в значительной степени ограничивает рацион питания, приводит к дефициту макро- и микронутриентов и, как следствие, к потере массы тела. Следует отметить, что доказательная база эффективности такой диеты весьма сомнительна. В последние годы появляется все больше данных о том, что риск инфицирования у пациентов с полноценным рационом питания и пациентов, придерживающихся нейтропенической, т. е. низкомикробной, диеты, одинаков. При этом преимущества полноценного питания очевидны [4, 5].

Выраженный эметогенный эффект некоторых цитостатических препаратов также приводит к снижению аппетита либо полному его отсутствию и, как следствие, к потере массы тела, что может отражаться на переносимости противоопухолевой терапии в целом.

При проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) дозы препаратов в режимах предтрансплантационного кондиционирования часто близки к летальным или

являются таковыми. По этой причине некорректный расчет, а именно избыточная или недостаточная доза препаратов в режиме кондиционирования, может существенно повлиять как на непосредственные, так и отдаленные результаты лечения после аллоТГСК. Например, при недостаточной дозе бусульфана чаще отмечается развитие рецидивов заболевания, а также реакции «трансплантат против хозяина». При избыточной дозе препарата повышается риск развития веноокклюзионной болезни печени (синдрома синусоидальной обструкции) [6–8].

РАСЧЕТ И КОРРЕКЦИЯ ДОЗЫ ПРЕПАРАТОВ В РЕЖИМАХ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПЕРЕД аллоТГСК

Для стандартного расчета дозы цитостатических препаратов в режимах кондиционирования перед аллоТГСК принято либо использовать площадь поверхности тела (ППТ), либо рассчитывать дозу в миллиграммах на килограмм, исходя из фактической массы тела пациента.

Корректный расчет ППТ проводят по известной формуле Дюбуа и ее модификации или по формуле Мостеллера [9].

Коррекция дозы препаратов в режимах кондиционирования перед аллоТГСК у пациентов с нормальной массой тела или ее дефицитом обычно не вызывает трудностей. В то же время у пациентов с избыточной массой тела часто возникают сложности.

Из-за опасений передозировки цитостатических препаратов во многих центрах как в России, так и за рубежом придерживаются практики расчета доз на так называемую идеальную массу тела (иМТ) либо используют показатель скорректированной иМТ или ограничивают ППТ до 2 м². Однако в ряде клинических исследований было показано, что такие способы коррекции приводят к снижению эффективной терапевтической дозы цитостатических препаратов и закономерно влекут за собой ухудшение результатов лечения [10–12].

В 2014 г. эксперты Американского общества клинической онкологии (ASCO), основываясь на совокупных данных актуальных клинических исследований, опубликовали рекомендации по расчету и коррекции доз цитостатических агентов в режимах кондиционирования перед аллоТГСК. Дозы большинства препаратов рекомендуется рассчитывать, исходя из актуальной массы тела пациента. Однако для таких средств, как этопозид и бусульфан, в режимах, когда расчет выполняется на килограмм массы тела, эксперты рекомен-

Таблица 1. Основные понятия (термины), используемые при расчете дозы цитостатических препаратов

Понятие (термин)	Сокращение	Значение (метод расчета)
Индекс массы тела / Body mass index	ИМТ (BMI)	Величина, отражающая соотношение массы тела и роста человека ИМТ = Масса тела (кг) / Рост (м ²)
Площадь поверхности тела / Body surface area	ППТ (BSA)	Измеренная или рассчитанная поверхность человеческого тела Формула Дюбуа и ее модификация: ППТ (м ²) = Масса тела (кг) ^{0,425} × Рост (см) ^{0,725} / 139,2
Идеальная масса тела / Ideal body weight	иМТ (IBW)	Значение массы тела пациента, которое должно быть при условии нормального соотношении безжировой и жировой масс. Мужчины: иМТ (кг) = 50 + 0,9 × [Рост (см) – 152] Женщины: иМТ (кг) = 45,5 + 0,9 × [Рост (см) – 152]
Реальная масса тела / Total body weight	рМТ (TBW)	Актуальная масса тела пациента, определяемая при взвешивании, кг
Сухая масса тела / Lean body weight	сухМТ (LBW)	Значение массы тела пациента за вычетом массы жировой ткани, кг Расчет по формуле Бура: Мужчины: сухМТ (кг) = [0,407 × Масса тела (кг)] + [0,267 × Рост (см)] – 19,2 Женщины: сухМТ (кг) = [0,252 × Масса тела (кг)] + [0,473 × Рост (см)] – 48,3
Скорректированная масса тела 25 / Adjusted body weight 25	сМТ25 (ABW25)	Рассчитанная по формуле иМТ пациента, скорректированная на 25 % от разницы избытка/недостатка массы тела сМТ25 (кг) = иМТ + 0,25 × (рМТ – иМТ)
Скорректированная масса тела 40 / Adjusted body weight 40	сМТ40 (ABW40)	Рассчитанная по формуле иМТ пациента, скорректированная на 40 % от разницы избытка/недостатка массы тела сМТ40(кг) = иМТ + 0,4 × (рМТ – иМТ)
Скорректированная масса тела 50 / Adjusted body weight 50	сМТ50 (ABW50)	Рассчитанная по формуле иМТ пациента, скорректированная на 50 % от разницы избытка/недостатка массы тела сМТ50 (кг) = иМТ + 0,5 × (рМТ – иМТ)

