

Allojeneik Kök Hücre Nakli Sürecinde COVID-19 Sıklığı ve Seyri

Frequency and Prognosis of COVID-19 During Allogeneic Stem Cell Transplantation

Uğur ŞAHİN¹, Aykut İlker ARSLAN², Selin Merih URLU¹, Ayla GÖKMEN¹, Ender SOYDAN¹

¹ Medicana International Ankara Hastanesi, Hematoloji ve Kök Hücre Nakli Birimi, Ankara, Türkiye

² Atılım Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada COVID-19 pandemisinden önceki bir yıl ve sonrasında merkezimizde allojeneik kök hücre nakli (AKHN) yapılan hastalarda COVID-19 sıklığı, seyri ve aşılama durumu, hasta ve verici özellikleri gibi prognos üzerinde etkili olabilecek faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Ocak 2019-Temmuz 2022 arasında merkezimizde AKHN yapılan hastaların demografik özellikleri, tanıları, verici özellikleri, COVID-19 geçirme durumu, COVID-19 için aşılama durumu, COVID-19 ilişkili mortalite (CİM), relaps dışı mortalite (RDM), genel sağkalım (GS) araştırıldı.

Bulgular: AKHN yapılan 236 ardışık hastadan çalışma dışı kalanlar çıkarıldıktan sonra 204'ünün ortalama yaşı 50 (18-76), AKHN sonrası ortalama takip süresi 21.2 [%95 güven aralığı (GA): 18.5-23.9] aydı. En sık tanılar akut lösemi ve miyelodisplastik sendromdu (%72.6, n= 148). Hastaların %11.3'ü (n= 23) AKHN'den önce, %25.0'ı (n= 51) AKHN'den sonra COVID-19 geçirmiş ve %6.4'ünde (n= 13) CİM izlenmişti. Hiç aşı yaptırmayanlar %39.7 (n= 81); AKHN öncesinde en az bir doz aşılananlar %22.1 (n= 45) oranındaydı. AKHN sonrası 1, 3, 6 ve 12. aylarda kümülatif CİM sırasıyla %3.0 (%95 GA: 1.04-4.96), %5.0 (%95 GA: 1.08-8.92), %7.0 (%95 GA: 3.08-10.92) ve %7.0 (%95 GA: 3.08-10.92) bulundu. Uygulanan aşı dozu ikinin altında olan hastalarda RDM daha yüksek, GS daha düşüktü (sırasıyla p< 0.001 ve p< 0.001). Hiç aşılanmamış olma GS, RDM ve CİM için; HLA uyumlu akraba dışı vericiden nakil yapılması GS ve RDM için bağımsız risk faktörüdür.

Sonuç: COVID-19 AKHN sonrası dönemde önemli bir mortalite sebebi olmuştur. Mortalite açısından en riskli dönem AKHN sonrası ilk altı aydır. En az iki doz aşı yapılan hastalarda mortalite ve sağkalım oranlarında önemli bir düzelleme izlenmektedir. HLA uyumlu akraba dışı vericilerden yapılan nakillerde gözlenen olumsuz sağkalım sonuçları yurtdışı doku bankalarına ulaşımdaki kısıtlanmalar ve dondurulmuş ürün kullanımı ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Allojeneik kök hücre nakli; COVID-19

ABSTRACT

Objective: This study aimed to retrospectively investigate the frequency and course of COVID-19 and evaluate the factors that may affect the prognosis of COVID-19, including vaccination status, patient and donor characteristics among patients who underwent allogeneic stem cell transplantation (ASCT) in our center one year before and after the COVID-19 pandemic.

Patients and Methods: Demographic characteristics, diagnoses, donor characteristics, COVID-19 and vaccination status, COVID-19-related mortality (CRM), non-relapse mortality (NRM) and overall survival (OS) of patients who underwent ASCT in our center between January 2019 and July 2022 were investigated.

Results: After exclusion of cases from the 236 consecutive ASCTs, 204 patients had a median age of 50 (18-76), and a median follow-up of 21.2 months [%95 confidence interval (CI): 18.5-23.9] after ASCT. The common diagnoses were acute leukemia and myelodysplastic syndrome (72.6%,

Makale atfı: Şahin U, Arslan Aİ, Urlu SM, Gökmen A. Allojeneik kök hücre nakli sürecinde COVID-19 sıklığı ve seyri. LLM Dergi 2022;6(2):56-66.

Yazışma Adresi

Uğur ŞAHİN

Medicana International Ankara Hastanesi, Hematoloji ve Kök Hücre Nakli Birimi, Ankara-Türkiye

Geliş: 18.06.2022 - Kabul: 23.07.2022

E-posta: ugursahin_dr@yahoo.com

n= 148). Of the patients 11.3% (n= 23) had COVID-19 before ASCT, 25.0% (n= 51) after HSCT, and 6.4% (n= 13) had CRM. Unvaccinated patients constituted 39.7% (n= 81). Patients vaccinated at least once before ASCT were 22.1% (n= 45). Cumulative CRM was 3.0% (95% CI: 1.04-4.96), 5.0% (95% CI: 1.08-8.92), 7.0% (95% CI: 3.08-10.92) and 7.0% (95% CI: 3.08-10.92) at the 1st, 3rd, 6th, and 12th months after ASCT, respectively. NRM was higher and OS was lower in patients with less than two doses of vaccination (p< 0.001 and p< 0.001, respectively). Being unvaccinated was an independent risk factor for OS, NRM and CRM. Transplantation from an HLA-matched unrelated donor was an independent risk factor for OS and NRM.

Conclusion: COVID-19 is an important cause of mortality in the post-ASCT period. The mortality risk is higher during the first six months following ASCT. Patients who received at least two doses of vaccine has significantly improved mortality and survival rates. The negative survival outcomes observed in transplants from HLA-matched unrelated donors may be due to the restricted access to international marrow registries and the use of frozen stem cells.

Key Words: Allogeneic stem cell transplantation; COVID-19

GİRİŞ

Allojenik kök hücre nakli (AKHN) birçok hematolojik kanserde ve malign olmayan bazı hematolojik hastalıklarda halen önemli bir şifa sağlayıcı tedavi olmaya devam etmektedir. AKHN öncesinde hastalık kontrolünün sağlanması, hastaların tıbbi olarak nakle uygun olup olmadıklarının değerlendirilmesi, en uygun vericinin belirlenmesi ve nakil sürecinde ortaya çıkabilecek olumsuz durumların saptanarak ortadan kaldırılması AKHN başarısını etkileyen ana başlıklardır.

