



Adaptation des doses de médicament des conditionnements de greffe de cellules souches hématopoïétiques dans des populations avec comorbidité : obésité, maladie rénale chronique ou hépatopathie : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Nicolas Simon^{1,2}, Valérie Coiteux³, Bénédicte Bruno⁴, Sophie Taque⁵, Amandine Charbonnier⁶, Laetitia Souchet⁷, Laure Vincent⁸, Ibrahim Yakoub-Agha⁹, Yves Chalandon¹⁰

Reçu le 26 juin 2017
Accepté le 23 juillet 2017
Disponible sur internet le :
23 novembre 2017

1. Université de Lille, EA 7365, GRITA, groupe de recherche sur les formes injectables et les technologies associées, 59000 Lille, France
2. CHU de Lille, institut de pharmacie, 59000 Lille, France
3. CHU de Lille, service des maladies du sang, 59000 Lille, France
4. CHU de Lille, service d'hématologie pédiatrique, 59000 Lille, France
5. CHU Anne de Bretagne, service d'hémo-oncologie pédiatrique, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes cedex 9, France
6. CHU, service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire, 80054 Amiens cedex 1, France
7. Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service d'hématologie clinique, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
8. CHU, département d'hématologie clinique, 191, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier, France
9. CHU de Lille, LIRIC Inserm U995, université de Lille 2, 59000 Lille, France
10. Hôpitaux universitaires de Genève et faculté de médecine université de Genève, service d'hématologie, 4, rue Gabrielle-Perret-Gentil, 1205 Genève, Suisse

Correspondance :

Ibrahim Yakoub-Agha, Maladies du sang, unité d'allo-CSH, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France
Ibrahim.YAKOUBAGHA@CHRU-LILLE.FR

Mots clés

Allogreffe de cellules
souches hématopoïétiques
Comorbidité
Maladie rénale chronique
Obésité
Hépatopathie

Résumé

Dans une démarche qui vise à uniformiser les procédures d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la Société francophone de greffe de moelle et thérapie cellulaire (SFGM-TC) a organisé les 7^e Ateliers d'harmonisation des pratiques en allogreffe en Septembre 2016. Le but de l'atelier sur l'adaptation des doses de médicament des conditionnements était de donner les recommandations pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques dans des populations avec les comorbidités suivantes : obésité, maladie rénale chronique ou hépatopathie.

Keywords

Allogeneic stem cell transplantation
Chronic kidney disease
Comorbidity
Hepatopathy
Obesity

Summary

Dose adaptation of the drugs used for hematopoietic stem-cell transplantation in patients with comorbidity: Obesity, chronic renal disease or hepatopathy: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

In September 2016 in Lille, France, the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) organized the 7th Allogeneic Stem Cell Transplantation Clinical Practices Harmonization Workshop Series. Our work group focused on chemotherapy drug dose adaptation for hematopoietic stem cell transplantation patients presenting a comorbidity. The purpose of this workshop was to provide recommendations on chemotherapy drug dose adaptation for patient populations receiving hematopoietic stem cell transplantation who also had the following comorbidities: obesity, chronic kidney disease and hepatopathy.

Question posée

La question de la juste dose de chimiothérapie se pose régulièrement lors de la prescription du conditionnement pour la greffe où la dose-intensité est souvent maximale et l'objectif thérapeutique décisif pour la survie des patients. Cette question est d'autant plus cruciale lorsque les patients ont des comorbidités telles qu'une maladie rénale chronique, une hépatopathie, un surpoids ou une obésité. Ceci peut conduire les praticiens à modifier les doses de médicaments de manière empirique. Les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre des recommandations de niveaux I et II. Elles sont fondées sur des études rétrospectives, des cas rapportés et manquent de données pharmacocinétiques. Dans l'objectif d'harmoniser les pratiques, la Société francophone de greffe de moelle osseuse et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) émet ses propres recommandations. Cet article propose des ajustements de dose selon les comorbidités présentées par les patients.

État actuel de la question**Pharmacocinétique des principes actifs utilisés**

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques de ces principes actifs sont reportées dans le [tableau 1](#).

