

## COVID-19'a karşı Anti-spike Antikor Geliştiren Hematopoietik Kök Hücre Nakli Donörlerinin Kök Hücre Nakil Alıcılarının Bağışıklığı Üzerine Etkileri

### GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

2021 yılına girerken dünya, COVID-19 aşısına kavuşabilmenin telaşını yaşıyor. Faz 3 klinik çalışma ara sonuçlarının başarılı olduğu anlaşılan mRNA aşılarına, FDA ve EMA acil onay verdi (1). Şimdi inaktive COVID-19 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2) aşısının Faz 3 klinik çalışma ara sonuçları bekleniyor. Türkiye gibi birçok ülkelerin sağlık otoritesi şimdiden bu aşya acil onay vererek aşıyı tedarik etti. Hale hazırda, aşılamadan sonra ortaya çıkan antikorların infeksiyondan korumada ne kadar etkili olabileceği, koruyucu etkinin ne kadar süreceği, aşın uzun süreli güvenliğinin ne olacağı gibi konular tartışılmaktadır (2,3). Diğer yandan pandemi bütün hızı ile devam etmektedir. İnfeksiyonun iyileşmesinden sonra doku hasarları gelişmesine yönelik geç etkileri olabileceği insanları kaygılandırmaktadır. Bu yüzden geniş kitlelerin yakın zamanda aşılanacağı planlanmaktadır.

İnsan doku ve hücrelerinin elde edilmesi ve klinike kullanımı ile ilgili hasta, donör ve kök hücre ürün güvenliğini ilgilendiren Avrupa Birliği Parlamento ve Konsey direktifleri (4-6), uluslararası standartlar (FACT-JACIE, Netcort gibi) ve ulusal yönetmelikler dikkate alınarak, düzenlenen rehberler doğrultusunda uygulanmaktadır (7). Donörlerin aşılanması konusu bu başlıklardan birisidir. Teorik olarak nakil öncesinde donöre uygulanacak aşı programları, hastalardaki antikor oranını yükselterek enfeksiyonlara karşı koruyucu olabilir (örneğin tetanoz, difteri, hbv, de olduğu gibi) (8,9). Bu konuda son yıllarda hazırlanmış rehberler ve öneriler mevcut olmakla birlikte, donörlerin nakil öncesi aşılanması dair sınırlı sayıda çalışma vardır (8,10,11). Ayrıca, donörün yaşına ve durumuna uygun aşılanması dışında, sadece hastanın yararı için aşılanması bazı etik sorunlar doğurabileceği bilinmektedir (10,11).

SARS-CoV-2 yeni bir virüs olarak tanımlandıktan ve Mart 2020 de WHO tarafından COVID-19 pandemisi ilan edildikten sonra, hasta, donör ve kök hücre ürünü güvenliği ile ilgili olarak başta Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Grubu (European Group of Blood and Marrow Transplantation; EBMT) olmak üzere insan doku ve hücre merkezlerinde uygulanması tavsiyeler ve rehberler oluşturmaya başladı (12). Bu rehberler arasında Türk Hematoloji Birliğinin Kanita dayalı hematopoietik hücre donör rehberi ve tavsiyelerini de belirtmek gereklidir.

Pandemi sırasında donör güvenliği konuları en öncelikli konular arasına alındı. İnsan hücre ve doku merkezlerinde donörlerin infekte olma kaygısı ile gönüllü bağış yapmayı reddedebilecekleri, ya da donörlere ulaşım problemi olabileceği dikkate alındı. Dünya Sağlık Örgütü rehberi, tüm donörlere bağıstan 28 gün öncesinde infeksiyon, temas ve seyahat öyküsünün sorgulanmasını tavsiye etti. Uluslararası donör bankaları Dünya Kemik İliği Donörleri Birliği (World Marrow Donor Association; WMDA) ve Uluslararası Kemik İliği Donörleri Programı (National Marrow Donor Program; NMDP). Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), donörlerinin değerlendirilmesi için bir donör sorgulama sistemi oluşturdu. Avrupa Kan ve