2019-nCoV ismiyle tanımlanan tek iplikçikli bir RNA β koronavirüsünün sebep olduğu ve Dünya Sağlık Örgütü'nü (DSÖ) 11 Mart 2020'de pandemi ilan etmek zorunda bırakan koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) tüm dünyada ciddi bir kaos ve önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmuştur (1). Zor ve yıpratıcı pandemi dönemde AKHN süreçleri de olumsuz etkilenmiştir. AKHN yapılması planlamaktayken COVID-19 geçiren bazı hastalarımız enfeksiyon ilişkili mortalite ve morbiditelere bağlı olarak AKHN şansını yitirmiştir. Benzer durumlar nedeniyle bazı uygun verici adayları da geçici veya kalıcı olarak listeden düşmüştür. Ülkeler arası seyahat ve diğer lojistik süreçlerde ortaya çıkan aksamalar sebebiyle akraba dışı doku bankaları arasındaki iletişim ve akraba dışı verici bulma süreçleri sekteye uğramıştır. Süreçlerin belirsizliği nedeniyle özellikle akraba dışı vericilerden toplanan ürünlerin dondurularak transferi ve saklanması daha çok tercih edilmeye başlanmıştır. Bu durumun engraftman sorunlarına yol açabileceği düşünülmektedir (2). Nakil öncesi ve sonrasındaki süreçlerde alınan önlemlere rağmen AKHN sonrası dönemde hastalarımızda ortaya çıkan COVID-19 tedavilerde aksamalara, ek morbidite ve mortaliteye neden olmuştur. Bulaş riski nedeniyle hastane ziyaretlerinin azaltılması, sağlık personelinin sayısındaki dönemsel azalmalar, vb. sebeplerle tıbbi bakım ve takiplerde de aksamalar yaşanmıştır (3).

Önceleri sadece filyasyon ve izolasyon uygulamaları gibi toplumsal önlemler ve maske kullanımı, sosyal mesafeye ve kişisel hijyene dikkat etme gibi bireysel önlemler ile enfeksiyonun yayılmasının yavaşlatılmasına çalışılmışsa da pandemiyin seyirindeki dönüm noktası COVID-19'a karşı etkili aşılardan bulunması olmuştur (4). Ancak bu aşılardan

AKHN yapılan hastalardaki etkinliğinin düşük olacağı konusundaki endişeler de devam etmektedir (5). Bir inaktive tam virüs (iTV) aşısı olan Sinovac (CoronaVac) ülkemizde ilk olarak kullanılmaya başlanan aşıdır (6). Bundan kısa süre sonra yeni teknolojiyle üretilen bir mRNA (messenger ribonucleic acid) aşısı olan Pfizer Biontech aşısı kullanılmaya başlanmıştır (7). Yakın zamanda diğer iTV aşısı olan TURKOVAC da üçüncü bir seçenek olmuştur (8). Aşıya bağlı yan etkilere ilişkin endişeler, aşı karşıtlığı, vb. olumsuzluklara rağmen geçen zaman zarfında aşılanmanın olumlu etkileri görülmeye başlanmıştır (9). Yeni vaka ve ölüm olaylarında izlenen düşüşü takiben tüm dünyada bir normalleşme süreci başlamıştır. Ülkemizde alınan tedbirlerin 14 Nisan 2021'den itibaren kademeli olarak gevşetilmeye başlandığı ve 9 Nisan 2022'de tamamen kaldırıldığı görülmektedir (10,11). Ancak mevcut durum COVID-19'un ortadan kalktığı anlamına gelmemektedir. Pandemiyin etkileri sürmekte ve COVID-19 halen özellikle immün sistemi zayıf olan hastalarda endişe kaynağı olmaya devam etmektedir.

Bu çalışmada pandemiden önceki bir yıl içinde ve pandemi sürecinde merkezimizde AKHN yapılan ve takipleri süren hastalarda COVID-19'un sıklığı, seyri ve aşılama durumu, hasta ve verici özellikleri gibi prognoz üzerinde etkili olabilecek faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Ocak 2019-Temmuz 2022 arasında merkezimizde AKHN yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, hastalık tanısı, verici özellikleri, COVID-19 geçirme durumu ve enfeksiyonun seyri, COVID-19 için aşılama durumu, ortaya çıkan komplikasyonlar ve takip bilgileri kaydedildi. Çalışma hastanemiz yerel etik kurulu tarafından onaylandı (15.04.2022 tarih ve BŞH-2022/15 sayılı etik kurul onayı) ve Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen etik standartlara uygun olarak yürütüldü.

Çalışmanın birincil amacı, ilgili dönemlerde COVID-19 insidansının ve COVID-19 ilişkili mortalitenin (CIM) belirlenmesidir. Relaps dışı mortalite (RDM), genel sağkalım (GS) ve bunlara etki eden olası faktörlerin belirlenmesi çalışmanın ikincil amaçlarıdır.

AKHN'nin yapıldığı tarihe göre dört zaman dilimi belirlendi: Pandemi ilanı (11.03.2020) öncesi dönem, pandemi dönemi (11.03.2022-13.04.2021 arası), normalleşme süreci (14.04.2021-08.04.2022 arası) ve tedbirlerin kaldırılması (09.04.2022) sonrası dönem. Normal dağılmayan sürekli değişkenler için ortanca, minimum ve maksimum değerler; kategorik değişkenler için frekans ve yüzdeler hesaplandı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için Ki-kare veya Fisher testi ve sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Tahmini ortanca takip süresi ters Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. GS, AKHN'den sonra herhangi bir nedenle ölüme veya son takip tarihine kadar; CİM, AKHN'den sonra COVID-19 ve komplikasyonlarına bağlı ölüme kadar; RDM, AKHN'den sonra nüks olmaksızın ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Sağkalım tahminleri ve gruplar arası karşılaştırmalar için sırasıyla Kaplan-Meier yöntemi ve log-rank testi kullanıldı. Olası karıştırıcı faktörlerin sağkalım sonuçları üzerindeki etkilerini belirlemek için Cox orantılı tehlike varsayımı modeli kullanılarak çok değişkenli analiz yapıldı. Bu amaçla, tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlılık gözlenen ($p < 0.05$) faktörler bir Cox orantılı tehlike varsayımı modeline basamaklı dışlama yöntemi ile girilerek artık analizi yoluyla (Schoenfeld ve Martingale) değerlendirildi (12).

Tüm istatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics for Windows sürüm 25.0 (IBM Corp. released 2017. Armonk, NY, ABD) ticari yazılımı ile yapıldı ve %5 tip 1 hata (iki taraflı) istatistiksel anlamlılık eşik değeri olarak kabul edildi.

BULGULAR

Ocak 2019-Temmuz 2022 arasında merkezimizde toplam 236 ardışık AKHN yapıldı. Belirtilen süreler içinde sekiz hastaya iki defa AKHN nakli yapıldığı görüldü. Bu hastaların sadece en son yapılan AKHN (üç hastada HLA uyumlu akraba, beş hastada HLA uyumlu akraba dışı vericiden) ile ilişkili bulguları değerlendirildi. Pandemi başlangıcından önce başka sebeplerle ölen 16 hasta ve takip bilgileri eksik olan 8 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kalan 204 hastanın verileri analiz edildi.

