

Hastane Yatışı Gerektiren Ciddi COVID-19'da Aşılamanın ve Komorbid Hastalıkların Prognoz ile İlişkisi

Impact of Vaccination and Comorbidities on Prognosis of Severe COVID-19 Patients Requiring Hospitalization

Zeynep Tekin-Taş¹ , Elif Nur Özbay-Haliloğlu¹ 

¹Sincan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: COVID-19 için geliştirilen aşılar, pandemi ile mücadelede en önemli unsurlardan biridir. Bununla birlikte, tüm dünyada aşılama rağmen enfeksiyon olguları bildirilmeye devam etmektedir. Çalışmamızda, ciddi COVID-19 nedeniyle hastaya yatırılarak izlenen hastalarda aşılama durumu ile kötü prognoz gelişimi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Bu retrospektif tek merkezli çalışmada, 01 Mart - 30 Kasım 2021 tarihleri arasında COVID-19 tanısı ile yatırılarak takip edilen hastalar değerlendirildi. Hastalar, aşılama durumlarına göre 'aşısız' ve 'aşılı' olmak üzere iki grupta incelendi. Aşısız ve aşılı gruplar; yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, hastane yatış süreleri, yoğun bakım ihtiyacı, mortalite durumları ve laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 775 hasta dahil edildi. Hastaların %20.1'inde yoğun bakım ihtiyacı ve %7.4'ünde mortalite gelişti. Aşılı grupta; yaş, en az bir komorbid hastalık varlığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), immünsüpresyon, akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği aşısız gruba göre daha yüksek saptandı. İki grup arasında yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite açısından anlamlı düzeyde fark saptanmadı.

Sonuç: Aşılamanın tüm hasta gruplarında yaygın koruma sağladığı bilinmekle birlikte çalışmamız; yaşı ilerlemiş olan ve hipertansiyon, diabetes mellitus, KOAH, immünsüpresyon, akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda "breakthrough" enfeksiyon riskinin devam ettiğini ve ek korunma önlemlerinin alınması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: COVID-19, aşılama, prognoz

ABSTRACT

Objective: COVID-19 vaccines have been among the most critical tools in combating the pandemic. Nevertheless, post-vaccination infections continue to be reported globally. This study aims to investigate the association between vaccination status and prognosis in severe COVID-19 cases requiring hospitalization.

Methods: This retrospective single-center study evaluated patients hospitalized with a diagnosis of COVID-19 between March 1, 2021, and November 30, 2021. Patients were categorized into two groups based on their vaccination status. The groups were compared regarding age, gender, comorbidities, length of hospital stay, need for intensive care, mortality, and laboratory parameters.

Results: A total of 775 patients were included in the study, of whom, 20.1% required intensive care, and 7.4% died. The vaccinated group had a higher proportion of patients with advanced age and at least one comorbid condition, hypertension, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), immunosuppression, acute renal failure, chronic kidney disease, and congestive heart failure, compared to the unvaccinated group. However, there was no significant difference between the two groups in terms of intensive care requirements or mortality rates.

Conclusion: The findings of our study indicate that, despite the high efficacy of COVID-19 vaccines, the risk of breakthrough infection persists in patients with advanced age, hypertension, diabetes mellitus, COPD, immunosuppression, acute renal failure, chronic kidney disease, and congestive heart failure. Therefore, additional protective measures may be warranted for these high-risk populations.

Keywords: COVID-19, vaccination, prognosis

GİRİŞ

Şiddetli akut solunum yolu sendromu virüsü (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün raporları 21 Temmuz 2024 itibarıyla dünya genelinde 7 milyondan fazla ölüm ve 775 milyondan fazla kümülatif COVID-19 olgusu olduğunu göstermektedir (1). Günümüzde hastalığın küresel düzeyde etkileri önemini bir miktar kaybetmekle birlikte özellikle riskli gruplarda COVID-19'a bağlı ciddi hastalık, hastane yatışı ve yoğun bakım ihtiyacı görülmeye devam etmektedir.