дуют использовать формулу сМТ25, т. е. скорректированной на 25 % массы тела (табл. 1) [13, 14].

Расчет по формуле сМТ25, согласно рекомендациям ASCO, необходимо проводить у всех пациентов независимо от массы тела. Следует учитывать, что у пациентов с дефицитом массы тела при использовании данной формулы доза цитостатических препаратов будет выше, чем при подсчете на актуальную массу тела. Обосновывая свою логику, эксперты ASCO ссылаются на данные одного клинического исследования, целью которого была попытка оценить влияние массы тела пациента на риск рецидивной смертности [12]. Дозы бусульфана в режиме предтрансплантационного кондиционирования были рассчитаны на реальную массу тела у всех пациентов независимо от избытка или дефицита массы тела. Таким образом, пациенты с избыточной массой тела получали препарат в дозе, превышающей рассчитанную по иМТ, а пациенты с нормальной массой тела — в дозах, близких к рассчитанной по иМТ. У больных с дефицитом массы тела доза бусульфана оказалась ниже, чем при расчете по иМТ. После оценки результатов в каждой из трех групп оказалось, что ни в одной из них не было различий в частоте развития посттрансплантационных осложнений. Однако риск рецидивов заболевания был достоверно выше в группе с индексом массы тела менее 85 % от иМТ, т. е. у пациентов с дефицитом массы тела. Данный факт может косвенно указывать на то, что целевые дозы цитостатических препаратов не были достигнуты [12–18].

Таким образом, вопрос о коррекции дозы бусульфана в режимах кондиционирования до настоящего времени остается дискуссионным. Наш центр придерживается позиции, что целесообразно корректировать дозу бусульфана независимо от дефицита или избытка массы тела по формуле сМТ25 (см. табл. 1).

Анализ имеющихся к настоящему времени публикаций и результатов клинических исследований показы-

вает, что в мировых центрах, занимающихся аллотГСК, подходы к коррекции дозы бусульфана по-прежнему различаются у пациентов как с ожирением, так и с нормальной массой тела. В 2019 г. рабочей группой Европейского общества по трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток крови (EBMT) по изучению осложнений после трансплантации были опубликованы результаты анализа анонимного опроса, в котором приняли участие 109 центров, занимающихся аллотГСК. Цель опроса заключалась в изучении особенностей дозирования бусульфана в режимах кондиционирования перед аллотГСК [19].

Анализ данных опроса показал заметную неоднородность современной практики применения бусульфана в режимах кондиционирования по таким показателям, как способ введения препарата, число введений в сутки, фармакокинетические параметры и коррекция доз у пациентов с ожирением. В частности, коррекция дозы бусульфана у больных с ожирением проводится в примерно 75 % центров. При этом способы корректировки дозы различались, но наиболее часто использовалась формула сМТ25 [19].

Следует отметить, что в последние годы зарубежными коллегами активно используется в/в форма бусульфана, что, несомненно, более удобно как для пациентов, так и для медицинского персонала. Выгодное отличие в/в формы препарата заключается в простоте введения, отсутствии проблем, связанных с раздражением желудочно-кишечного тракта при приеме внутрь, в более точном дозировании, позволяющем избежать вариабельной абсорбции из кишечника и, следовательно, изменяющейся биодоступности, а также первичного метаболизма в печени [20, 21].