Hastaların ortanca yaşı 50 (18-76), AKHN sonrası tahmini ortanca takip süresi 21.2 ay [%95 güven aralığı (GA): 18.5-23.9] idi. En sık akut lösemi ve miyelodisplastik sendrom tanılarıyla (%72.6, $n = 148$) AKHN yapılmıştı. Pandemi ilanı (11.03.2020) öncesi dönemde AKHN yapılan grupta 58 (%28.4) hasta bulunmaktaydı. Hastaların %11.3'ü ($n = 23$) AKHN'den önce, %25.0'ı AKHN'den sonra ($n = 51$) COVID-19 geçirmiş ve %6.4'ünde ($n = 13$) CİM izlenmişti. Takip süresinde hiç aşı yaptırmayanlar, hastaların %39.7'sini ($n = 81$) ve AKHN öncesinde en az bir doz aşılanañlar %22.1'ini ($n = 45$) oluşturmaktaydı. COVID-19 geçiren hastalar arasında ilk enfeksiyon atağından önce en az bir doz aşılanañların oranı %52.9 ($n = 37$) idi (Tablo 1).

AKHN öncesi ve/veya sonrası dönemde en az bir kez COVID-19 geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında cinsiyet, yaş, tanı, nüks/dirençli hastalık sıklığı, verici türü, aşılama oranları ve uygulanan toplam aşı dozlarının dağılımı benzerdi (Tablo 2). Pandemi öncesi ve sonrası dönemde AKHN yapılan hastalar arasında cinsiyet, yaş, tanı ve nüks/dirençli hastalık sıklığı açısından fark yoktu. Ancak pandemi sonrası dönemde haploidentik vericiden yapılan nakil oranlarında artış gözlemlendi ($p = 0.02$). Ayrıca pandemi sonrası dönemde AKHN yapılan hastaların takip süreleri anlamlı olarak daha kısaydı ve bu grupta aşılama oranları ve uygulanan toplam aşı dozları daha düşüktü (Tablo 3). Hiç aşılama yapılmayan, sadece iTV veya mRNA aşısı ile aşılama ve hem iTV hem de mRNA aşısı ile aşılama grupları arasında cinsiyet, yaş, verici türü ve tanıların dağılımı ve takip süreleri benzerdi. Nüks/dirençli hastalık sıklığı aşılanma yapılmayan grupta yüksekti ($p = 0.04$) (Tablo 4).

AKHN sonrası 1, 2, 3, 6, 12 ve 24. aylarda kümülatif CİM sırasıyla %3.0 (%95 GA: 1.04-4.96), %4.0 (%95 GA: 2.04-5.96), %5.0 (%95 GA: 1.08-8.92), %7.0 (%95 GA: 3.08-10.92), %7.0 (%95 GA: 3.08-10.92) ve %8.0 (%95 GA: 4.08-11.92) olarak bulundu (Şekil 1). COVID-19 geçiren hastalar arasında ilk kez bulaş öncesi en az bir kez aşılama yapılmış olan hastalarda CİM hiç aşılama yapılmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p = 0.002$; Şekil 2). Pandemi öncesinde yapılan AKHN'lerde RDM daha düşük, GS daha yüksek bulundu (sırasıyla $p = 0.004$ ve $p = 0.003$) (Şekil 3 ve 4). Hiç aşılama yapılmamış hastalarda RDM daha yüksek, GS daha düşüktü (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.001$) (Şekil 5 ve 6). AKHN öncesinde ve/veya sonrasında COVID-19 geçirilmesinin RDM ve GS üzerinde etkisi izlenmedi (sırasıyla $p = 0.91$ ve $p = 0.43$) (Şekil 7 ve 8). Uygulanan toplam aşı dozu ikinin altında olan hastalarda RDM daha yüksek, GS daha düşüktü (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.001$) (Şekil 9 ve 10). Pandemi dönemi ve normalleşme süreci içinde yapılan nakillerde CİM diğer dönemlere göre yüksek olma eğilimindeydi ($p = 0.15$) (Şekil 13).

AKHN yapılan hastalar verici türüne göre değerlendirildiğinde cinsiyet, yaş ve tanıların dağılımı benzerdi. Takip süresi HLA uyumlu akraba vericilerden yapılan nakillerde daha uzundu ($p = 0.02$). İkinci kez AKHN yapılan hasta oranı ve nüks/dirençli hastalık sıklığı HLA uyumlu akraba dışı vericilerden nakil yapılan hastalarda daha yüksekti (sırasıyla $p = 0.008$ ve $p = 0.002$) (Tablo 5). HLA uyumlu akraba dışı vericiden yapılan nakillerde daha yüksek RDM ve daha düşük GS izlendi (sırasıyla $p = 0.001$ ve $p = 0.001$) (Şekil 12 ve 13).

Çok değişkenli analizlerde hiç aşılama yapılmamış olma GS, RDM ve CİM için bağımsız risk faktörü olarak bulundu [sırasıyla, hazard ratio (HR) = 0.06, %95 GA: 0.03-0.12, $p < 0.001$; HR= 11.40, %95 GA: 5.48-23.71, $p < 0.001$ ve HR= 12.02, %95 GA: 2.57-56.22, $p = 0.002$]. HLA uyumlu akraba dışı vericiden nakil yapılması GS'yi 0.58 kat azaltmakta, RDM

Tablo 1. Allojeneik kök hücre nakli yapılan hastaların özellikleri

Yaş, ortalama (minimum-maksimum)		50 (18-76)
Nakil sonrası tahmini ortalama takip süresi, ay (%95 GA)		21.2 (18.5-23.9)
Cinsiyet, n (%)	Erkek	129 (63.2)
	Kadın	75 (36.8)
Verici türü, n (%)	HLA uyumlu akraba	98 (48.0)
	HLA uyumlu akraba dışı	63 (30.9)
	Haploidentik	43 (21.1)
Tanılar, n (%)	Akut miyeloid lösemi	83 (40.7)
	Miyelodisplastik sendrom	25 (12.3)
	B hücreli akut lenfoblastik lösemi	32 (15.7)
	T hücreli akut lenfoblastik lösemi	8 (3.9)
	Aplastik anemi	8 (3.9)
	Kronik miyeloproliferatif hastalık	16 (7.8)
	Hodgkin dışı lenfoma	19 (9.3)
	Hodgkin lenfoma	7 (3.4)
Dönemlere göre nakil sayıları, n (%)	Diğer	6 (2.9)
	Pandemi ilanı (11.03.2020) öncesi dönem	58 (28.4)
	Pandemi dönemi (11.03.2022-13.04.2021)	69 (33.8)
	Normalleşme süreci (14.04.2021-08.04.2022)	62 (30.4)
Nakilden önce COVID-19 enfeksiyonu geçirenler, n (%)	Tedbirlerin kaldırılması (09.04.2022) sonrası dönem	15 (7.4)
	Yok	23 (11.3)
	Nakilden sonra COVID-19 enfeksiyonu, n (%)	153 (75.0)
	PCR (-) hastalık	5 (2.4)
Nakilden önce ve/veya sonra COVID-19 enfeksiyonu geçirenler, n (%)	PCR (+) hastalık	46 (22.6)
		70 (34.3)
COVID-19 ilişkili mortalite, n (%)		13 (6.4)
Aşılama, n (%)	Yok	81 (39.7)
	Sadece iTV ile	31 (15.2)
	Sadece mRNA ile	60 (29.4)
	iTV + mRNA ile	32 (15.7)
iTV aşısı doz sayısı, n (%)	0	141 (69.1)
	1	2 (1.0)
	2	47 (23.0)
	≥3	14 (6.9)
mRNA aşısı doz sayısı	0	112 (54.9)
	1	28 (13.7)
	2	35 (17.2)
	≥3	29 (14.2)
Uygulanan toplam aşı dozu, n (%)	0-1	94 (46.1)
	1-2	89 (43.6)
	>2	21 (10.3)
İlk COVID-19 atağında aşıli olanlar, n (%)		37 (52.9)
Nakil öncesinde en az bir doz aşılananlar, n (%)		45 (22.1)
GA: Güven aralığı; HLA: Human leukocyte antigen; COVID-19: Koronavirüs hastalığı 2019; PCR: Polymerase chain reaction; iTV: İnaktif tam virüs; mRNA: Messenger ribonucleic acid.		