COVID-19 için geliştirilen aşılar pandeminin kontrol altına alınmasında en önemli unsurlardan biri olmuştur (2). Kapsamlı randomize kontrollü çalışmalar ve gerçek yaşam verileri sayesinde aşılardan SARS-CoV-2'ye bağlı semptomatik hastalığı, hastane yatışını ve ölümleri yüksek oranda önlediği gösterilmiştir (3-6). Aşıların yüksek etkinliğine rağmen kısmi aşılanmış ve tam doz aşılı bireylerde COVID-19'a bağlı "breakthrough" enfeksiyon, ciddi hastalık, hastane yatışı ve yoğun bakım ihtiyacı gelişebildiği bilinmektedir. Uygulanan aşının tipi, SARS-CoV-2 varyantı, aşı uygulamasının üzerinden geçen süre, ileri yaş, çoklu komorbidite varlığı ve immünsüpresyon gibi durumların değişen immün yanıtla birlikte koronavirus aşılarının etkinliğini değiştirebileceği bildirilmiştir (7-9).

Tüm dünyada farklı tiplerde (inaktif virus, mRNA, viral vektör ve protein alt ünitesi, vb.) COVID-19 aşıları onaylanmıştır. Aşılama politikalarının bir sonucu olarak, dünyanın farklı bölgelerinde değişen homolog ve heterolog şemalar doğrultusunda farklı primer ve "booster" dozlar uygulanmaktadır. "Breakthrough" SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalar çoğunlukla mRNA aşılı veya viral vektör aşılarının incelendiği çalışmalardır (10-12). Ülkemiz gibi, inaktif virus aşısı ve mRNA aşısının birlikte uygulandığı ülkelerin sayısının görece az olması nedeniyle, "breakthrough" enfeksiyonlarda heterolog aşılama ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızda, ciddi COVID-19 nedeniyle hastaya yatırılarak izlenen hastalarda aşılama durumu ile kötü prognoz gelişimi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

YÖNTEMLER

Tek merkezli, gözlemsel ve retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya, 01 Mart - 30 Kasım 2021 tarihleri arasında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi ile doğrulanmış COVID-19 tanısı alarak ciddi pnömoni nedeni ile hastaneye yatırılan ve takip edilen 18 yaş ve üzeri hastalar dâhil edildi. 18 yaşın altında olanlar, aşılama durumlarına ve tıbbi bilgilerine ulaşılamayanlar, gebe olanlar ve SARS-CoV-2 PCR test sonucu negatif olup yalnızca toraks tomografi bulguları ile COVID-19 tanısı alanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik özelliklerine, klinik bilgilerine, laboratuvar sonuçlarına ve aşılama durumlarına, hastane veritabanı, T.C. Sağlık Bakanlığı e-Nabız Kişisel Sağlık Sistemi, Halk Sağlığı Yönetim Sistemi ve T.C. Sağlık Bakanlığı AŞILA Mobil Uygulaması ile ulaşıldı.

Çalışma Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 5 Ocak 2022 tarih ve E2021-72 karar numarasıyla onaylandı.

Olgu Tanımları

T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi'ne uygun olarak, PCR testi ile doğrulanmış ve yatarak tedavi gerektiren ciddi pnömoni tanısı alan hastalar (oda havasında SpO₂ düzeyi ≤94, solunum sayısı ≥30/dk veya radyolojik görüntüleme akciğer infiltrasyonu ≥%50) ciddi COVID-19 hastası olarak tanımlandı ve çalışmaya dahil edildi.

Tablo 1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri (N=775)

Değişkenler	n (%)
Yaş, ortalama ± SS	58.80±15.22
Cinsiyet (Kadın)	423 (54.6)
En Az Bir Komorbidite Varlığı	505 (65.2)
DM	230 (29.7)
HT	333 (43)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	39 (5)
Astım	68 (8.8)
Koroner arter hastalığı	94 (12.1)
Konjestif kalp yetmezliği	14 (1.8)
Romatizmal hastalık	24 (3.1)
İmmünsüpresyon	13 (1.7)
Akut böbrek hasarı	24 (3.1)
Kronik böbrek hastalığı	15 (1.9)
Hipotiroidi	40 (5.2)
Aşılanmış hasta sayısı	256 (33)
Aşılama Durumu	
2 doz CoronaVac	170 (66.4)
3 doz CoronaVac	53 (20.7)
2 doz BNT162b2	17 (6.6)
2 doz CoronaVac +1 doz BNT162b2	16 (6.3)
Yatış süresi (IQR: %25-75)	10 (8-13)
Yoğun Bakım İhtiyacı	156 (20.1)
Mortalite	57 (7.4)
Laboratuvar, medyan (IQR: %25-75)	
Hemoglobin, g/Lt	13.24 (12.10-14.22)
Lenfosit sayısı×10 ³ /μl	0.90 (0.64-1.28)
Lenfosit %	16.2 (10.5-23.3)
Trombosit sayısı ×10 ⁹ /lt	195 (159-247)
ALT, Ü/Lt	24.5 (16.4-37.8)
AST, Ü/Lt	31.2 (23.2-47.6)
CRP g/Lt	8.22 (3.53-12.80)
D-dimer, mg/Lt	0.59 (0.39-1.01)
Ferritin, μg/Lt	338.29 (161.1-744.5)
LDH, Ü/Lt	288.2 (228.1-363.1)
Troponin I, pg/ml	3.3 (1.9-7.6)