Kemik İliği Nakli Grubu asemptomatik donörlerle toplama işlemi için başvuru öncesinde COVID-19 PCR testi ile edilmesini tavsiye etti. COVID-19 tanısı alan ya da SARS-CoV-2 ile enfekte hastalar ile temas eden donörler için bağışın iyileşmeden veya son temastan sonra 14 gün süre ile ertelenmesini istendi (12). İkinci dalga sırasında infeksiyonun dünyanın her yerinde artış göstermesi ve aile içi yayılmaların artması nedeni ile bağış öncesinde donörlerin 14 gün sosyal olarak izole edilmesi, gereksiz seyahat etmemeleri ve hijyene dikkat etmelerinin sağlanması tavsiye edildi (12).

COVID-19 infeksiyonu tanımlanmadan toplama prosedürü başlatılacak asemptomatik donörlerin aferez personelini etkilemesinin yanı sıra, G-CSF uygulanmasının muhtemel yan etkileri olabileceği, sitokin fırtınasını davet edebileceği iddia edildi (12). FDA kayıtlarına göre transfüzyonla geçen COVID-19 enfeksiyonu konfirme edilmemişinden kan ürünlerinde rutin SARS-CoV-2 taraması önerilmemektedir. Ancak donöre ulaşım veya kök hücre ürün transportunda yaşanacak güclükler nedeni ile periferik kan kök hücre ürününün dondurulması tavsiye edilmektedir (12).

Pandeminin yukarıda belirtilen ve donör güvenliği, kök hücre trafigi ve kök hücre nakil sürecini olumsuz yönde etkilemesinden dolayı, HKHN donörlerinin COVID-19'a karşı korunması önem kazanmaktadır. Bu güne kadar HKHN donörlerinin COVID-19 aşısı yapılmasına yönelik bir bilimsel çalışma veya öneri bulunmamaktadır. Ancak donörlerin yürütülen Ulusal Aşı kampanyaları kapsamında yaş grupları ile ilişkili olarak rutinde aşılanmaları olasıdır. COVID-19'a karşı bağıskık olan kök hücre donörlerinden yapılan allojenik nakillerde alıcılarda antikor cevabına ait bilgiler ise kısıtlıdır.

**Hipotez.** Gönüllü kök hücre donörü adaylarının COVID-19 kitle aşılama programı çerçevesinde aşılanması, tipki tetanoz ve hepatit B aşılamasında olduğu gibi alıcıda da antikor yanıtını sağlayabilir. Alıcıda antikor yanıtı, donör kaynaklı hematopoietik kök hücrelerin alıcıya yerleşmesi (engraftman) ve alıcıda immun yeniden yapılanma sonrasında, memory hücreler aracılığı ile gerçekleşebilir.

Bu çalışmada, COVID-19'a karşı doğal yolla veya aşılama sonucunda IgG yapısında anti-spike antikoru geliştiren donörlerin alıcıların bağıskılık cevabı üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışma tasarıımı

Çalışma ileriye dönük, çok merkezli ve klinik gözlemsel tanımlayıcı bir çalışma olarak planlanacaktır. Tedavi ve nakil sürecinde herhangi bir değişiklik veya müdahale olmayacağıdır. Çalışma, Başkent Üniversitesi koordinatör merkez olduğu Türk Hematoloji Derneği Donör Akademi Araştırma Takımı (DART) çalışması olarak yürütülecektir. Çalışma,

Türkiye de aşı uygulaması başlatılma tarihi dikkate alınarak antikorların gelişeceği Nisan 2021 tarihinde başlatılacak ve Aralık ayında sonlandırılacaktır.

Ulusal yönetmeliklere ve Uluslar arası standartlara uygun olarak, aile içi allojenik hematopoietik kök hücre nakli doneörü ölçütlerini karşılayan, erişkin yaşta olan (18-60y), ve çalışma için onay veren kadın ve erkek tüm aile içi donörler çalışmaya dahil edilecektir. Bu donörlerden nakil yapılan yaşıları 18-60 arasında olan kadın ve erkek tüm alıcılar, hastalık türü dikkate alınmadan sırası ile çalışmaya alınacaktır.