Tablo 2. Nakil öncesi ve/veya sonrası dönemde COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

		COVID-19 geçirmeyen	COVID-19 geçiren	p
Cinsiyet, n (%)	Erkek	87 (64.0)	43 (61.4)	0.70
	Kadın	49 (36.0)	27 (38.6)	
Yaş grubu, n (%)	≤40	40 (29.9)	30 (42.9)	0.18
	41-60	58 (43.3)	25 (35.7)	
	>60	36 (26.8)	15 (21.4)	
Nakil sonrası tahmini ortalama takip süresi, ay (%95 GA)		22.7 (20.1-25.2)	13.0 (5.9-20.1)	0.004
Tanı, n (%)	Akut lösemi ve miyelodisplastik sendrom	98 (73.1)	50 (71.4)	0.12
	Aplastik anemi	6 (4.5)	2 (2.9)	
	Kronik miyeloproliferatif hastalık	6 (4.5)	10 (14.3)	
	Lenfoma	20 (14.9)	6 (8.6)	
	Diğer	4 (3.0)	2 (2.9)	
Verici türü, n (%)	HLA uyumlu akraba	72 (52.9)	26 (39.1)	0.07
	HLA uyumlu akraba dışı	36 (27.9)	27 (36.2)	
	Haploidentik	26 (19.1)	17 (24.6)	
Relaps/refrakter hastalık varlığı, n (%)		62 (68.1)	29 (31.9)	0.51
Aşılama, n (%)	Yok	59 (44.0)	22 (31.4)	0.14
	Sadece iTV ile	17 (12.7)	14 (20.0)	
	Sadece mRNA ile	35 (26.1)	25 (35.7)	
	iTV + mRNA ile	23 (17.2)	9 (12.9)	
Uygulanan toplam aşı dozu, n (%)	0-1	64 (47.8)	30 (42.8)	0.56
	1-2	55 (41.0)	34 (48.6)	
	>2	15 (11.2)	6 (8.6)	

COVID-19: Koronavirüs hastalığı 2019; GA: Güven aralığı; HLA: Human leukocyte antigen; iTV: İnaktif tam virüs; mRNA: Messenger ribonucleic acid.

riskini 2.08 kat artırmaktaydı (sırasıyla, %95 GA: 0.35-0.97, $p=0.04$ ve %95 GA: 1.16-3.98, $p=0.02$) (Tablo 6).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kök hücre nakli yapılan hastaların genel olarak viral enfeksiyonlara ve toplumdan edinilmiş solunum yolu virüslerine karşı oldukça duyarlı olduğu eskiden beri bilinmektedir (13). COVID-19 pandemisinin ani şekilde ortaya çıkışı nakil yapan çoğu merkezi oldukça endişelendirmiş ve EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) ve ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) gibi uluslararası nakil toplulukları pandemiye ilk tepki olarak acil durumlar dışında nakillerin ertelenmesini önermiştir (14,15).

Mevcut gözlem ve deneyimler bu endişeyi haklı çıkarılmaktadır. İlk gözlemsel çalışmalarda kök hücre nakli sonrasında COVID-19 geçiren hastalarda 28 günlük sağkalım %68, mortalite için risk faktörleri <50 yaş, erkek cinsiyet ve nakil sonrasında 12 ay içinde COVID-19 gelişmesi olarak bildirilmiştir (16). Başka bir çalışmada AKHN yapılan

hastalarda COVID-19 sonrası altı haftalık genel sağkalım %77.9 ve mortalite için risk faktörleri yaş, kötü performans durumu ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış olarak verilmişti (17). Hücre tedavisi alan hastaların dahil edildiği bir çalışmada 30 günlük sağkalım %78 idi (18). Hematolojik kanserli hastaların değerlendirildiği bir çalışmada AKHN ve otolog nakil yapılan hastalarda diğer hematolojik kanserli hastalara göre daha düşük genel mortalite izlenmişti (sırasıyla %17 ve %18'e karşı %31, $p=0.02$) (19). Hem solid organ hem de hematopoetik kök hücre alıcılarını dahil eden başka bir çalışmada COVID-19 sonrası mortalite oranı %27 olarak bildirilmiştir (20). Bahsedilen bu çalışmaların hiçbirinde genel nüfusla bir karşılaştırma mevcut değildir. Ayrıca çalışmaların çoğu pandemiyin erken dönemlerinde tanı konan hastaların sonuçlarını içermektedir. Daha sonraları kullanılmaya başlanan diğer tedavilerin (remdesivir, kortikosteroidler ve sistemik tromboemboli profilaksisi, vb.) ve aşılamanın prognozu nasıl etkilediği bilinmemektedir (21).

Çalışmamızda CİM'in en sık AKHN sonrası ilk altı ay içinde gerçekleştiği gözle çarpılmaktadır. Bu dönemde sık

Tablo 3. Pandemi öncesi ve sonrası dönemde nakil yapılan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

		Pandemi öncesi	Pandemi sonrası	p
Cinsiyet, n (%)	Erkek	35 (60.3)	94 (64.4)	0.59
	Kadın	23 (39.7)	52 (35.6)	
Yaş grubu, n (%)	≤40	23 (39.7)	47 (32.2)	0.58
	41-60	21 (36.2)	62 (42.5)	
	>60	14 (24.1)	37 (25.3)	
Nakil sonrası tahmini ortalama takip süresi, ay (%95 GA)		34.1 (32.7-35.6)	13.6 (10.7-16.5)	<0.001
Tanı, n (%)	Akut lösemi ve miyelodisplastik sendrom	43 (74.1)	105 (71.9)	0.58
	Aplastik anemi	3 (5.2)	5 (3.4)	
	Kronik miyeloproliferatif hastalık	4 (6.9)	12 (8.2)	
	Lenfoma	5 (8.6)	21 (14.4)	
	Diğer	3 (5.2)	3 (2.1)	
Verici türü, n (%)	HLA uyumlu akraba	37 (63.8)	61 (41.8)	0.02
	HLA uyumlu akraba dışı	12 (20.7)	51 (34.9)	
	Haploidentik	9 (15.5)	34 (23.3)	
Relaps/refrakter hastalık varlığı, n (%)		20 (22.0)	71 (78.0)	0.07
Aşılama, n (%)	Yok	16 (27.6)	65 (44.5)	0.007
	Sadece iTV ile	15 (25.9)	16 (11.0)	
	Sadece mRNA ile	14 (24.1)	46 (31.5)	
	iTV + mRNA ile	13 (22.4)	19 (13.0)	
Uygulanan toplam aşı dozu, n (%)	0-1	16 (27.6)	78 (53.4)	0.003
	1-2	33 (56.9)	56 (38.4)	
	>2	9 (15.5)	12 (8.2)	

GA: Güven aralığı; HLA: Human leukocyte antigen; iTV: İnaktif tam virüs; mRNA: Messenger ribonucleic acid.

izlenen immün baskılanma ve nakil ilişkili komplikasyonlar ve COVID-19 için aşılama yapılamamasının oluşturduğu riskler göz önüne alındığında bu beklenen bir sonuçtur. Sonuçları diğer çalışmalarda elde edilenlerle bire bir karşılaştırma imkânı bulunmamakla birlikte CİM oranımızın benzer şekilde yüksek olduğu söylenebilir.