DM: Diabetes mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **SS:** Standart sapma, **IQR:** "Interquartile range", **CRP:** C-reaktif protein, **AST:** Aspartate aminotransferase, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **LDH:** Laktat dehidrogenaz.

Hastalar aşılama durumlarına göre 'aşısız' ve 'aşılı' olmak üzere iki grupta incelendi. Daha önce hiç aşılama yapılmayan, tek doz CoronaVac aşısı (Sinovac Life Sciences, Pekin, Çin) ya da tek doz BNT162b2

Tablo 2. Aşılı ve Aşılanmamış Hastaların Karşılaştırılması

Değişkenler	Aşılanmamış Hastalar n=519 (%67)	Aşılı Hastalar n=256 (%33)	p
Yaş, ortalama $\pm$ SS	54.37 $\pm$ 14.65	66.77 $\pm$ 12.12	<0.001
Cinsiyet (Kadın)	277 (53.4)	146 (57)	<0.001
En Az Bir Komorbidite Varlığı	293 (56.5)	212 (82.8)	<0.001
Diabetes mellitus	126 (24.3)	104 (40.6)	<0.001
Hipertansiyon	174 (33.5)	159 (62.1)	<0.001
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	19 (3.7)	20 (7.8)	0.013
Astım	42 (8.1)	26 (10.2)	0.340
Koroner arter hastalığı	55 (10.6)	39 (15.2)	0.064
Konjesif kalp yetmezliği	5 (1.0)	9 (3.5)	0.012
Romatizmal hastalık	13 (2.5)	11 (4.3)	0.176
İmmünsüpresyon	5 (1.0)	8 (3.1)	0.037
Akut böbrek hasarı	4 (0.8)	20 (7.8)	<0.001
Kronik böbrek hastalığı	5 (1.0)	10 (3.9)	0.010
Hipotiroidi	28 (5.4)	12 (4.7)	0.675
Yatış süresi (IQR: %25-75)	9 (7-12)	10 (8-14)	0.001
Yoğun Bakım İhtiyacı	97 (18.7)	59 (23)	0.155
Mortalite	33 (6.4)	24 (9.4)	0.130
Laboratuvar, medyan (IQR: %25-75)			
Hemoglobin, g/l	13.4 (12.3-14.3)	12.9 (11.6-14.1)	0.001
Lenfosit sayısı $\times 10^3/\mu$ l	0.97 (0.69-1.33)	0.81 (0.58-1.16)	<0.001
Lenfosit (%)	18 (12.6-23.9)	12.5 (8.42-17.9)	<0.001
Trombosit sayısı $\times 10^9/\text{lt}$	192 (154-241)	202 (163.2-270)	0.024
ALT, U/l	27 (14.6-42.2)	20.2 (14.7-30.3)	<0.001
AST, U/l	35 (25.3-11.24)	27.1 (19.8-36.4)	<0.001
CRP g/l	6.94 (3.23-11.24)	10.62 (5.66-15.38)	<0.001
D-dimer, mg/l	0.62 (0.40-1.01)	0.54 (0.36-1.00)	0.152
Ferritin, μ g/l	361.8 (164.9-807.9)	312.08 (157.8-616.3)	0.110
LDH, U/l	305.5 (242.2-393.0)	257.5 (199.6-322.3)	<0.001
Troponin I, pg/ml	3.3 (2.0-7.3)	3.3 (1.5-8.3)	0.995

