**Značaj vakcinacije na ishod teške forme COVID-19 – studija presjeka**

**Significance of vaccination on the outcome of severe COVID-19 - cross-sectional study**

**Autor:**

**Broj telefona:**

**e-mail:**

**Adresa:**

**Značaj vakcinacije na ishod teške forme COVID-19 – studija presjeka**

**Sažetak**

**Uvod/Cilj istraživanja**. Pojava novog korona virusa krajem 2019. godine u Wuhan-u, u Kini dovela je do globalne pandemije. Iako je od početka pandemije prošlo više od dvije godine, za ovu bolest još nije razvijen efikasan lijek. Zbog toga su primarni napori za suzbijanje bolesti usmjereni ka osnovnim epidemiološkim mjerama i prevenciji bolesti putem vakcinacije. Veliki uspjeh medicine kao nauke je u tome što je, u relativno kratkom vremenskom periodu, proizvedeno više različitih vrsta vakcina, koje podstiču stvaranje imunog odgovora i štite od najtežih formi ovog oboljenja. Ove vakcine imaju različit mehanizam djelovanja, sa rijetkim neželjenim reakcijama. Cilj ove studije je da se provjeri da li pacijenti koji imaju tešku formu COVID-19 imaju bolji ishod liječenja u odnosu na nevakcinisane pacijente.

**Metode i materijal.** U ovoj studiji presjeka obuhvaćeno je 100 pacijenta hospitalizovanih u Klinici intenzivne medicine za nehirurške grane u periodu od 01.12.2021.-31.12.2021. godine. Svi pacijenti su imali tešku formu bolesti i zahtijevali su neki vid mehaničke podrške ventilacije. Prema vakcinalnom statusu razvrstani su u dvije grupe, grupu vakcinisanih i nevakcinisanih, nakon čega smo pratili ishod liječenja.

**Rezultati.** Od 100 hospitalizovanih pacijenata, 35 pacijenata je bilo vakcinisano, a 65 nije bilo vakcinisano. Statističkom obradom podataka pomoću x2 testa odbačena je nulta hipoteza i dokazana je značajna povezanost pozitivnog vakcinalnog statusa i boljeg ishoda bolesti.

**Zaključak.**Vakcine protiv COVID-19 su sigurne i efikasne i značajno smanjuju mortalitet kod najtežih formi COVID-19, što je i dokazano ovom studijom.

