

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

***PANDEMIA COVID- 19,  
VACCINAREA  
ȘI PATOLOGIIILE AUTOIMUNE***

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. BĂICUȘ CRISTIAN RĂSVAN**

**Student-doctorand:**

**PINTE LARISA**

## Cuprins

|                                                                                                 |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Introducere .....</b>                                                                        | <b>9</b>  |
| <b>I. Partea generală.....</b>                                                                  | <b>12</b> |
| 1. Pandemia de COVID-19 – considerente generale.....                                            | 12        |
| 1.1. De la epidemie la pandemie .....                                                           | 12        |
| 1.2. Evoluția pandemiei de COVID - 19 în România .....                                          | 13        |
| 1.3. Variante și valuri ale virusului SARS - COV -2 .....                                       | 16        |
| 1.3.1 Variante ale virusului SARS – CoV- 2.....                                                 | 16        |
| 1.3.2 Valuri ale pandemiei de COVID – 19 .....                                                  | 18        |
| 2. Vaccinarea anti SARS- COV-2.....                                                             | 19        |
| 2.1. Mecanisme de acțiune și tipuri de vaccinuri utilizate la nivel mondial.....                | 19        |
| 2.2. Campania de vaccinare în Romania .....                                                     | 20        |
| 3. Autoimunitatea în contextul pandemiei și al vaccinării .....                                 | 23        |
| 3.1 Recomandări generale cu privire la vaccinarea pacienților cu patologii<br>autoimune .....   | 23        |
| 3.2. Impactul vaccinării asupra pacienților cu patologii autoimune cunoscute .....              | 28        |
| 3.3. Apariția patologiilor autoimune de novo post vaccinare .....                               | 29        |
| <b>II. Contribuții personale .....</b>                                                          | <b>35</b> |
| 4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale .....                                               | 35        |
| 4.1 Ipoteza de lucru .....                                                                      | 35        |
| 4.2 Obiectivele generale cuprinse în subcapitolele contribuțiilor personale .....               | 37        |
| 5. Metodologia generală a cercetării .....                                                      | 39        |
| 5.1. Metodologia care a stat la baza studiilor care au analizat loturile de pacienți ..         | 39        |
| 5.1.1. Înrolarea pacienților în studiu .....                                                    | 39        |
| 5.1.2. Colectarea datelor necesare pentru elaborarea studiilor .....                            | 41        |
| 5.1.2.1. Structura chestionarului care a servit ca instrument de colectare a<br>datelor.....    | 42        |
| 5.1.2.2. Metodologia de validare a chestionarului .....                                         | 45        |
| 5.1.3. Analiza datelor .....                                                                    | 46        |
| 5.2. Metodologia care a stat la baza sintezei sistematice .....                                 | 46        |
| 6. Impactul pandemiei de COVID-19 asupra populației cu patologii autoimune din<br>România ..... | 48        |