SS: Standart sapma, IQR: "Interquartile range", CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz

(Pfizer-BioNTech) aşısı olan ve iki doz aşılı olup son doz aşılama üzerinden en az 14 gün geçmemiş olan hastalar aşısız grup olarak tanımlandı. En az iki doz aşılı olup (iki doz CoronaVac, üç doz CoronaVac, iki doz CoronaVac ve bir doz BNT162b2, iki doz BNT162b2) aşılama üzerinden en az 14 gün geçmiş olan hastalar aşılı grup olarak tanımlandı. Aşısız ve aşılı gruplar yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, hastane yatış süreleri, yoğun bakım ihtiyacı, mortalite durumları ve laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analizler

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistikler ortanca ve 25.-75. yüzdilik dilimler (interquartile range - IQR) olarak, kesikli veriler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov-Smirnov testinden yararlanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) χ^2 ve Fisher kesin testi; sürekli verilerin karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan verilerde bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen ve-

rilerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Verilerin analizi, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 20.0 programı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile yapıldı ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 775 hasta dahil edildi; yaş ortalaması 58.80 ± 15.22 yıl olup %54.6'sı kadındı. Hastaların 505 (%65.2)'inde en az bir komorbid hastalık saptandı. En sık saptanan komorbidite hipertansiyon (%43) idi. Hastaların %33'ü aşılandı ve en sık olarak iki doz CoronaVac aşısı (%66.4) olduğu saptandı. Yoğun bakım ihtiyacı hastaların %20.1'inde ortaya çıkmıştı ve %7.4'ünde mortalite gelişmişti (Tablo 1).

Aşılı grupta; yaş, en az bir komorbid hastalık varlığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), immünsüpresyon, akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği aşısız gruba göre daha yüksekti. İki grup arasında yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite açısından anlamlı düzeyde fark saptanmadı (Tablo 2).

İRDELEME

Çalışmamızda, aşılama sonrası "breakthrough" enfeksiyon geçiren ciddi COVID-19 hastalarının, aşısızlara göre daha yaşlı ve daha çok komorbiditeye sahip oldukları saptandı. Ek olarak, aşıli grupta hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, KOAH, kronik böbrek hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği anlamlı düzeyde daha fazla idi. Aşılı ve aşısız grupta yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite açısından anlamlı düzeyde fark saptanmadı.

Pandeminin başlangıcından bu yana hem aşılama öncesi hem de aşılama sonrası dönemde hastalık prognozu ile ilişkili en önemli risk faktörlerinden biri yaş olarak bildirilmiştir (13-14). Artan yaşla birlikte nötralizan antikor aktivitesi ve titresinde azalma, T hücre bağışıklığının zayıflaması gibi faktörler nedeniyle "breakthrough" enfeksiyon riskinin beklenen bir durum olduğu bildirilmiştir (15). Benzer mekanizmalar sonucu altta yatan komorbid hastalıklar da ciddi COVID-19'a bağlı morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindendir (15). Değerlendirilen hasta sayısının 1 218 630 olduğu bir kohort çalışmasında, çalışmamıza benzer şekilde diabetes mellitus, KOAH ve kronik böbrek hastalığı olanlarda "breakthrough" enfeksiyonun görülme olasılığı iki kat fazla olarak bildirilmiştir (16). Bu nedenle dünyada ve ülkemizde yapılan COVID-19 aşı kampanyalarında ileri yaş ve komorbiditesi olan hastalar önceliklendirilmiştir. Çalışmamız da yapılan diğer çalışmalarla benzer şekilde "breakthrough" enfeksiyon geçiren grupta, yaş ve komorbidite hastalık varlığının daha yüksek olduğunu gösterdi (12,17,18).