Çalışmaya dahil edilen tüm donör ve alıcılarına nakil işlemi öncesinde COVID-19 infeksiyonu veya COVID-19 aşısı öyküsü ve yapılan aşının hangi aşı olduğu sorulacak, bu bilgiler e-nabız sisteminden kontrol edilecektir. Donörler kök hücre toplama işleminden, alıcılara ise kök hücre infüzyonundan 1 ay öncesinde olacak şekilde rutin nakil sürecinin bir gereği olarak PCR ile yapılan SARS-CoV-2 nazofarengéal sürüntü test sonuçları kaydedilecektir. Çalışma ile ilişkili olarak COVID-19 anti-spike antikorları (IgG) antikör ölçümü yapabilmek için 4 ml kan örneği alınacaktır.

Nakilden sonra ise 3. ayda antikor ölçümü için sadece alıcılardan 4 ml kan örneği alınacaktır.

Alıcılarda nakil sonrasında semptom gelişmesi durumunda nazofarengéal sürüntüden yapılan COVID-19 PCR test sonuçları not edilecektir.

Kök hücre nakli öncesinde e-nabız taramalarında daha önceden COVID-19 PCR testi yapılmamış veya yapılmışsa da negatif olan ve anti-spike antikoru bulunmayan donörler ve alıcıları kontrol grubu olacaktır. Nakil öncesi öykü ve e-nabızda PCR test sonuçları ne olursa olsun COVID-19 anti-spike IgG antikoru pozitif bulunan donörler ve alıcıları ise çalışma grubu olacaktır.

Çalışmadan dışlama ölçütleri: Akraba dışı donörler ile pediatrik (<18y) ve > 60y donörler, ikinci doz aşılamadan 15 günden daha kısa sürede aşlama öyküsü olup henüz antikor geliştirmemiş donörler ile nakil öncesinde COVID-19 anti-spike IgG antikoru pozitif bulunan tüm alıcılar ile > 60y alıcılar çalışmadan dışlanacaktır.

Çalışma, kurum etik kurul başvuruları yapılmadan önce, TC Sağlık Bakanlığının COVID-19 konusunda bilimsel araştırma çalışmaları yönergesine uygun olarak TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü COVID-19 Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonundan (<https://bilimselaraştırma.saglik.gov.tr>) onay alınmıştır. Başkent Üniversitesi Etik Kurulu'nun önerisi üzerine 08.04.2021 tarihinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna da başvuru yapılmıştır. Başka herhangi bir merkezden etik kurulu onayı alınmamıştır. Çalışma bir DART çalışması olduğundan allojenik kök hücre nakli yapan tüm merkezler için, Kurumumuz Etik Kurulundan onayı alındıktan sonra Türk Hematoloji Derneği aracılığı ile çağrı yapılacaktır. Merkezler belirlendikten sonra katılacak merkezler ve sorumlu yürütücülerı Araştırma

Kuruluna ayrıca bildirilecektir. Proje yürütücü merkezi olarak Başkent Üniversitesinden proje desteği alınacaktır.

#### **Veri toplama**

Çalışma Türk Hematoloji Derneği Donör Akademi Araştırma Takımı (DART) çalışması olarak çok merkezli yürütülecektir. Çalışmaya DART listesinde üye, mentor veya destek grubu olarak yer alan araştırmacıların temsil ettiği merkezlerin katılacaklardır.

Donörlerin ve transplant yapılan alıcıların demografik verileri ile donör değerlendirme işlemi sırasında sorulan sorulara ait bilgiler merkezlerin donör ve alıcıları için kullandığı transplant dosyalarından toplanacaktır. Donör ve alıcılara ait veriler Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezinin kullandığı PRANA (Monad, Ankara) Elektronik Sağlık Kayıt Sisteminden toplanacaktır. Çalışmaya katılan diğer merkezlerde veriler Hastanelerin Elektronik Hasta Bilgi Yönetim Sistemleri veya hasta dosyalarından elde edilecektir. Mortalite kayıtları T.C Sağlık Bakanlığı Merkezi Nüfus İdaresi Sistemi (MERNİS) aracılığı ile doğrulanacaktır.