**Ključne riječi.** COVID-19, pandemija, prevencija, vakcinacija, smanjenje mortaliteta

# UVOD

Koronavirusi su važni životinjski i ljudski patogeni. Krajem 2019. godine novi korona virus je izazvao više slučajeva upale pluća prvo u Wuhanu u Kini. Od same pojave, virus se velikom brzinom proširio na sve dijelove svijeta i izazvao je pandemiju koja traje sve do danas. U februaru 2020. godine bolest koju je izazvao novi korona virus (prema Internacionalnom komitetu za taksonomiju virusa - SARS CoV2 – Severe acute respriratory syndrome coronavirus 2)([1](#_ENREF_1)), Svjetska zdravstvena organizacija (World Health Organisation - WHO) je nazvala COVID-19.([2](#_ENREF_2)) Koronavirusi pripadaju grupi RNK virusa koji posjeduju omotač. Najsličniji ovom virusu je virus koji izaziva bliskoistočni respiratorni sindrom (MERS-Middle East respiratory sindrome).([3](#_ENREF_3)) Vjeruje se da je inicijalni izvor zaraze bio šišmiš, iako još uvijek nije poznato da li se virus preniio direktno ili posredstvom nekog prelaznog domaćina.([4](#_ENREF_4)) Ovaj virus, kao i svi ostali virusi, se razvija tokom vremena. Do sada je poznato više različitih podvarijanti SARS CoV2 koji imaju različite karakteristike po pitanju infektivnosti i težine kliničke slike. Ove podvarijante WHO je nazvala slovima grčkog alfabeta, te se najnoviji podaci uvijek mogu pronaći na sajtu Svjetske zdravstvene organizacije.([5](#_ENREF_5)) Primarni put kojim se prenosi SARS CoV2 je direktna transmisija sa jedne osobe na drugu kapljičnim putem. ([6](#_ENREF_6))Iako je virus moguće detektovati u gotovo svim izlučevinama, ostali putevi transmisije, poput aerogenog nisu još potvrđeni.([7](#_ENREF_7)) Potencijal za prenošenje virusa zavisi najviše od stadijuma bolesti i najveći je u ranim fazama bolesti, kada je i najveća koncentracija virusa u gornjim partijama respiratornog trakta. Nakon toga potencijal za prenošenje virusa se se postepeno smanjuje. Malo je vjerovatno da pacijenti ostaju infektivni duže od 7-10 dana od početka bolesti pogotovo kod imunokompetentnih osoba sa lakšom formom bolesti.([8](#_ENREF_8)) Produžena “pozitivnost” na PCR testu ne ukazuje na produženu infektivnost. Ona pokazuje znatnu varijabilnost, a nju najviše utiču dva faktora: starija životna dob i težina bolesti. ([9](#_ENREF_9)) Klinička slika infekcije sa SARS CoV2 veoma varira, idući od asimtomatske bolesti pa sve do akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS). Poslije inkubacionog perioda, koji dosta varira i u prosjeku traje oko pet dana, ([10](#_ENREF_10)) kod većeg broja pacijenata će se razviti blaga forma bolesti sa izraženim opštim infektivnim sindromom, kašljem, povraćanjem, promjenama u čulima okusa i mirisa. Kod manjeg broja pacijenta se nakon 5-8 dana od pojave simptoma može razviti teška obostrana upala pluća sa klinički manifestnim znacima ARDS, koja je ujedno i najteža komplikacija ove bolesti.([11](#_ENREF_11), [12](#_ENREF_12)) Dvije veće studije iz SAD su pokazale da u prosjeku od 15-24% hospitalizovanih pacijenata zahtijeva mehaničku podršku ventilacije.([13](#_ENREF_13), [14](#_ENREF_14))Iako je od početka pandemije je prošlo već više od dvije godine, efikasan lijek još uvijek nije proizveden. Osnov liječenja pacijenata od COVID-19 i dalje čine simptomatske i suportivne mjere. Kritično oboljeli pacijenti imaju relativno lošu prognozu, sa visokim mortalitetom koji se kreće čak i do 50%.([14](#_ENREF_14), [15](#_ENREF_15)) Najčešći uzroci smrti su aritmije, plućna tromboembolija i sepsa praćena šokom i multiorganskim popuštanjem. Do sada jedini način za uspješno suzbijanje zaraze su osnovne epidemiološke mjere (poput socialnog distanciranja, respiratorne higijene - prekrivanje usta i nosa tokom kašlja i kihanja, pravilno nošenje zaštitne maske, pranje ruku, dezinfekcija, provjetravanja prostorija, testiranje velikog broja ljudi u populaciji pri čemu se vrši identifikacija i izolacija oboljelih) i vakcinacija što je prikazano na velikom broju studija. ([16](#_ENREF_16), [17](#_ENREF_17)) Kada se zna da je u prosjeku za razvijanje vakcineprotiv nekog oboljenja potrebno oko 15 godina, onda se može smatrati velikim uspjehom to što je u prilično kratkom vremenskom periodu napravljeno nekoliko vrsta vakcina sa različitim mehanizmima djelovanja.([18](#_ENREF_18)) Vakcine su sigurne i imaju vrlo malo neželjenih reakcija.. Smatra se da imuni odgovor koji nastaje kao posledica vakcinacije, lagano slabi s vremenom, pogotovo u populaciji starijih osoba (iznad 65 godina). Iako se samom vakcinacijom ne može zagarantovati sprečavanje nastaka infekcije, vakcine i dalje pružaju visok stepen zaštite od najtežih formi COVID-19 i smrti što pokazuju rezultati brojnih studija([19](#_ENREF_19), [20](#_ENREF_20)).