Aşılama COVID-19 pandemisinde bir dönüm noktası olmuştur. Ancak AKHN yapılan hastalar gibi immün yetmezliği olan hastalar yürütülen klinik çalışmalardan hariç tutulduğu için hasta gruplarında COVID-19 aşıları ile ilişkili bilgilerimiz halen yetersizdir. Solid ve hematolojik kanserli hastalarda ilk doz aşı yanıtının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında çok düşük olduğu (%13-39'a karşı %97), ancak hatırlatma dozu sonrası daha yüksek yanıtlar elde edilebileceği bildirilmektedir (22). Merkezimizde COVID-19 aşılması, hastada şiddetli graft versus host hastalığı (GvHH) ve/veya aktif malignite bulunmadığı sürece AKHN sonrası 3-6 aydan itibaren önerilmektedir. Çalışmamızda ilk COVID-19 bulaşı öncesi en az bir doz aşı olanlarda CİM'in daha az olması önemli bir gözlemdir. Bunun yanı sıra ikiden az doz aşılama yapılanlarda CİM yanı sıra RDM'de artış ve buna paralel olarak GS'de anlamlı bir düşüş gözlenmekte-

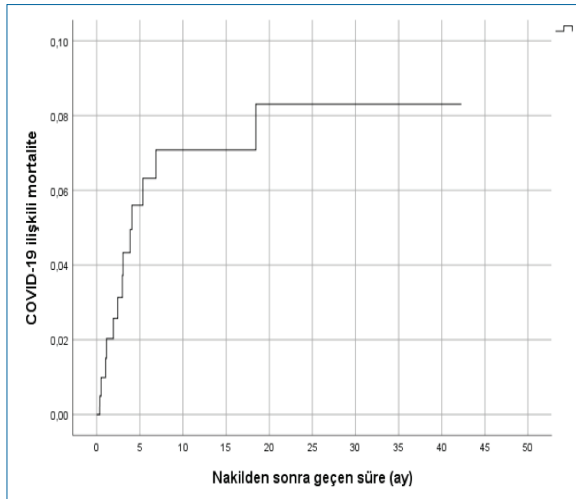
dir. RDM'deki bu artış enfeksiyonun akut döneminde immünsüpresif ilaçlar gibi nakil sürecinde devam edilmesi gereken diğer tedavilerdeki aksamalara bağlı olabileceği kadar COVID-19'un akut enfeksiyon sonrasında da vücutta devam eden etkileri ile ilişkili henüz tam olarak tanımlanamayan komplikasyonlardan da kaynaklanabilir.

Ulusal ve uluslararası otoritelerin önerileri doğrultusunda pandemi sürecinin özellikle başlarında merkezimizde de elektif olan nakilleri erteleme ve tıbbi aciliyeti olan durumlarda bulunabilen en uygun verici ile nakle ilerleme eğilimi ortaya çıkmıştır. Tıbbi aciliyeti olan yüksek riskli hastaları seçmenin oluşturduğu bias, pandemi döneminde pandemi öncesiyle karşılaştırıldığında gözlenen daha yüksek RDM ve düşük GS'ye katkıda bulunmuş olabilir. Bu durum ayrıca pandemi döneminde verici türlerinde gözlemlenen farklılığın da bir sebebidir. Pandemi döneminde uluslararası doku bankalarında ortaya çıkan aksamalar sebebiyle merkezimizde prensip olarak sadece TÜRKÖK (Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi) üzerinden sağlanan akraba dışı vericiler kullanılmıştır. Verici çeşitliliğinde azalmaya sebep olan bu durum alternatif vericilerin daha sık

Tablo 4. COVID-19 aşılama durumlarına göre nakil yapılan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

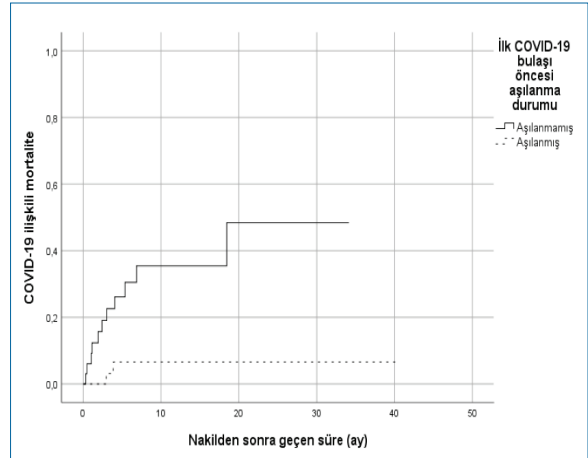
		Aşılama yok	Sadece iTV	Sadece mRNA	iTV + mRNA	p
Cinsiyet, n (%)	Erkek	54 (66.7)	14 (45.2)	41 (68.3)	20 (62.5)	0.14
	Kadın	27 (33.3)	17 (54.8)	19 (31.7)	12 (37.5)	
Yaş grubu, n (%)	≤40	26 (32.1)	10 (32.3)	25 (41.7)	9 (28.1)	0.41
	41-60	34 (42.0)	11 (35.5)	26 (43.3)	12 (37.5)	
	>60	21 (25.9)	10 (32.3)	9 (15.0)	11 (34.4)	
Nakil sonrası tahmini ortanca takip süresi, ay (%95 GA)		18.6 (13.1-24.2)	27.8 (22.3-33.4)	18.0 (12.6-23.5)	26.2 (17.4-35.0)	0.49
Tanı, n (%)	Akut lösemi ve miyelodisplastik sendrom	58 (71.6)	19 (61.3)	43 (71.7)	28 (87.5)	0.66
	Aplastik anemi	4 (4.9)	2 (6.5)	2 (3.3)	-	
	Kronik miyeloproliferatif hastalık	8 (9.9)	4 (12.9)	3 (5.0)	1 (3.1)	
	Lenfoma	8 (9.9)	5 (16.1)	10 (16.7)	3 (9.4)	
	Diğer	3 (3.7)	1 (3.2)	2 (3.3)	-	
Verici türü, n (%)	HLA uyumlu akraba	33 (40.7)	16 (51.6)	30 (50.0)	19 (59.4)	0.09
	HLA uyumlu akraba dışı	35 (43.2)	7 (22.6)	16 (26.7)	5 (15.6)	
	Haploidentik	13 (16.0)	8 (25.8)	14 (23.3)	8 (25.0)	
Relaps/refrakter hastalık varlığı, n (%)		44 (48.4)	10 (11.0)	28 (30.8)	9 (9.9)	0.04
Uygulanan toplam aşı dozu, n (%)	0-1	81 (100.0)	2 (6.5)	11 (18.3)	-	<0.001
	1-2	-	25 (80.6)	46 (76.7)	18 (56.3)	
	>2	-	4 (12.9)	3 (5.0)	14 (43.7)	

GA: Güven aralığı; HLA: Human leukocyte antigen; iTV: İnaktif tam virüs; mRNA: Messenger ribonucleic acid.