Кроме того, в последних исследованиях показано, что в/в введение бусульфана 1 раз в сутки не имеет различий в отдаленных результатах лечения по сравнению с 4-кратным суточным введением, что

Таблица 2. Расчет и коррекция дозы препаратов, используемых в режимах кондиционирования перед аллотГСК у пациентов с избытком массы тела или ее дефицитом

Препарат	Режим кондиционирования перед аллотГСК	Показатель, используемый в расчетах дозы препаратов	
		рМТ превышает иМТ < 120 %	рМТ превышает иМТ ≥ 120 %
АТГ (лошадиный)	Все режимы*		рМТ
АТГ (кроличий)	Все режимы*		рМТ
Бусульфан	Все режимы*		сМТ25
Карбоплатин	Все режимы*		рМТ
Кармустин	Все режимы*	рМТ	сМТ25
Клофарабин	Все режимы*		рМТ
Мелфалан	Все режимы*		рМТ
Тиотепа	Все режимы*	рМТ	сМТ40
Флударабин	Все режимы*		рМТ
Циклофосфамид	В режимах кондиционирования на основе циклофосфамида, применяемого в курсовой дозе 200 мг/кг	Из рМТ и иМТ выбирают наименьшую	Из рМТ и иМТ выбирают наименьшую
	В режимах кондиционирования на основе циклофосфамида, применяемого в курсовой дозе 120 мг/кг	Из рМТ и иМТ выбирают наименьшую	сМТ25
Цитарабин	Все режимы*	рМТ	
Этопозид	Все режимы*	При расчете на 1 кг массы тела (доза в мг/кг) используется сМТ25. При расчете дозы с использованием ППТ (доза в мг/м ²) используется рМТ	

аллотГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; АТГ — антилимфоцитарный глобулин; иМТ — идеальная масса тела; ППТ — площадь поверхности тела; рМТ — реальная масса тела; сМТ25/40 — скорректированная масса тела пациента на 25/40 % от разницы избытка/недостатка массы тела.

* Расчет и коррекция дозы препаратов проводятся по указанным в таблице показателям для любых режимов (миелоаблативных, немиелоаблативных, т. е. пониженной интенсивности) кондиционирования, применяемых при аллотГСК.

также является несомненным преимуществом [20, 21]. Однако на территории РФ данная лекарственная форма была зарегистрирована не так давно и пока еще используется только в педиатрической практике.

Кроме того, в мире набирает популярность терапевтический лекарственный мониторинг. Данная опция позволяет отслеживать в динамике достижение терапевтической дозы бусульфана у каждого пациента и корректировать ее в зависимости от определяемой площади под фармакокинетической кривой (AUC). В некоторых проспективных рандомизированных клинических исследованиях фармакокинетически контролируемое дозирование бусульфана привело к снижению риска развития рецидивов и летальных исходов, связанного с лечением, а также к лучшей общей и бессобытийной выживаемости по сравнению с введением препаратов в фиксированной дозе [13, 15, 18].

Однако ввиду малочисленности таких исследований, а также отсутствия стандартизованных подходов эксперты до настоящего времени не пришли к единому мнению о необходимости использования метода терапевтического лекарственного мониторинга в отношении коррекции дозы бусульфана у всех пациентов. Исследователи видят целесообразность этого метода лекарственного мониторинга только у детей или при применении цитостатических препаратов в высоких дозах [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с избытком массы тела мы придерживаемся тактики расчета дозы цитостатических пре-

паратов в режимах предтрансплантационного кондиционирования на реальную массу тела пациента, а при коррекции дозы бусульфана расчет проводим по формуле сМТ25 (см. табл. 1).

В табл. 2 представлены обобщенные рекомендации по коррекции дозы препаратов при проведении предтрансплантационного кондиционирования.

УВЕДОМЛЕНИЯ/ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. The authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: М.Ю. Дроков.

Сбор и обработка данных: Е.Ю. Карпенко.

Предоставление материалов исследования: Е.Ю. Карпенко.

Анализ и интерпретация данных: Е.Ю. Карпенко.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Conception and design: M.Yu. Drovok.

Data collection and processing: E.Yu. Karpenko.

Research materials provision: E.Yu. Karpenko.

Data analysis and interpretation: E.Yu. Karpenko.

Manuscript writing: all authors.

Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. Не требуется.