Çalışmaya alındıktan sonra COVID-19 tanısı alan donör ve alıcıların klinik gidişi, telefon kaydı başlığı altında takip edildikleri pandemi kliniği doktorları ile yapılan görüşme kayıtları ve/veya TC Sağlık Bakanlığının Ulusal Elektronik Sağlık Kayıt Sistemi olan e-nabızdan (<https://enabiz.gov.tr/>) alınacaktır.

Toplanan veriler donör ve alıcıların demografik verilerini içerecektir. Donör verileri, WMDA'nın donör değerlendirme işlemi sırasında kullandığı standart soruları yanında, COVID-19 aşılamasına ait soruları (Tarih, aşının cinsi, kaç defa uygulandığı gibi), temas öyküsü ve COVID-19 semptomlarına ait soruları içerecektir. Alıcı verileri ise, yaş ve cinsi yanında, hastalıkları, Sorror komorbid skoru, nakil öncesinde hastalık durumu, ve performans bilgileri not edilecektir. Alıcılar 3 ay süre ile COVID-19 enfeksiyonu semptomlarının gelişimi yönünden takip edilecektir. Semptomlar boğaz ağrısı, öksürük, ağrılı kriz, miyalji, tat-duyu kaybı, ishal, baş ağrısı, ateş, solunum sıkıntısı, akut göğüs sendromu, ARDS veya kapiller kaçak sendromu, tromboz, diğer semptomlar olarak kaydedilecektir. Laboratuvar verileri ise PCR testi yanında enfeksiyon geçirenlerden tam kan sayımı, d-dimer, C-reaktif protein düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına yönelik biyokimya incelemeleri, akciğer grafisinde infiltrasyon, akciğer tomografisinde buzlu cam varlığını kapsayacaktır. COVID-19 tedavisinde favipravir, heparin, ASA, tocisizumab, steroid, plazma kullanımı, entübasyon ihiyacının olup olmadığı değerlendirilip, takip süreleri, iyileşme süreleri, tanıdan sonra 30 ve 90. günde semptom varlığı, son durumları (mevcutsa güncel PCR testleri dahil) ve gelişen komplikasyonlar değerlendirilecektir.

#### **Ölçümler**

Örnek toplama: Çalışmaya katılan merkezler, pandemi döneminde TC Sağlık Bakanlığı COVID Pandemi Rehberine uygun olarak, hazırlama rejimi başlamadan donör ve alıcılar ait

önceden yapılmış PCR test sonuçları e-nabızdan takip edilerek not edilecektir. Aynı şekilde donör veya hastalarda COVID-19 semptomları gelişmesi durumunda yönergelere uygun şekilde yapılmış olan PCR test sonuçları kaydedilecektir.

Donör ve alıcılarından COVID-19'a karşı anti-spike IgG antikor ölçümleri tek merkezde ve aynı yöntem kullanılarak yapılacaktır. Bunun için çalışmaya katılan merkezler aldığıları serum örneklerini, bir kurye tarafından alınıcaya kadar -20 derecede dondurarak saklayacaklardır. Kuryeler tarafından serum örnekleri aynı sıcaklık koşullarında Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuarına getirilerek test edilecektir.

**Ölçümler:** COVID-19 anti spike IgG antikorları, COVID-19'un spike antijenlerine karşı oluşan antikorları test etmeye yönelik, mikroEliza yöntemi kullanılarak analiz edilecektir (13).