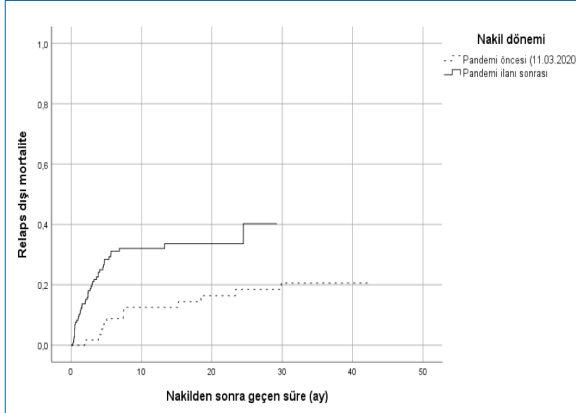
Şekil 1. COVID-19 ilişkili mortaliteye ait Kaplan-Meier eğrisi.

kullanılmasına yol açmıştır. Pandemi döneminde özellikle haploidentik verici oranlarının arttığı gözlenmiştir. Ayrıca HLA uyumlu akraba dışı vericiden yapılan nakil oranları da artmıştır. Çalışmamızda HLA uyumlu akraba dışı vericiden yapılan nakillerde yüksek RDM ve

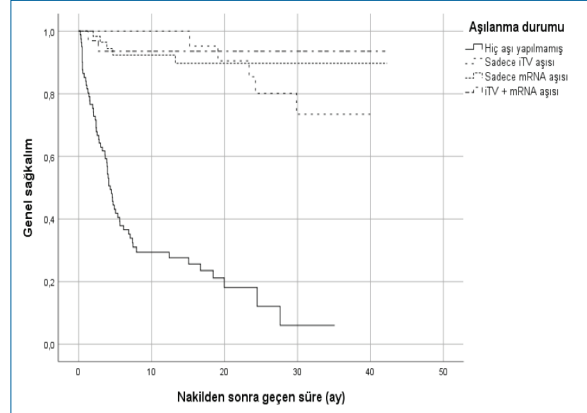


Şekil 2. İlk COVID-19 bulaşı öncesi aşılanma durumuna göre COVID-19 ilişkili mortalitedeki değişim ($p=0.002$).

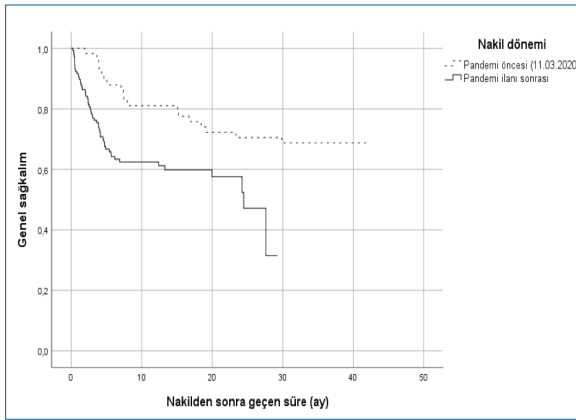
düşük GS izlenmiş olması beklenmeyen bir bulgudur. Bu durum bu grupta ikinci kez AKHN yapılan hasta oranı ve nüks/dirençli hastalık sıklığının daha fazla olması ile açıklanabilir. Ayrıca yurtdışı doku bankalarına erişimdeki kısıtlılıklar nedeniyle ortaya çıkan verici çeşitliliğindeki



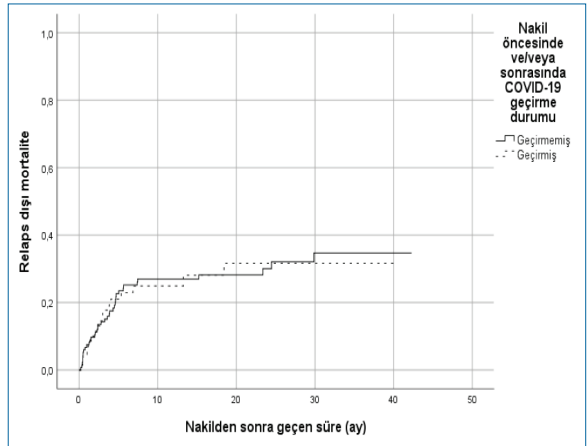
Şekil 3. Pandemi ilanı (11.03.2020) öncesi ve sonrasında yapılan allojeneik nakillerin relaps dışı mortalite açısından karşılaştırılması ($p= 0.004$).



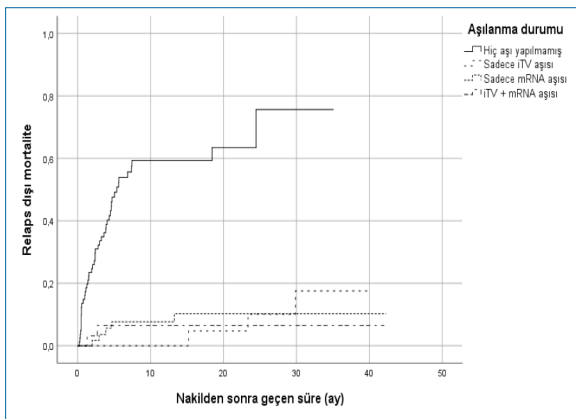
Şekil 6. Aşılama durumuna göre genel sağkalımın seyri ($p< 0.001$).



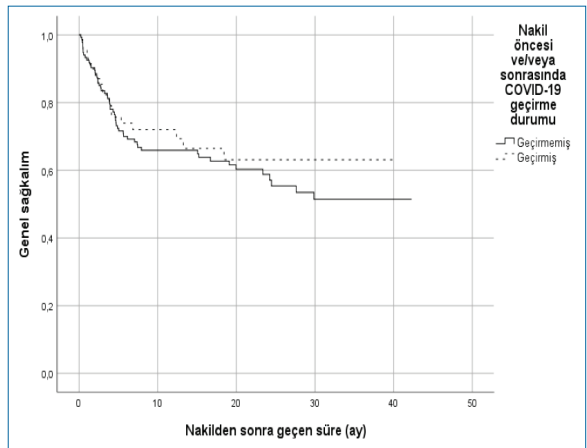
Şekil 4. Pandemi ilanı (11.03.2020) öncesi ve sonrasında yapılan allojeneik nakillerin genel sağkalım açısından karşılaştırılması ($p= 0.003$).