Moyens disponibles

Plusieurs référentiels sont utilisés pour adapter les doses de médicaments, dont les résumés des caractéristiques du produit (RCP) pour chaque médicament et certains sites internet (ex : site GPR, [<http://sitegpr.com/fr/>]). De plus, depuis 2014, l'*American Society for Blood and Marrow Transplantation* (ASBMT) a publié des recommandations de prescription des protocoles de conditionnement de greffe pour les situations particulières [1-3].

Enquête sur les pratiques des centres de la SFGM-TC

L'enquête a été réalisée entre mi-juillet et mi-août 2016. Dix-huit centres sur 33 ont répondu. Les centres soignent des adultes

(61 %), des enfants (22 %) ou les deux (17 %). La majorité déclare adapter les doses de médicaments (environ 94 %). La plupart utilise plusieurs référentiels (médiane : 2, maximum 5). Le site GPR, les RCP des médicaments, les référentiels de l'ASBMT sont les plus cités. Pour les patients adultes avec comorbidités, l'adaptation des doses est réalisée respectivement dans 85 %, 80 %, 70 % et 50 % des centres pour le busulfan, le melphalan, le cyclophosphamide et la fludarabine. Les pratiques d'adaptation sont hétérogènes pour les patients insuffisants rénaux ou hépatiques, mais surtout pour les patients en surpoids ou obèses.

Pour les enfants, tous les centres ont déclaré adapter les doses de busulfan en fonction du poids, conformément aux recommandations du RCP. Les doses du cyclophosphamide, de l'étoposide et du melphalan sont adaptées par 45 % des centres. Dans cette situation, les pratiques d'adaptation sont également hétérogènes. Enfin, un focus a été réalisé sur le busulfan dans le cadre de ce questionnaire. Quasiment tous les centres ont recours à la forme injectable, mais prescrivent une ou quatre administrations quotidiennes. Le suivi pharmacocinétique n'est réalisé que par peu de centres pour les centres traitant des adultes, contrairement aux centres traitant les enfants.

L'hétérogénéité des pratiques a été clairement mise en évidence au travers de cette enquête. Une étude récente européenne avait des résultats similaires concernant l'adaptation de dose chez le patient obèse [4].

Méthodologie

Une revue de la littérature a été réalisée (indexation Pubmed). Ces données ont été associées aux avis d'experts ainsi qu'aux RCP et aux données du site GPR.

Recommandations**Surpoids-obésité**

La prescription de médicaments anticancéreux chez le patient obèse a été le sujet de précédentes recommandations de

TABLEAU I

Principales caractéristiques pharmacocinétiques de médicaments utilisés dans les protocoles de conditionnement de greffe

Principe actif	Distribution	Métabolisme	Élimination	Réf.
Alemtuzumab	Principalement dans les compartiments extracellulaire et plasmatique	Par le système réticulohistiocytaire	Selon le schéma thérapeutique	[21]
Busulfan	Fixation protéique $\cong$ 10 %	Majoritaire par fixation au glutathion	5 à 10 % sont éliminés sous forme inchangée par voie urinaire Demi-vie d'élimination = 2 à 3 h	[17,22]
Cyclophosphamide	Fixation protéique $\cong$ 14 % pour le cyclophosphamide et 55 % pour son métabolite actif	Prodrogue activée par biotransformation en <i>carboxy-ethyl phoramid mustard</i> par notamment le cytochrome P450 2B6	Majoritairement dans les urines sous forme de métabolites (5 à 20 % sous forme inchangée) Demi-vie d'élimination = 6 à 10 h (réduite chez l'enfant : 1 à 6 h)	[23]
Fludarabine	Prodrogue disparaissant très rapidement du compartiment plasmatique	Prodrogue activée par métabolisme intracellulaire par la déoxycytidine kinase	2-F-ara-ATP (métabolite actif) éliminé majoritairement dans les urines (40–60 %) Demi-vie d'élimination terminale = 10 à 30 h	[21]
Étoposide	Bonne distribution. Forte liaison aux protéines plasmatiques (94 %)	Minoritaire (< 10 % de la dose)	Demi-vie d'élimination terminale = 6,4 h sous forme inchangée dans les urines (30–50 %)	[21]
Melphalan	Liaison aux protéines plasmatiques modérées (30–50 %)	Très faible métabolisme (< 5 %) mais dégradation spontanée par hydrolyse en milieu aqueux	Majoritairement urinaire (30 % sous forme inchangée) Demi-vie d'élimination = 90 min	[21,24,25]
Rituximab	Très variable en fonction de la charge tumorale	Par le système réticulohistiocytaire	Élimination médiane : 22 à 32 jours selon la dose et le schéma thérapeutique	[21]
Thiotépa	Faible liaison aux protéines plasmatiques	Biotransformation hépatique par le cytochrome P450 2B6 et 3A4 en triéthylènéphosphoramide (TEPA, métabolite actif)	Élimination des métabolites urinaire Demi-vie du thiotépa en 120 min et en TEPA en 8 h	[21,26,27]