### Tanımlar

COVID-19 tanısı TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Bilimsel Danışma Kurulu Çalışmasına göre ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağruları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri ve klinik tablonun başka bir neden/ hastalık ile açıklanamaması, semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temasının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma/COVID-19 vakası ile yakın temas sonrası 14 gün içinde akut solunum yolları enfeksiyonu semptomları, hipoksemi, hipotansiyon, akciğer görüntülemesinde yaygın radyolojik bulgu ve bilinç değişikliği nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği da ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağruları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması olası vaka olarak, olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgular ise kesin vaka olarak tanı tanımlanacaktır.

(<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemiyoloji-ve-tani.html>).

COVID-19 klinik derecelendirme için T.C Sağlık Bakanlığı ve ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tanımları dikkate alınacaktır.

**Asemptomatik veya presemptomatik hastalık:** Testi pozitif olup COVID-19'la uyumlu semptomları olmayan kişiler,

**Hafif hastalık:** COVID-19 olgu tanımı kriterlerini taşıyan semptomatik (ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı, kusma, diyare, tat-koku kaybı gibi) hastalar, soluk darlığı, dispne veya radyolojik anomalilik olmaması,

**Orta ağırlıkta hastalık:** Pnömoni. Klinik değerlendirme veya görüntüleme sırasında akut solunum yetmezliği kanıtı gösteren ve oda havasında oksijen saturasyonu  $\geq 94\%$  olan kişiler,

**Ağır hastalık:** Ağır pnömoni. Oda havasında  $O_2 < 94\%$  olan kişiler,  $PaO_2/ FiO_2 < 300 \text{ mm Hg}$ , solunum frekansı  $> 30 / \text{dakika}$  veya akciğer infiltrasyonları  $> 50\%$

**Kritik hastalık:** Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya multiorgan disfonksiyonu olan kişiler olarak tanımlanacaktır.

Dispne ve solunum distresi olan, solunum sayısı  $\geq 30/\text{dk}$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  olan, oksijen ihtiyacı izlemde artış gösteren,  $5 \text{ L/dk}$  oksijen tedavisine rağmen  $\text{SpO}_2 < \% 90$  veya  $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$  olan, hipotansiyon (sistolik kan basıncı  $< 90 \text{ mmHg}$  ve olağan SKB dan  $40 \text{ mmHg}$  dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı  $< 65 \text{ mmHg}$ , taşikardi  $> 100/\text{dk}$ , akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalar, troponin yüksekliği ve aritmi, laktat  $> 2 \text{ mmol}$ , kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmaratus gibi cilt bozuklıklarının varlığı yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken olgular olarak tanımlanacaktır.

(<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid-19rehberiskinhastatedavisipdf.pdf>).

**Birincil Ulaşım noktaları:** donör ve hastada COVID-19 anti-spike IgG antikor gelişimi, donör ve alicılarda COVID-19 infeksiyon gelişim oranı, COVID-19 ilişkili mortalite oranı

**İkincil ulaşım noktası:** Kök hücre ürünü toplama başarısızlığı, COVID-19 infeksiyonu derecesi, hastada COVID-19 antikoru gelişimine etkili faktörler

## İstatistik

Çalışma için yapılan bioistatistik değerlendirme sonucu ve çalışma kitlerinin test sayısı birlikte değerlendirilmesi sonucunda çalışmanın 96 gönüllü donör ve alıcı üzerinde yürütülmesi planlanmıştır. Çalışmaya alınan donör ve alicıların 30'unun yürütücü merkez olan Başkent Üniversitesiinden, geri kalanının ise katılımcı merkezlerden olması tahmin edilmektedir.

Veriler bilgisayarda SPSS 22.0 programı (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edilecektir. Sürekli değişkenler normal ise ortalama± standart sapma [Kolmogorov-Smirnov testinde  $P > 0.05$  ya da Shapira-Wilk ( $n < 30$ )] olarak belirtilecek, eğer sürekli değişkenler anormal ise medyan olarak yazılacaktır. Gruplar arası kıyaslamada Mann-Whitney U testi kullanılacaktır. Gruplar arası mukayese için Ki kare ya da Fisher' exact testi ile analiz edilecektir.