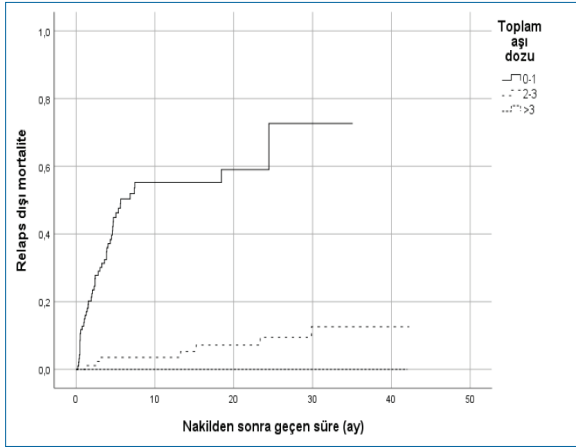
Şekil 7. Nakil öncesi ve/veya sonrasında COVID-19 geçirme durumuna göre relaps dışı mortalitenin seyri ($p= 0.91$).



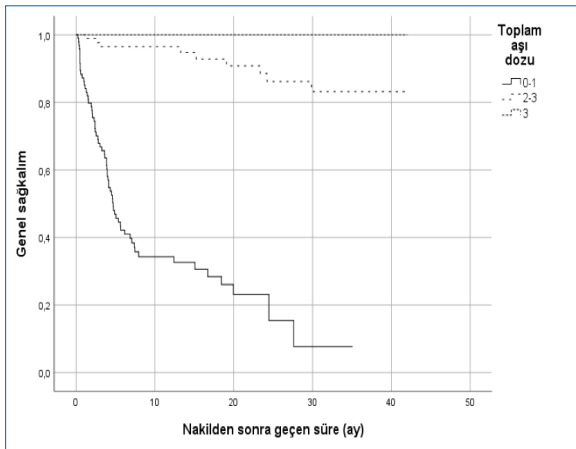
Şekil 5. Aşılama durumuna göre relaps dışı mortalitenin seyri ($p< 0.001$).



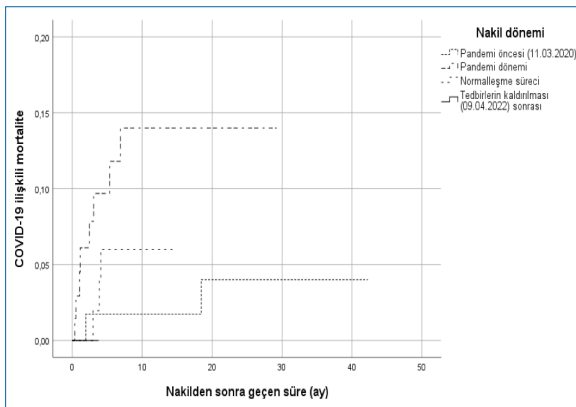
Şekil 8. Nakil öncesi ve/veya sonrasında COVID-19 geçirme durumuna göre genel sağkalımın seyri ($p= 0.43$).



Şekil 9. Uygulanan toplam aşı doz sayısına göre relaps dışı mortalitenin seyri ($p < 0.001$).

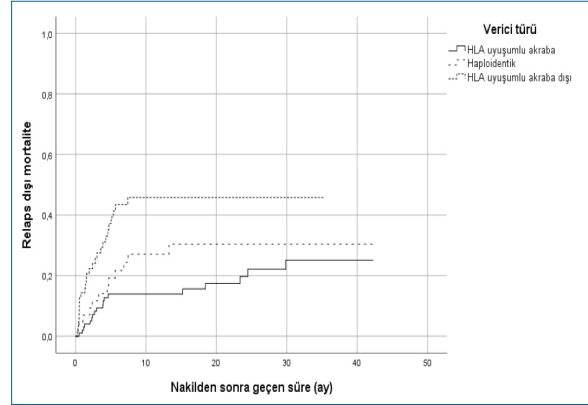


Şekil 10. Uygulanan toplam aşı doz sayısına göre genel sağkalımın seyri ($p < 0.001$).

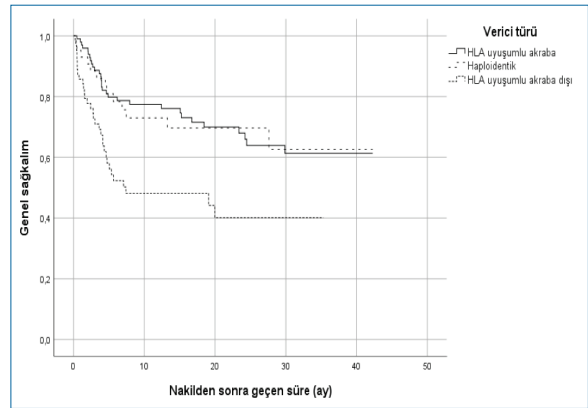


Şekil 11. Nakil yapılan döneme göre COVID-19 ilişkili mortalite ($p = 0.15$).

azalma optimal verici seçimini engellemiş olabilir. Bunun yanı sıra engraftman sorunları ile ilişkili olabileceği



Şekil 12. Verici türüne göre relaps dışı mortalitenin seyri ($p = 0.001$).



Şekil 13. Verici türüne göre genel sağkalımın seyri ($p = 0.001$).

düşünülen dondurulmuş ürünlerin, pandemi döneminde bu hasta grubunda daha sık kullanılması da olası başka bir sebeptir.

Pandemi döneminden normalleşme dönemine ve tedbirlerin kaldırılmasına kadar geçen süreçte CİM oranlarında gözlenen düşüğe rağmen COVID-19 özellikle AKHN hastalarında halen önemli bir sorundur. Enfeksiyonun hangi hastada nasıl seyredeceği çoğu kez önceden kestirilememekte, COVID-19 ilişkili olabilecek klinik tablolar sıklıkla diğer ayırıcı tanılarla karışmaktadır.

Sonuç olarak, COVID-19 AKHN sonrası dönemde önemli bir mortalite sebebi olmuştur. Mortalite açısından en riskli dönem AKHN sonrası ilk altı ay olarak görülmektedir. En az iki doz aşı yapılan hastalarda mortalite ve sağkalım oranlarında önemli bir düzelleme izlenmektedir. HLA uyumlu akraba dışı vericilerden yapılan nakillerde gözlenen olumsuz sağkalım sonuçları yurtdışı doku bankalarına ulaşımdaki kısıtlanmalar ve dondurulmuş ürün kullanımı ile ilişkili olabilir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo 5. COVID-19 aşılama durumlarına göre nakil yapılan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

		HLA uyumlu akraba verici	Haploidentik verici	HLA uyumlu akraba dışı verici	p
Cinsiyet, n (%)	Erkek	62 (63.3)	27 (62.8)	40 (63.5)	0.99
	Kadın	36 (36.7)	16 (37.2)	23 (36.5)	
Yaş grubu, n (%)	≤40	30 (30.6)	14 (32.6)	26 (41.3)	0.28
	41-60	47 (48.0)	16 (37.2)	20 (31.7)	
	>60	21 (21.4)	13 (30.2)	17 (27.0)	
Nakil sonrası tahmini ortalama takip süresi, ay (%95 GA)		23.5 (18.4-28.6)	19.7 (15.8-23.5)	16.7 (11.8-21.5)	0.02
Tanı, n (%)	Akut lösemi ve miyelodisplastik sendrom	70 (71.4)	32 (74.4)	46 (73.0)	0.08
	Aplastik anemi	2 (2.0)	5 (11.6)	1 (1.6)	
	Kronik miyeloproliferatif hastalık	9 (9.2)	2 (4.7)	5 (7.9)	
	Lenfoma	15 (15.3)	4 (9.3)	7 (11.1)	
	Diğer	2 (2.0)	-	4 (6.3)	
Kaçıncı AKHN	HLA uyumlu akraba	92 (93.9)	43 (100.0)	53 (84.1)	0.008
	HLA uyumlu akraba dışı	6 (6.1)	-	10 (15.9)	
Relaps/refrakter hastalık varlığı, n (%)		45 (45.9)	10 (23.3)	36 (57.1)	0.002

GA: Güven aralığı; HLA: Human leukocyte antigen.