l'*American Society of Clinical Oncology*. Elles recommandent que le patient obèse soit traité par la dose calculée avec ses paramètres morphologiques réels, le risque en cas de plafonnement étant de sous-doser les patients [5]. Ces recommandations ne portaient ni sur les leucémies ni sur les conditionnements de greffes et ont été complétées en 2014 par celles de l'ASBMT [1]. Les différents paramètres morphométriques utilisables sont reportés dans le [tableau II](#).

Les différents stades de surpoids/obésité sont :

- surpoids : IMC > 25 kg/m² ;
- obésité : IMC > 30 kg/m² ;
- obésité morbide : IMC > 40 kg/m² ;

Pour le patient de moins de 14 ans, il faut se référer à la définition de l'obésité élaborée par l'*International obesity task force* (IOTF). Les seuils définissant le surpoids et l'obésité sont constitués par les percentiles IOTF-25 et IOTF-30, qui aboutissent respectivement aux valeurs de 25 et 30 kg/m² à 18 ans [6]. Ces

courbes de corpulence basées sur l'IMC sont disponibles sur internet : http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/IMC/courbes_enfants.pdf.

Les recommandations d'adaptation de dose en fonction du poids sont décrites dans le [tableau III](#).

Ces recommandations s'appliquent pour les patients de plus de 14 ans à partir d'un IMC > 25 kg/m² et pour les patients de moins de 14 ans à partir d'un IMC > IOTF-25.

Maladie rénale chronique

Plusieurs référentiels peuvent être utilisés, tels que le RCP de chaque médicament ou le site GPR (<http://sitegpr.com/fr/>). Selon les données publiées, il apparaît qu'aucune des

TABLEAU II

Formules utilisées chez l'adulte pour le calcul des paramètres morphométriques, adapté de Shem-Tov et al. [12]

Paramètre (unité ; paramètre)	Formule
IMC (kg/m ² ; BMI)	IMC = PCT/taille ²
SC (m ² ; BSA)	SC = 0,007184 × poids (kg) ^{0,425} × taille (cm) ^{0,725}
PCT (kg ; TBW)	Poids corporel total
PCI (kg ; IBW)	Homme = 50 + 0,91 × [taille (cm) - 152] Femme = 45 + 0,91 × [taille (cm) - 152]
PCIA (kg ; AIBW)	PCIA ₂₅ = PCI + 0,25 × (PCT - PCI) PCIA ₄₀ = PCI + 0,40 × (PCT - PCI)

Chaque paramètre est cité avec sa correspondance anglo-saxonne. IMC : indice de masse corporelle (BMI : Body Mass Index) ; SC : surface corporelle (BSA : Body Surface Area) ; PCT : poids corporel total (TBW : Total Body Weight) ; PCI : Poids Corporel Idéal (IBW : Ideal Body Weight) ; PCIA : Poids Corporel Idéal Ajusté (AIBW : Adjusted Ideal Body Weight).

différentes formules ne soit reconnue supérieure pour l'évaluation de la fonction rénale [7]. Cependant, selon le site GPR, il est préférable d'utiliser les formules *abbreviated modification of diet in renal disease formula* (aMDRD) [8] ou *chronic kidney disease - epidemiology collaboration* (CKD-EPI) [9]. En pédiatrie, la formule de Schwartz est utilisée en référence [10] dans sa version actualisée [11].

Les différents stades de la maladie rénale chronique sont :

- stade I : ≥ 90 mL/min ;
- stade II : $60 \leq \text{DFG} < 90$ mL/min ;
- stade IIIa : $45 \leq \text{DFG} < 60$ mL/min ;
- stade IIIb : $30 \leq \text{DFG} < 45$ mL/min ;
- stade IV : $15 \leq \text{DFG} < 30$ mL/min ;
- stade V : $\text{DFG} < 15$ mL/min.