Ülkemizde yoğun bakım gereksinimi olan COVID-19'lu hastaların değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, bulgularımızla benzer şekilde CoronaVac aşısı olan ve olmayan grup arasında mortalite açısından anlamlı düzeyde bir fark bildirilmemiştir (19). Bununla birlikte, aşıli grupta yaş ve komorbiditenin daha yüksek olduğu ve mortalitenin bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirildiği bildirilmiştir. Yavuz ve arkadaşlarının (18) yaptığı çalışmada, CoronaVac ile aşılanan grupta mortalite oranı yüksek bildirilmiştir; söz konusu çalışmanın alt grup analizinde, aşıli grup için yaş, kronik böbrek hastalığı ve akut böbrek hasarı mortalite için risk faktörleridir. İnaktif koronavirus aşısı dışında kullanılan aşılar sonrasında ortaya çıkan "breakthrough" enfeksiyonlarda da benzer bulgular rapor edilmiştir (20). Aşıların COVID-19'dan korunma ve kötü sonuçlanma riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, çalışmamızda mortalite ve yoğun bakım ihtiyacı açısından iki grup arasında anlamlı düzeyde fark saptanmadı. Bu durumun, "breakthrough" enfeksiyon grubunun daha ileri yaşta ve çoklu komorbiditelere sahip bulunması ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. İleri yaş ve komorbiditenin

COVID-19'un sonuçları üzerinde bağımsız risk faktörleri olduğunu gösteren diğer çalışmalar, bu bulgumuzu desteklemektedir (21,22).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı; inaktif aşı, mRNA aşısı ve bu iki aşının birlikte uygulandığı hastaların aşıli grup adı altında tek bir grupta incelenmesidir. Ayrıca, örneklem sayısının yetersizliği nedeniyle farklı gruplarının tek tek prognoza etkisini de değerlendiremedik. Diğer yanda, retrospektif olarak gerçekleştirilen çalışmamızda SARS-CoV-2 varyant analizine erişemedik ve hastalarda nötralizan antikor düzey ölçümü yapılmadığı için aşı etkinliğini değerlendirecek niceliksel verilerden de yoksunduk.

Sonuç olarak; aşılama sonrası "breakthrough" enfeksiyon geçiren ciddi COVID-19 hastalarının, aşısızlara göre daha ileri yaşta ve daha çok komorbiditeye sahip kişiler olduğunu saptadık; aşıli ve aşısız grupta yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite açısından ise anlamlı düzeyde bir fark tespit etmedik. Aşılanmanın tüm hasta gruplarında yaygın koruma sağladığı bilinmekle birlikte çalışmamızın bulgularının ileri yaşta olup komorbid hastalığı olan kişilerin "breakthrough" enfeksiyon için risk altında olduğunu ve COVID-19'dan korunmada aşı dışında ek tedbirlerin alınması gerektiğini gösterdiğini düşünüyoruz.

Hasta Onamı

Veriler retrospektif olarak değerlendirildiği için hasta onamı alınmamıştır.

Etik Kurul Kararı

Çalışma için Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 5 Ocak 2022 tarih ve E2021-72 karar numarasıyla onay alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – Z.T.T., E.N.Ö.H.; Tasarım – Z.T.T., E.N.Ö.H.; Denetleme – Z.T.T., E.N.Ö.H.; Kaynak ve Fon Sağlama – Z.T.T., E.N.Ö.H.; Malzemeler/Hastalar – Z.T.T., E.N.Ö.H.; Veri Toplama ve/veya İşleme – Z.T.T., E.N.Ö.H.; Analiz ve/veya Yorum – Z.T.T., E.N.Ö.H.; Literatür Taraması – Z.T.T., E.N.Ö.H.; Makale Yazımı – Z.T.T., E.N.Ö.H.; Eleştirel İnceleme – Z.T.T., E.N.Ö.H.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