CONSENT FOR PUBLICATION. Not required.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

М.Ю. Дроков — <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Е.Ю. Карпенко — <https://orcid.org/0000-0003-3529-5964>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). Ожирение и метаболизм 2022;19(1):96–105. doi: 10.14341/omet12809. [Alferova V.I., Mustafina S.V. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). Obesity and metabolism. 2022;19(1):96–105. doi: 10.14341/omet12809. (In Russ)]
- Krenitsky J. Adjusted body weight, pro: evidence to support the use of adjusted body weight in calculating calorie requirements. Nutr Clin Pract. 2005;20(4):468–73. doi: 10.1177/0115426505020004468.
- Gibbs JP, Gooley T, Corneau B, et al. The impact of obesity and disease on busulfan oral clearance in adults. Blood. 1999;93(12):4436–40.
- Matteucci S, De Pasquale G, Pastore M, et al. Low-bacterial diet in cancer patients: a systematic review. Nutrients. 2023;15(14):3171. doi: 10.3390/nu15143171.
- Toenges R, Greinix H, Lawitschka A, et al. Current practice in nutrition after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – Results from a survey among hematopoietic stem cell transplant centers. Clin Nutr. 2021 40(4):1571–7. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.030.
- Perkins JB, Kim J, Anasetti C, et al. Maximally tolerated busulfan systemic exposure in combination with fludarabine as conditioning before allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(7):1099–107. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.12.584.
- Ljungman P, Hassan M, Bekassy A, et al. High busulfan concentrations are associated with increased transplant-related mortality in allogeneic bone marrow transplant patients. Bone Marrow Transplant. 1997;20:909–13. doi: 10.1038/sj.bmt.1700994.
- Salvaris R, Salman S, O'Halloran S, et al. Evaluating the efficacy, toxicity and pharmacokinetic profile of oral busulfan in allogeneic stem cell transplant patients. Blood Cell Ther. 2022;5(2):61–8. doi: 10.31547/bct-2021-019.
- Verbraecken J, van de Heyning P, De Backer W, Van Gaal L. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. Metabolism. 2006;55(4):515–24. doi: 10.1016/j.metabol.2005.11.004.
- Huang H, Liu Q, Zhang X, et al. External evaluation of population pharmacokinetic models of busulfan in chinese adult hematopoietic stem cell transplantation recipients. Front Pharmacol. 2022;13:835037. doi: 10.3389/fphar.2022.835037.
- Slattery JT, Sanders JE, Buckner CD, et al. Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics. Bone Marrow Transplant 1995;16(1):31–42.
- Le Blanc K, Ringden O, Remberger M. A low body mass index is correlated with poor survival after allogeneic stem cell transplantation. Haematologica. 2003;88(9):1044–52.
- Palmer J, McCune JS, Perales MA, et al. Personalizing Busulfan-Based Conditioning: Considerations from the American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines Committee. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(11):1915–25. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.07.013.
- Bubalo J, Carpenter PA, Majhail N, et al. Conditioning chemotherapy dose adjustment in obese patients: a review and position statement by the American Society for Blood and Marrow Transplantation practice guideline committee. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(5):600–16. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.01.019.
- Andersson BS, de Lima MJ, Saliba RM, et al. Pharmacokinetic dose guidance of IV busulfan with fludarabine with allogeneic stem cell transplantation improves progression free survival in patients with AML and MDS; results of a randomized phase III study. Blood. 2011;118(21):892. doi: 10.1182/blood.V118.21.892.892.
- Griffin SP, Wheeler SE, Wiggins LE, et al. Pharmacokinetic and clinical outcomes when ideal body weight is used to dose busulfan in obese hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2019;54(2):218–25. doi: 10.1038/s41409-018-0240-3.
- Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B, et al. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1995;15(3):461–8.
- Klyuchnikov E, Langebrake C, Badbaran A, et al. Individualized busulfan dosing improves outcomes compared to fixed-dose administration in pre-transplant minimal residual disease-positive acute myeloid leukemia patients with intermediate-risk undergoing allogeneic stem cell transplantation in CR. Eur J Haematol. 2023;110(2):188–97. doi: 10.1111/ejh.13893.
- Ruutu T, van der Werf S, van Biezen A, et al. Use of busulfan in conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults: a survey by the Transplant Complications Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2019;54(12):2013–9. doi: 10.1038/s41409-019-0579-0.
- Clemmons AB, Evans S, DeRemer DL, Awan FT. Busulfan dosing (Q6 or Q24) with adjusted or actual body weight, does it matter? J Oncol Pharm Pract. 2015;21(6):425–32. doi: 10.1177/1078155214541571.
- Wang Y, Kato K, Le Gallo C, et al. Dosing algorithm revisit for busulfan following IV infusion. Cancer Chemother Pharmacol. 2015;75(3):505–12. doi: 10.1007/s00280-014-2660-0.