Les recommandations d'adaptation de dose en fonction de l'atteinte rénale sont décrites dans le [tableau IV](#).

Les réductions de doses doivent être considérées pour un débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min.

Hépatopathie

Le bilan hépatique prégreffe recommandé de première intention est :

- transaminases, LDH, phosphatases alcalines, gammaglutamyl transférase, bilirubine, albumine, temps de prothrombine (TP) ;
- ferritine.

En cas de cytolysse ($2,5 \times$ la normale) ou de cholestase ($5 \times$ la normale) ou d'hyperbilirubinémie, le bilan étiologique doit comporter une enquête médicamenteuse, un bilan viral (incluant l'hépatite E) et éventuellement par un bilan morphologique, un fibroscanner et/ou une biopsie hépatique après avis d'un hépatologue.

Les traitements hépatotoxiques des conditionnements de greffe sont :

- cyclophosphamide ;
- melphalan ;
- busulfan ;
- carmustine ;
- thiotépa ;
- irradiation corporelle totale.

En cas de cirrhose de stade Child-Pugh B ou C ou d'insuffisance hépatocellulaire (TP et albumine bas), la greffe de CSH est contre-indiquée.

Selon les recommandations sur la prise en charge de la maladie veino-occlusive [12], l'acide ursodésoxycholique est indiqué pour tout adulte recevant un conditionnement myéloablatif à discuter pour les conditionnements atténués et quel que soit le conditionnement chez l'enfant.

En cas d'hépatopathie, les recommandations du groupe de travail pour la prescription du conditionnement de greffe sont :

- réévaluer la prescription des traitements hépatotoxiques (ex : azolés, cotrimoxazole, œstrogénostatifs) [13] ;
- en cas d'hépatite virale B ou C, un traitement antiviral doit être discuté [14] ;
- discuter la prescription de défibrotide en prophylaxie, en cas de maladie hépatique à risque de MVO [12] ;
- préférer un protocole de conditionnement d'intensité réduite ou non myéloablatif après évaluation du rapport bénéfices/risques [2] ;
- préférer un conditionnement avec les médicaments les moins hépatotoxiques (ex : melphalan plutôt que cyclophosphamide/busulfan) [2] ;
- réduire les doses de cyclophosphamide de 10 à 20 % [2] ;
- suivre la pharmacocinétique et/ou réduire la dose du busulfan [2] ;
- pour l'association busulfan/cyclophosphamide, il est recommandé d'administrer le cyclophosphamide en premier [2,15].

TABEAU III

Recommandations sur l'adaptation des doses des médicaments du conditionnement de greffe en fonction du poids

Médicament	Recommandation	Commentaire	Réf.
Busulfan 4 × 0,8 mg/kg/j	Chez le patient > 14 ans, prescription en mg/kg de PCIA ₂₅ Chez le patients de < 14 ans, prescription à partir du poids idéal pour la taille à + 1DS	Réaliser une pharmacocinétique si IMC > 30 kg/m ² ASC cible = 900–1500 µM/min Css = 800–900 ng/mL	[1,6]
Busulfan 1 × 3,2 mg/kg/j	Chez le patient > 14 ans, prescription en mg/kg de PCIA ₂₅ Chez le patients < 14 ans, prescription à partir du poids idéal pour la taille à + 1DS	Réaliser une pharmacocinétique si IMC > 30 kg/m ² ASC cible = 3500–6000 µM/min Css = 800–900 ng/mL	[1,6]
Busulfan (mg/m²)	Pas d'adaptation recommandée	Réaliser une pharmacocinétique si IMC > 30 kg/m ² ASC cible = 3500–6000 µM/min Css = 800–900 ng/mL	[1]
Cyclophosphamide	Chez le patient > 14 ans, prescription en mg/kg de PCIA ₂₅ Chez le patients < 14 ans, prescription à partir du poids idéal pour la taille à + 1DS		[1]
Étoposide (mg/kg)	Chez le patient > 14 ans, prescription en mg/kg de PCIA ₂₅ Chez le patients < 14 ans, prescription à partir du poids idéal pour la taille à + 1DS		[1]
Étoposide (mg/m²)	Pas d'adaptation recommandée		[1]
Thiotépa (mg/kg)	Chez le patient > 14 ans, prescription en mg/kg de PCIA ₄₀ Chez le patients < 14 ans, prescription à partir du poids idéal pour la taille à + 1DS		[1]
Alemtuzumab	Pas d'adaptation recommandée		[1]
Carmustine			
Clofarabine			
Cytarabine			
Fludarabine			
Melphalan			
Thymoglobuline			