# MATERIJAL I METODE

## 2.1. Dizajn studije i pacijenti

Studija je osmišljena kao studija presjeka kojom bi se provjerio uticaj vakcinacije na ishod bolesti kod teške forme COVID-19. Istraživanje je sprovedeno na ispitanicima hospitalizovanim u Klinici intenzivne medicine za nehirurške grane, Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u Banja Luci, koji su respiratorno insuficijentni i liječeni prema trenutno važećim protokolima liječenja kritično oboljelih pacijenata od COVID-19. Podaci o pacijentima su pribavljeni kroz klinički informacioni system (KIS) i knjigu protokola Klinike intenzivne medicine za nehirurške grane. Podaci o vakcinalnom status bi bili prikupljeni iz obrazca prijema pacijenta. Studija je sprovedena u periodu od početka do kraja decembra 2021. godine.

Nulta hipoteza: Vakcinalni status pacijenta nema uticaja na ishod bolesti kod teške forme COVID-19

**Kriterijumi za uključenje:** adultni pacijenti oba pola koji imaju tešku formu COVID-19 što će se potvrditi na osnovu sledećih nalaza: mikrobiološka potvrda infekcije (pozitivan RT PCR na SARS CoV2, bilateralne infiltrate na RTG srca i pluća ili niskodoznom KT grudnog koša, respiratorna insuficijencija i potreba za mehaničkom ventilacijom.

**Kriterijumi za neuključenje:** 1. maloljetni pacijenti, 2. pacijenti koji nemaju mikrobiološku potvrdu infekcije sa SARS CoV2, 3. pacijenti sa lakom ili srednje teškom formom COVID 19 koji ne zahtijevaju mehaničku podršku ventilacije.

## 2.2. Metodologija

Nakon što su zadovoljeni kriterijumi za uključenje u studiju pacijenti su razvrstani u dvije grupe, grupu vakcinisanih i grupu nevakcinisanih pacijenata. Svi pacijenti su bili liječeni u skladu s važećim dijagnostičkim i terapijskim protokolom za bolesnike oboljele od infekcije virusom korona. Nakon provjere vakcinalnog statusa i razvrstavanja pacijenata gore navedene grupe, posmatran je ishod liječenja.

Kroz istraživanje će se prikupljati i analizirati sledeći podaci: 1. Demografski: pol, dob, hipertenzija (da/ne), dijabetes (da/ne), kardiomiopatija (da/ne), hronična bolest pluća (da/ne), hronična bubrežna slabost (da/ne)

## 2.3. Statistička obrada

Svi neophodni podaci i rezultati mjerenja su unošeni u elektronske kartone, elektronske baze podataka, dizajnirane za potrebe ove studije. Za prikupljanje podataka korišten je klinički informacioni sistem te sva ostala neophodna i dostupna medicinska dokumentacija. Za statističku obradu podataka korišten je komercijalni program SPSS čiju licencu posjeduje Medicinski fakultet Univetziteta u Banjaluci. Provjera nulte hipoteze utvrđena je primjenom x2 testa.

# REZULTATI

Ovim istraživanjem obuhvaćena je provjera vakcinalnog statusa pacijenata kod kritično oboljelih pacijenata, hospitalizovanih u Klinici intenzivne medicine za nehirurške grane, kao i provjera uticaja vakcinacije na ishod bolesti. Pored ovih podataka prikupljeni su i ostali podaci: 1. demografski: pol, dob, 2. komorbiditeti : hipertenzija (da/ne),dijabetes (da/ne), kardiomiopatija (da/ne), hronična bolest pluća (da/ne), hronična bubrežna slabost (da/ne ). Rezultati su obrađeni deskriptivnim statističkim metodama i metodama statističkog zaključivanja te predstavljeni tekstualno, tabelarno i grafički. Dobijeni rezultati su grupisani u nekoliko cjelina.