Tablo 6. Genel sağkalm, relaps dışı mortalite ve COVID-19 ilişkili mortalite için prognostik faktörlerin çok değişkenli analizi

Genel sağkalm için değişkenler	HR	%95 GA	p
Hiç aşılanmamış olma	0.06	0.03-0.12	<0.001
HLA uyumlu akraba dışı vericiden nakil	0.58	0.35-0.97	0.04
Haploidentik vericiden nakil	0.90	0.46-1.76	0.76
Pandemi ilanı (11.03.2022) sonrası nakil olma	0.7	0.40-1.27	0.25
Relaps dışı mortalite için değişkenler			
Hiç aşılanmamış olma	11.40	5.48-23.71	<0.001
HLA uyumlu akraba dışı vericiden nakil	2.14	1.16-3.98	0.02
Haploidentik vericiden nakil	1.62	0.77-3.41	0.20
Pandemi ilanı (11.03.2022) sonrası nakil olma	1.68	0.82-3.42	0.16
COVID-19 ilişkili mortalite için değişkenler			
Hiç aşılanmamış olma	12.02	2.57-56.22	0.002
HLA uyumlu akraba dışı vericiden nakil	1.35	0.38-4.77	0.65
Haploidentik vericiden nakil	1.41	0.33-6.05	0.64
Pandemi ilanı (11.03.2022) sonrası nakil olma	2.06	0.44-9.64	0.36

HR: Hazard ratio; GA: Güven aralığı; HLA: Human leukocyte antigen.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Medicana Hastanesi Yerel Etik Kurul onayı ile gerçekleştirildi (Tarih: 15.04.2022 ve Karar No: BŞH-2022/15).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: UŞ; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: UŞ, SMU, AG, ES; Verilerin toplanması: UŞ, AİA; Makalenin yazımı: UŞ; Onaylama: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

- Sahin U, Arslan O. The Management of Autologous Stem Cell Transplantation During the COVID-19 Pandemic. In: Ilhan O, Toprak SK (eds) COVID-19 and Hematology, p. 60-4. Türkiye Klinikleri: Ankara, 2020.
- Jacob RP, Flynn J, Devlin SM, Maloy M, Giralt SA, Maslak P, et al. Universal Engraftment after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Using Cryopreserved CD34-Selected Grafts. *Transplant Cell Ther* 2021;27(8):697.e1-697.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.04.026>
- Lupo-Stanghellini MT, Messina C, Markt S, Carrabba MG, Peccatori J, Corti C, et al. Following-up allogeneic transplantation recipients during the COVID-19 pandemic. *Lancet Haematol* 2020;7(8):e564-e565. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30176-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30176-9)
- Doroftei B, Ciobica A, Ilie OD, Maftai R, Ilea C. Mini-Review Discussing the Reliability and Efficiency of COVID-19 Vaccines. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(4):579. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040579>
- Negahdaripour M, Shafiekhani M, Moezzi SMI, Amiri S, Rasekh S, Bagheri A, et al. Administration of COVID-19 vaccines in immunocompromised patients. *Int Immunopharmacol* 2021;99:108021. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108021>
- Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al; CoronaVac Study Group. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet* 2021;398(10296):213-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01429-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01429-X)
- Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med* 2021;385(19):1761-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110345>
- Pavel STI, Yetiskin H, Uygut MA, Aslan AF, Aydın G, İnan Ö, et al. Development of an Inactivated Vaccine against SARS CoV-2. *Vaccines (Basel)* 2021;9(11):1266. <https://doi.org/10.3390/vaccines9111266>
- İktaş H, Akif Sezerol M, Taşçı Y, Maral I. COVID-19 vaccine hesitancy: A community-based research in Turkey. *Int J Clin Pract* 2021;75(8):e14336. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14336>
- Cumhurbaşkanlığı, T.C., COVID-19 Kapsamında Kamu Çalışanlarına Yönelik Tedbirler, in Genelge 2021/8. 14 Nisan 2021, Resmi Gazete.
- Cumhurbaşkanlığı, T.C., COVID-19 Kapsamında Kamu Çalışanlarına Yönelik Tedbirler, in Genelge 2022/2. 9 Nisan 2022, Resmi Gazete.
- Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med* 2008;3:17. <https://doi.org/10.1186/1751-0473-3-17>
- Boeckh M. The challenge of respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2008;143(4):455-67. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07295.x>
- Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, et al; European Society for Blood and Marrow Transplantation. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(11):2071-6. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0919-0>
- Waghmare A, Abidi MZ, Boeckh M, Chemaly RF, Dadwal S, El Boghdady Z, et al. Guidelines for COVID-19 Management in Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapy Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(11):1983-94. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.07.027>
- Sharma A, Bhatt NS, St Martin A, Abid MB, Bloomquist J, Chemaly RF, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. *Lancet Haematol* 2021;8(3):e185-e193. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30429-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30429-4)
- Ljungman P, de la Camara R, Mikulska M, Tridello G, Aguado B, Zahrani MA, et al. COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. *Leukemia* 2021;35(10):2885-94. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01302-5>
- Shah GL, DeWolf S, Lee YJ, Tamari R, Dahi PB, Lavery JA, et al. Favorable outcomes of COVID-19 in recipients of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Invest* 2020;130(12):6656-67. <https://doi.org/10.1172/JCI141777>
- Piñana JL, Martino R, García-García I, Parody R, Morales MD, Benzo G, et al; Infectious Complications Subcommittee of the Spanish Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cell Therapy Group (GETH). Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Exp Hematol Oncol* 2020;9:21. <https://doi.org/10.1186/s40164-020-00177-z>
- Coll E, Fernández-Ruiz M, Sánchez-Álvarez JE, Martínez-Fernández JR, Crespo M, Gayoso J, et al; Spanish Group for the Study of COVID-19 in Transplant Recipients. COVID-19 in transplant recipients: The Spanish experience. *Am J Transplant* 2021;21(5):1825-37. <https://doi.org/10.1111/ajt.16369>
- Goldman JD, Robinson PC, Uldrick TS, Ljungman P. COVID-19 in immunocompromised populations: implications for prognosis and repurposing of immunotherapies. *J Immunother Cancer* 2021;9(6):e002630. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002630>
- Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, McKenzie DR, Del Molino Del Barrio I, Alaguthurai T, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2021;22(6):765-78. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00213-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00213-8)