ASC : aire sous la courbe ; Css concentration en steady state ; DS : déviation standard.

Un essai de phase III est actuellement en cours (BU/CY vs. CY/BU ; NCT01779882 sur clinicaltrials.gov).

Pour l'association irradiation corporelle totale/cyclophosphamide, il est recommandé de réaliser l'irradiation en premier [2] et de diminuer l'intensité de l'irradiation [16].

Les indications de pharmacocinétique du busulfan

Selon les recommandations de l'ASMBT, la pharmacocinétique n'est pas recommandée dans les greffes à conditionnement atténué [17].

Les recommandations du groupe de travail sont de réaliser le suivi thérapeutique :

- en cas d'utilisation de forme orale (en particulier si dose > 12 mg/kg) [17] ;
- chez l'enfant, impérativement si poids < 9 kg [18] ou dans les indications suivantes lymphohistiocytose, ostéopétrose, déficit immunitaire combiné sévère, maladies de surcharge [17,19] ;
- en cas d'anomalie significative du bilan hépatique (la clairance du busulfan est corrélée au taux d'ALAT) [20] ;
- chez le patient obèse (IMC > 30 kg/m²) ;
- pour les secondes allogreffes ;

TABLEAU IV

Recommandations sur l'adaptation des doses des médicaments du conditionnement de greffe en fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG)

Médicament	Recommandation	Réf.
Cyclophosphamide	Considérer une réduction de dose à partir d'un DFG < 60 mL/min	[3]
Fludarabine	45 < DFG < 60 mL/min : 25 % de la dose à partir d'un DFG < 45 mL/min ou hémodialyse : 50 % de la dose	[3]
Clofarabine	30 < DFG < 60 mL/min : 50 % de la dose < 30 mL/min : utilisation déconseillée Éviter chez le sujet > 60 ans avec un DFG < 60 mL/min	[3]
Thiotépa	30 < DFG < 60 mL/min : 50 % de la dose < 30 mL/min : utilisation déconseillée	[3]
Melphalan	100-140 mg/m ² si DFG < 60 mL/min Pour tout 10 < DFG < 60 mL/min : réduire la dose de 30 % Si hémodialyse : réduction de 50 %	[3,28]
Alemtuzumab	Pas d'adaptation de dose recommandée	[3]
Busulfan		
Thymoglobuline		
Rituximab		

- en cas d'antécédents de traitement par anticorps monoclonaux anti-CD33.

Questions résiduelles

Plusieurs points restent à explorer :

- généralisation du suivi pharmacocinétique du busulfan ;
- validation de la séquence d'administration du protocole cyclophosphamide/busulfan selon les résultats de l'essai de phase III ;
- développement du suivi pharmacocinétique du cyclophosphamide et de la fludarabine ;

- intérêt de l'utilisation des outils pharmacogénomiques ;
- étude de la SFGM-TC évaluant rétrospectivement l'impact de l'adaptation de dose sur le devenir postgreffe des patients obèses.