## 3.1. Podaci o vakcinalnom statusu

U ovoj grupi (tabela 1, tabela 2 i grafikon 1), prikazani su podaci o vakcinalnom statusu ispitanika koji su bili uključeni u studiju. U periodu od 01.12.2021.-31.12.2021. godine u studiju je uključeno 100 ispitanika koji su razvrstani u dvije grupe, od kojih je 35 pacijenata bilo vakcinisano, a 65 pacijenata nije bilo vakcinisano. U grupu vakcinisanih pacijenata razvrstani su samo oni pacijenti koji su u potpunosti vakcinisani sa dvije doze vakcine protiv COVID-19. Primjenom x2 testa dokazano je da veći mortalitet imaju nevakcinisani pacijenti što je predstavljeno kao p vrijednost u tabeli 1 ispod teskta.

Tabela 1 - Podaci o vakcinalnom statusu ispitanika

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Parametar | Ukupno | Prosječna dob | Preživjeli | Umrli | P |
| Vakcinisani | 35 (35%) | 69.34 | 19 (54,29) | 16 (45,71%) | p < 0.001\* |
| Nevakcinisani | 65 (65%) | 62.32 | 9 (13,85%) | 59 (86,15%) |

Tabela 2 - Zastupljenost različitih vrsta vakcina u populaciji vakcinisanih

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Vrsta vakcine | Broj vakcinisanih | Procenat |
| Sinopharm | 24 | 68.57% |
| Sputnik | 7 | 20% |
| Pfizer | 3 | 8.57% |
| Astra zeneka | 1 | 2.86% |
| Ukupno | 35 | 100% |

Grafikon 1 - Vakcinalni status i mortalitet

## 3.2. Demografski podaci

U ovoj grupi (tabela 3, grafikon 2), razvrstani su demografski podaci o pacijentima koji su bili hospitalizovani u period izvođenja studije, a koji su zadovoljili parametre za uključenje u studiju. Od ukupno 100 ispitanika, 60 ispitanika su bili muškarci, a 40 su bile žene. Prosječna starost muškaraca bila je 64,67 godina, a prosječna starost žena bila je 64,95 godina. Srednja prosječna starost ispitanika bila je 64.78 godina, sa medijanom od 67.5 godina. Ovi podaci su prikazani u tabeli 2 koja se nalazi ispod teksta. Poređenjem preživljavanja muškaraca i žena korištenjem x2 testa nije dobijena statistička značajnost što je predstavljeno p vrijednošću.

Tabela 3 - Demografski podaci ispitanika

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Parametar | Ukupno | Prosječna dob | Preživjeli | Umrli | p |
| Muškarci | 60 (60%) | 64,67 | 32 (53,33%) | 28 (46,67%) | 0,935 |
| Žene | 40 (40%) | 64,95 | 20 (50%) | 20 (50%) |

Grafikon 2 - Demografski podaci ispitanika

## 3.3. Prisustvo komorbiditeta

U ovoj grupi podataka (tabela 4, grafikon 3) predstavljeni su najčešći komorbiditeti kod ispitanika. Od 100 ispitanika, najveći broj pacijenata je imao hipertenziju, njih 78, dijabetes je imao 21 pacijent, a kardiomiopatiju je imalo 32 pacijenta. Mali broj ispitanika je imao hroničnu bubrežnu insuficijenciju (4 pacijenta), i hroničnu opstruktivnu bolest pluća (2 pacijenta).