Teşekkür

Merkezimizin COVID-19 servisinde çalışan tüm sağlık personeline emekleri için teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard [Internet]. Geneva: World Health Organization. [erişim 13 Ağustos 2024]. <https://covid19.who.int/table>
2. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, et al. Clinical outcomes of adult patients hospitalized with COVID-19 after vaccination. Trop Med Infect Dis. 2021;6(4):175. [CrossRef]
3. Tenforde MW, Self WH, Gaglani M, et al; IVY Network. Effectiveness of mRNA vaccination in preventing COVID-19-associated invasive mechanical ventilation and death - United States, March 2021-January 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(12):459-65. [CrossRef]
4. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, 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. Erratum in: *Lancet*. 2022;399(10323):436. [\[CrossRef\]](#)
5. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al; COVE Study Group. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16. [\[CrossRef\]](#)
6. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111. Erratum in: *Lancet*. 2021;397(10269):98. [\[CrossRef\]](#)
7. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Immunogenicity of a single dose of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine in solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2021;325(17):1784-6. [\[CrossRef\]](#)
8. Müller L, André M, Moskorz W, et al. Age-dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 coronavirus disease 2019 vaccination. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):2065-72. [\[CrossRef\]](#)
9. Sun J, Zheng Q, Madhira V, et al; National COVID Cohort Collaborative (N3C) Consortium. Association between immune dysfunction and COVID-19 breakthrough infection after SARS-CoV-2 vaccination in the US. *JAMA Intern Med*. 2022;182(2):153-62. [\[CrossRef\]](#)
10. Havers FP, Pham H, Taylor CA, et al. COVID-19-associated hospitalizations among vaccinated and unvaccinated adults 18 years or older in 13 US States, January 2021 to April 2022. *JAMA Intern Med*. 2022;182(10):1071-81. [\[CrossRef\]](#)
11. Moreno-Perez O, Ribes I, Boix V, et al; On behalf the COVID-19 ALC research group. Hospitalized patients with breakthrough COVID-19: Clinical features and poor outcome predictors. *Int J Infect Dis*. 2022;118:89-94. [\[CrossRef\]](#)
12. Bosch W, Cowart JB, Bhakta S, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine-breakthrough infections requiring hospitalization in Mayo Clinic Florida through August 2021. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e892-4. [\[CrossRef\]](#)
13. Henkens MTHM, Raafs AG, Verdonchot JAJ, et al; CAPACITY-COVID collaborative consortium. Age is the main determinant of COVID-19 related in-hospital mortality with minimal impact of pre-existing comorbidities, a retrospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):184. [\[CrossRef\]](#)
14. Ho FK, Petermann-Rocha F, Gray SR, et al. Is older age associated with COVID-19 mortality in the absence of other risk factors? General population cohort study of 470,034 participants. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241824. [\[CrossRef\]](#)
15. Amanatidou E, Gkiouliava A, Pella E, et al. Breakthrough infections after COVID-19 vaccination: Insights, perspectives and challenges. *Metabol Open*. 2022;14:100180. [\[CrossRef\]](#)
16. Smits PD, Gratzl S, Simonov M, et al. Risk of COVID-19 breakthrough infection and hospitalization in individuals with comorbidities. *Vaccine*. 2023;41(15):2447-55. [\[CrossRef\]](#)
17. Munigela A, Sowpati DT, M S, Sasikala M, et al; CCMB COVID-19 Team, AIG Hospitals COVID-19 Vaccine Study Team. Clinical outcomes in individuals hospitalized with SARS-CoV-2 Delta variant (B.1.617.2) who had been vaccinated with Covishield (ChAdOx1) and Covaxin (BBV-152). *IJID Reg*. 2022;5:104-10. [\[CrossRef\]](#)
18. Yavuz ŞŞ, Tunçer G, Altuntaş-Aydın Ö, et al. Comparison of the clinical and laboratory findings and outcomes of hospitalized COVID-19 patients who were either fully vaccinated with coronavac or not: an analytical, cross sectional study. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(5):733. [\[CrossRef\]](#)
19. Gül F, Kasapoğlu US, Sabaz MS, et al. The impact of CoronaVac vaccination on 28-day mortality rate of critically ill patients with COVID-19 in Türkiye. *Balkan Med J*. 2023;40(6):435-44. [\[CrossRef\]](#)
20. Brosh-Nissimov T, Maor Y, Elbaz M, et al. Hospitalised patients with breakthrough COVID-19 following vaccination during two distinct waves in Israel, January to August 2021: a multicentre comparative cohort study. *Euro Surveill*. 2022;27(20):2101026. [\[CrossRef\]](#)
21. Valero-Bover D, Monterde D, Carot-Sans G, et al. Is age the most important risk factor in COVID-19 patients? The relevance of comorbidity burden: A retrospective analysis of 10,551 hospitalizations. *Clin Epidemiol*. 2023;15:811-25. [\[CrossRef\]](#)
22. Domínguez-Ramírez L, Sosa-Jurado F, Díaz-Sampayo G, et al. Age and comorbidities as risk factors for severe COVID-19 in Mexico, before, during and after massive vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(11):1676. [\[CrossRef\]](#)