Déclaration de liens d'intérêts : La SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas, Biosafe, Celgene, Chugai, Jazz Pharmaceuticals, Gentium, Gilead, Janssen, Keocyt, Macopharma, Mallinckrodt Pharmaceuticals, MSD, Mundipharma, OrpheliPharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Sanofi, Spectrum, Takeda, Teva, Therakos, Vifor pharma.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Bubalo J, Carpenter PA, Majhail N, Perales M-A, Marks DI, Shaughnessy P, 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;20:600-16.
- [2] Bodge MN, Culos KA, Haider SN, Scott Thompson M, Savani BN. Preparative regimen dosing for hematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic hepatic impairment: analysis of the literature and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:622-9.
- [3] Bodge MN, Reddy S, Scott Thompson M, Savani BN. Preparative regimen dosing for hematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic kidney disease: analysis of the literature and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:908-19.
- [4] Shem-Tov N, Labopin M, Moukhtari L, Cicero F, Esteve J, Giebel S, et al. Chemotherapy dose adjustment for obese patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a survey on behalf of the acute leukemia working party of the European society for blood and marrow transplantation. *Oncologist* 2015;20:50-5.
- [5] Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patient with cancer: American Society Of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2012;30:1553-61.
- [6] Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Brit Med J* 2000;320:1240-3.
- [7] Hahn T, Yao S, Dunford LM, Thomas J, Lohr J, Arora Pradeep, et al. A comparison of measured creatinine clearance versus calculated glomerular filtration rate for assessment of renal function before autologous and allogeneic BMT. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:574-9.
- [8] Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007;53:766-72.

- [9] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro 3rd AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
- [10] Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann Jr CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259-63.
- [11] Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady B, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
- [12] Société francophone de greffe de moelle et thérapie cellulaire. La maladie veino-occlusive-syndrome d'obstruction sinusoidale. Mise à jour 2014. *Hematologie* 2015;21:35-41.
- [13] Carreras E. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: the liver as a risk factor. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:231-46.
- [14] Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, Pischke S, Hermine O, Locasciulli A, et al. ECIL-5. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). *Lancet Infect Dis* 2016;16:606-17.
- [15] Rezvani AR, McCune JS, Storer BE, Batcheler A, Kida A, Deeg J, et al. Cyclophosphamide followed by intravenous targeted busulfan for allogeneic hematopoietic cell transplantation: pharmacokinetics and clinical outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1033-9.
- [16] McDonald CR. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplant. 40 years on. *Hepatology* 2010;51:1450-60.
- [17] Palmer J, McCune JS, Perales M-A, Marks D, Bubalo J, Mohty M, et al. Personalizing busulfan-based conditioning: considerations from the American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines Committee. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1915-25.
- [18] European Medicine Agency. Busilvex-Summary of product characteristics (serial online, available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000472/WC500052066.pdf).
- [19] European Group for Blood Marrow Transplantation/European Society for Immunodeficiencies. EBMT/ESID guidelines for inborn errors (inborn errors working party); 2011 [serial online, available from: URL: <https://www.ebmt.org/Contents/About-EBMT/Who-We-Are/ScientificCouncil/Documents/>].
- [20] Sandstrom M, Karlsson MO, Ljungman P, Hassan Z, Jonsson EN, Nilsson C, et al. Population pharmacokinetic analysis resulting in a tool for dose individualization of busulfan in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:657-64.
- [21] Centre national hospitalier d'information sur le médicament. Anticancéreux : utilisation pratique. 7^e éd. Paris: CNHIM; 2013.
- [22] de Lima M, Couriel D, Thall PF, Wang X, Madden T, Jones R, et al. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood* 2004;104:857-64.
- [23] Belfayol-Pisanté L, Guillevin L, Tod M, Fauvel F. Pharmacokinetics of cyclophosphamide (CP) and 4-OH-CP/aldophosphamide in systemic vasculitis. *Fundam Clin Pharmacol* 2000;14:415-21.
- [24] Nath CE, Shaw PJ, Trotman J, Zeng L, Duffull SB, Hegarty G, et al. Population pharmacokinetics of melphalan in patients with multiple myeloma undergoing high dose therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69:484-97.
- [25] Shaw PJ, Nath CE, Lazarus HM. Not too little, not too much – just right! (Better ways to give high dose melphalan). *Bone Marrow Transplant* 2014;49:1457-65.
- [26] Huitema ADR, Mathôt RA, Tibben MM, Schellens JH, Rodenhuis S, Beijnen JH. Population pharmacokinetics of thioTEPA and its active metabolite TEPA in patients undergoing high-dose chemotherapy. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:61-70.
- [27] Maanen MJ, Smeets CJM, Beijnen JH. Chemistry, pharmacology and pharmacokinetics of N,N'-triethylenethiophosphoramide (ThioTEPA). *Cancer Treat Rev* 2000;26:257-68.
- [28] Site GPR. Melphalan serial online, available from: URM: <http://www.sitegpr.com>.