Tabela 4 - Komorbiditeti kod ispitanika

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Komorbiditeti | Hipertenzija | Dijabetes | Kardiomiopatija | HBI | HOBP |
| Vakcinisani | 32 | 9 | 16 | 2 | 1 |
| Nevakcinisani | 46 | 12 | 16 | 2 | 1 |
| Ukupno | 72 | 21 | 32 | 4 | 2 |

Grafikon 3 - Komorbiditeti kod ispitanika

# 4. DISKUSIJA

COVID-19 zarazna je bolest koju izaziva novi virus koji je prema međunarodnoj taksonomiji dobio naziv SARS CoV2. U većini slučajeva bolest prođe asimptomatski ili sa blagom kliničkom slikom, koja obično uključuje simptome u sklopu opšteg infektivnog sindroma uz kašalj, obilne prolivaste stolice i promjenu kvaliteta ili gubitku čula ukusa i mirisa. Međutim u manjem broju slučajeva, prema većini do sada urađenih studija, od 15-24% ukupno hospitalizovanih pacijenata ima izraženu tešku formu COVID-19, sa teškom obostranom upalom pluća i simptomima akutnog respiratornog distres sindroma.([13](#_ENREF_13), [14](#_ENREF_14)) Ovi pacijenti obično zahtijevaju neki vid mehaničke podrške ventilacije i u ovoj populaciji mortalitet je veoma visok, kreće se oko 50%. ([14](#_ENREF_14), [21](#_ENREF_21)) Iako je prošlo više od dvije godine od početka pandemije, još uvijek ne postoji efikasan lijek koji bi smanjio mortalitet u populaciji hospitalizovanih pacijenata. Zato je i dalje akcenat dat na osnovne epidemiološke mjere i na vakcinaciju. U kratkom vremenskom periodu proizvedeno je više vakcina sa različitim mehanizmima djelovanja koje podstiču stvaranje imuniteta. Ove vakcine pored različitog mehanizma djelovanja imaju i varijabilnu efikasnost.([18](#_ENREF_18)) Iako ne mogu u potpunosti spriječiti nastanak bolesti, dosta su efikasne u sprječavanju nastanka najtežih formi ovog oboljenja i redukciji mortaliteta. što pokazuju brojne do sada sprovedene studije.([19](#_ENREF_19), [20](#_ENREF_20), [22](#_ENREF_22)) U ovoj studiji presjeka obuhvaćeno je 100 pacijenata koji su hospitalizovani u Klinici intenzivne medicine za nehirurške grane. Od ukupno 100 pacijenata 65 je bilo nevakcinisano, a 35 pacijenata je bilo u potpunosti vakcinisano sa dvije doze vakcine protiv COVID 19, što se vidi u tabelama 1 i 2. U tabeli jedan se vidi da je je u populaciji vakcinisanih pacijenata značajno smanjen mortalitet. Statistička značajnost je dokazana korištenjem x2testa. Uticaj vakcinacije na redukciju mortaliteta grafički je predstavljen na grafikonu 1. Po pitanju demografskih karakteristika u našoj studiji je bilo nešto više muškaraca nego žena, sa prosječnom starosti ispitanika koja je bila 64.78 godina, dok je medijana bila 67.5 godina. U multiplim kohortnim studijama sprovedenim na velikom broju ispitanika, muškarci disproporcionalno više oboljevaju od žena.([23](#_ENREF_23), [24](#_ENREF_24))U studiji sprovedenoj na 72 314 pacijenata oko 80 posto pacijenata je bilo starosne dobi od 30-79 godina.([25](#_ENREF_25))Iz većine urađenih studija može se vidjeti da je prosječna starost iznad 65 godina obično prediktor lošijeg ishoda, ali i da je dužina trajanja imuniteta u ovoj populaciji kraća. Po pitanju komorbiditeta u našoj studiji najveći broj pacijenata je imao hipertenziju, dijabetes i hronične kardiovaksularne probleme. Iako se teška forma COVID-19 može javiti kod bilo kog do tada zdravog pacijenta, najveći broj slučajeva sa teškom formom je imao najmanje jedan od ovih rizikofaktora. Smatra se da starija životna dob uz prisutne komorbiditete oko 12 puta povećava rizik od smrtnog ishoda. ([26](#_ENREF_26))