• **COVID-19 infeksiyonu geçirme oranı:** donorlerde aşılamadan, hastalarda ise nakilden 3 ay içerisinde semptom gelişen ve PCR testi pozitif bulunan hasta oranı; **COVID-19 ilişkili mortalite oranı:** donorlerde aşılamadan, hastalarda ise nakilden 3 ay içerisinde COVID-19 infeksiyonu tanısı alıp infeksiyondan kaybedildiği tespit edilen ölüm oranı; **İyileşme süresi:** infeksiyon tanısından sonra asemptomatik oluncaya, bulgular kayboluncaya ve PCR testi negatifleşinceye kadar geçen ay cinsinden zaman olarak tanımlanacaktır.

## BEKLENTİLER VE BİLİMSEL KATKILAR

BASAKENT ÜNİVERSİTESİ  
ADANA DR. TÜRGUT NOYAN  
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ  
PROF.DR. CAN BOGA  
DİPTESİ NO: 33319  
İŞ HASTALIKLARI VE HEMATOLOJİ ÜZMİ

- Bu çalışma ile, pandemi döneminde acil kullanım onayı verilen COVID-19 aşıları ile, ya da doğal olarak antikor geliştiren kök hücre donörlerinin nakil alıcılarında da antikor gelişimine etkisi anlaşılacaktır.
- Aşıların donör ve hastalar için klinik olarak infeksiyondan koruyucu etkileri gözlenebilecektir.
- Anti-spike antikorların donör ve hastalarda varlığının nakil sürecine etkileri saptanacaktır.
- Donör ve alıcılarda anti-spike antikorlarının klinik olumlu etkilerinin gözlenmesi durumunda, kök hücre toplama ve nakli işleminin gereksiz ötelenmesini önleyebilecektir.
- Kök hücre donörlerine COVID-19 aşısı uygulanması konusunda bilimsel öneri ve rehberlerin geliştirilmesine dayanak oluşturacaktır.

## Kaynaklar

1. Lindsey R. Baden, M.D., Hana M. El Sahly, M.D., Brandon Essink, M.D., Karen Kotloff, M.D., Sharon Frey, M.D., Rick Novak, M.D., David Diemert, M.D., Stephen A. Spector, M.D., Nadine Roush, M.D., C. Buddy Creech, M.D., John McGettigan, M.D., Shishir Kehtan, M.D., Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389 | December 30, 2020
2. Guler SA, Ebner L, Beigelman C, et al. Pulmonary function and radiological features four months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. Eur Res J. 2021 Jan 8;2003690. doi: 10.1183/13993003.03690-2020.
3. Mariana C. Castells, M.D., Ph.D., and Elizabeth J. Phillips. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines DOI: 10.1056/NEJMoa2035389 | December 30, 2020
4. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
5. Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.
6. Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
7. International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, And Administration Accreditation Manual Book Version 7.0 March 2018.
8. Storek J, Dawson MA, Lim LC, Urman BE, Stevens-Ayers T, Viganego F, Herremans MM, Flowers ME, Witherspoon RP, Maloney DG, Boeckh M. Efficacy of donor vaccination before hematopoietic cell transplantation and recipient vaccination both before and early after transplantation. Bone Marrow Transplant 2004;33:337-346.

9. Parkkali T, Käyhty H, Hovi T, et al. A randomized study on donor immunization with tetanus-diphtheria, Haemophilus influenzae type b and inactivated poliovirus vaccines to improve the recipient responses to the same vaccines after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2007; 39: 179-188.
10. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:1143-1238.
11. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. Bone Marrow Transplantation 2009 ;44:521-526.
12. Corona virus disease and Covid-19: EBMT Recommendations version 13, December 22, 2020  
<https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-12/EBMT%20COVID-19%20guidelines%20and%20summary%20v.13.pdf>.
13. Pickering S, Betancor G, Galao RP, et al. Comparative assessment of multiple COVID-19 serological technologies supports continued evaluation of point-of-care lateral flow assays in