|                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 6.1. Introducere .....                                                                                              | 48 |
| 6.2. Materiale și metodă .....                                                                                      | 49 |
| 6.2.1. Colectarea datelor .....                                                                                     | 49 |
| 6.2.2. Analiza statistică .....                                                                                     | 49 |
| 6.3. Rezultate.....                                                                                                 | 50 |
| 6.3.1. Caracteristicile respondenților .....                                                                        | 50 |
| 6.3.2. Accesul la îngrijiri medicale în România pe perioada pandemiei .....                                         | 55 |
| 6.3.2.1. Analiză de subgrup – din punct de vedere al fricii de infectare cu virusul SARS-CoV-2 .....                | 56 |
| 6.3.3. Infecția cu virusul SARS-CoV-2 la subiecții cu patologii autoimune – prevalența și evoluția clinică .....    | 60 |
| 6.4. Discuții .....                                                                                                 | 65 |
| 6.5. Concluzii .....                                                                                                | 71 |
| 7. Vaccinarea anti COVID-19 în rândul populației cu patologii autoimune .....                                       | 72 |
| 7.1. Introducere .....                                                                                              | 72 |
| 7.2. Materiale și metodă .....                                                                                      | 74 |
| 7.2.1. Colectarea datelor .....                                                                                     | 74 |
| 7.2.2. Distribuția pe grupuri a participanților .....                                                               | 75 |
| 7.2.3. Analiza statistică .....                                                                                     | 76 |
| 7.3. Rezultate .....                                                                                                | 76 |
| 7.3.1. Perspectiva pacienților referitoare la vaccinarea antigripală și intenția de vaccinare anti SARS-CoV-2 ..... | 76 |
| 7.3.2. Date generale privind vaccinarea anti SARS-CoV-2 în cohorta analizată .....                                  | 80 |
| 7.3.3. Tipuri de vaccinuri administrate și reactogenicitatea acestora .....                                         | 82 |
| 7.3.3.1. Efectele adverse după administrarea primei doze .....                                                      | 82 |
| 7.3.3.2. Efectele adverse după administrarea celei de a doua doze .....                                             | 83 |
| 7.4. Discuții .....                                                                                                 | 85 |
| 7.5. Concluzii .....                                                                                                | 88 |
| 8. Flare-urile de boală și ipoteza autoimunității de novo .....                                                     | 89 |
| 8.1. Introducere .....                                                                                              | 89 |
| 8.2. Materiale și metodă .....                                                                                      | 89 |
| 8.2.1. Colectarea datelor și repartizarea participanților pe grupuri .....                                          | 89 |
| 8.2.2. Metoda de evaluare a activității bolii .....                                                                 | 91 |
| 8.2.3. Analiza statistică .....                                                                                     | 91 |

|                                                                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 8.2.3.1. Calculul mărimii eşantionului .....                                                                            | 91  |
| 8.2.3.2. Analiza statistică a rezultatelor .....                                                                        | 92  |
| 8.3. Rezultate .....                                                                                                    | 92  |
| 8.3.1. Monitorizarea activității patologiei autoimune postvaccinare .....                                               | 92  |
| 8.3.2. Boala Still a adultului debutată post-vaccinarea anti-SARS-CoV-2 .....                                           | 97  |
| 8.4. Discuții .....                                                                                                     | 102 |
| 8.5. Concluzii .....                                                                                                    | 106 |
| 9. Autoimunitatea ca factor de excludere în studiile clinice privind compușii ARNm.107                                  |     |
| 9.1 Introducere .....                                                                                                   | 107 |
| 9.2. Materiale și metodă .....                                                                                          | 110 |
| 9.2.1. Elaborarea protocolului, strategia de căutare și procesul de selecție al<br>trialurilor clinice de interes ..... | 110 |
| 9.2.2. Extracția datelor .....                                                                                          | 112 |
| 9.2.3. Strategia pentru sinteza datelor extrase și analiza statistică .....                                             | 112 |
| 9.3. Rezultate .....                                                                                                    | 113 |
| 9.3.1. Caracteristicile generale ale protocoalelor studiilor clinice incluse .....                                      | 114 |
| 9.3.2. Țara de origine pentru studiile clinice cu protocoale incluse .....                                              | 115 |
| 9.3.3. Design-ul, faza și stadiul publicării trialurilor clinice .....                                                  | 115 |
| 9.3.4. Patologia vizată de protocoalele studiilor clinice intervenționale .....                                         | 116 |
| 9.3.5. Patologiile autoimune ca criterii de excludere în studiile clinice<br>intervenționale .....                      | 117 |
| 9.3.6. Tratamente imunosupresoare sistemice ca argument utilizat în criteriile de<br>excludere ale trialurilor .....    | 118 |
| 9.3.7. Surse de finanțare ale studiilor clinice incluse .....                                                           | 121 |
| 9.4. Discuții .....                                                                                                     | 122 |
| 9.5. Concluzii .....                                                                                                    | 127 |
| 10. Concluzii și contribuții personale .....                                                                            | 130 |
| <b>Bibliografie</b> .....                                                                                               | 135 |