# 5. ZAKLJUČAK

Teška forma COVID-19 sa klinički manifestnim znacima akutnog respiratornog distres sindroma ima lošu prognozu. Do sada nije pronađen lijek koji bi u ovom stadijumu bolesti smanjio mortalitet. Zbog toga je najveći akcenat dat na vakcinaciju. Vakcinacija je brz, jednostavan i dokazano efikasan način u prevenciji hospitalizacije i smanjenju mortalita. Vakcine protiv COVID-19 su sigurne i imaju vrlo malo neželjenih efekata. Ova studija je pokazala da pacijenti koji su vakcinisani, a dobiju tešku formu COVID-19 imaju bolji ishod od nevakcinisanih pacijenata.

# 6. LITERATURA

1. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature microbiology. 2020;5(4):536-44.

2. Organization WH. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020: WHO; 2020 [Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.

3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. The New England journal of medicine. 2020;382(8):727-33.

4. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. The New England journal of medicine. 2020;382(8):760-2.

5. WHO. Tracking SARS CoV2 variants 2022 [cited 2022 04/2022]. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.

6. Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathamby MA, Aliabadi S, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. The Lancet Infectious diseases. 2022;22(1):35-42.

7. Chagla Z, Hota S, Khan S, Mertz D. Re: It Is Time to Address Airborne Transmission of COVID-19. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2021;73(11):e3981-e2.

8. Yu F, Yan L, Wang N, Yang S, Wang L, Tang Y, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020;71(15):793-8.

9. Ge Y, Martinez L, Sun S, Chen Z, Zhang F, Li F, et al. COVID-19 Transmission Dynamics Among Close Contacts of Index Patients With COVID-19: A Population-Based Cohort Study in Zhejiang Province, China. JAMA internal medicine. 2021;181(10):1343-50.

10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. The New England journal of medicine. 2020;382(18):1708-20.

11. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. Jama. 2020;323(11):1061-9.

12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet (London, England). 2020;395(10223):497-506.

13. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. Jama. 2020;323(20):2052-9.

14. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ (Clinical research ed). 2020;369:m1966.

15. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. Jama. 2020;323(16):1574-81.

16. Bahl P, Bhattacharjee S, de Silva C, Chughtai AA, Doolan C, MacIntyre CR. Face coverings and mask to minimise droplet dispersion and aerosolisation: a video case study. Thorax. 2020;75(11):1024-5.

17. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet (London, England). 2020;395(10242):1973-87.

18. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature. 2020;586(7830):516-27.

19. Rosenberg ES, Holtgrave DR, Dorabawila V, Conroy M, Greene D, Lutterloh E, et al. New COVID-19 Cases and Hospitalizations Among Adults, by Vaccination Status - New York, May 3-July 25, 2021. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2021;70(34):1150-5.

20. Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. The New England journal of medicine. 2022;386(4):340-50.

21. Anesi GL, Jablonski J, Harhay MO, Atkins JH, Bajaj J, Baston C, et al. Characteristics, Outcomes, and Trends of Patients With COVID-19-Related Critical Illness at a Learning Health System in the United States. Annals of internal medicine. 2021;174(5):613-21.

22. Bajema KL, Dahl RM, Prill MM, Meites E, Rodriguez-Barradas MC, Marconi VC, et al. Effectiveness of COVID-19 mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Hospitalization - Five Veterans Affairs Medical Centers, United States, February 1-August 6, 2021. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2021;70(37):1294-9.

23. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. Nature communications. 2020;11(1):6317.

24. Kragholm K, Andersen MP, Gerds TA, Butt JH, Østergaard L, Polcwiartek C, et al. Association Between Male Sex and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-A Danish Nationwide, Register-based Study. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2021;73(11):e4025-e30.

25. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Jama. 2020;323(13):1239-42.

26. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2020;69(24):759-65.