## Lista lucrărilor științifice publicate

1. **Pinte L**, Caraiola S, Balaban DV, Badea C, Mazilu D, Ionescu GD, et al. Covid-19 impact and vaccination willingness among romanian patients with autoimmune/immune-mediated diseases. Healthcare (Switzerland). 2021 Dec 1;9(12):1707.  
Capitolul 6, pag 48-71, Capitolul 7, pag 76-80.  
doi: 10.3390/healthcare9121707  
<https://www.mdpi.com/2227-9032/9/12/1707/htm>

FI - 3,16 / 2021, Q2

2. **Pinte L**, Negoii F, Ionescu GD, Caraiola S, Balaban DV, Badea C, et al. Covid-19 vaccine does not increase the risk of disease flare-ups among patients with autoimmune and immune-mediated diseases. J Pers Med. 2021 Dec 1;11(12):1283.  
Capitolul 7, pag 72-76, 80-85, Capitolul 8, pag 89-92.  
doi: 10.3390/jpm11121283.  
<https://www.mdpi.com/2075-4426/11/12/1283/htm>.

FI – 3,50 / 2021, Q1

3. **Pinte L**, Dima A, Draghici A, Caraghiulea M, Zamfir-Gradinaru IA, Baicus C. Autoimmunity, a relevant exclusion criterion in the development of mRNA-based compounds: A systematic review of clinical trials registries. Autoimmun Rev. 2024 Dec 1;23(12):103670.  
Capitolul 9, pag 107-127.  
doi: 10.1016/j.autrev.2024.103670.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997224001617?via%3Dihub>

FI – 9,2 / 2024, Q1

4. Baicus C, Delcea C, **Pinte L**, Dan GA. Hyper-inflammation after COVID-19 mRNA vaccination: at the crossroads of multisystem inflammatory disease and adult-onset Still's disease. Does terminology matter? Rom J Intern Med. 2022 Mar 1;60(1):3–5.  
Capitolul 8, pag 97-102.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34487678/>

## 1. Problema fundamentală

Pandemia de COVID-19 a adus provocări majore sistemelor de sănătate din întreaga lume, generând un interes științific fără precedent pentru înțelegerea impactului infecției și al vaccinării în rândul populațiilor vulnerabile. Actual, aceasta se situează pe locul al cincilea în clasamentul pandemiilor din istorie cu cel puțin 1 milion de decese, cu un număr estimat între 7.1 și 36.5 milioane de decese la nivel mondial până în anul 2025 [1,2].

Pacienții cu patologii autoimune și tratament imunosupresor constituie o categorie populațională pentru care datele disponibile la începutul pandemiei au fost limitate. Acest context a reprezentat motivația principală a demersului de cercetare, care a urmărit investigarea multidimensională a impactului infecției cu virusul SARS-CoV-2 și al vaccinării anti-COVID-19 asupra populației cu patologii autoimune din România.

Vaccinurile anti-COVID-19 utilizează diverse tehnologii pentru a stimula sistemul imunitar să recunoască și să combată virusul SARS-CoV-2, având ca țintă principală glicoproteina Spike (S), esențială pentru intrarea virusului în celulele gazdă [3].

Alianța Europeană a Asociațiilor pentru Reumatologie (EULAR) recomandă ferm vaccinarea pacienților diagnosticați cu patologii reumatologice inflamatorii autoimune, cu excepția administrării vaccinurilor vii atenuate, argumentând că riscul de infecție asociat absenței vaccinării depășește semnificativ riscul unei posibile exacerbari a bolii induse de vaccinare [4], poziție susținută și de Colegiul American de Reumatologie (ACR) [5]. Exacerbările patologiilor autoimune după vaccinare au fost documentate în contextul administrării unor vaccinuri precum cel recombinant anti-zoster, antigripal și anti-hepatitic B, fiind atribuite unor mecanisme imune sau reactivării virale [6].

Actualitatea și noutatea temei derivă din faptul că, până la demararea actualei cercetări, în România nu existau date publicate privind evoluția clinică a pacienților cu patologii autoimune în contextul pandemiei de COVID-19, iar informațiile privind siguranța și efectele vaccinurilor anti SARS-CoV-2 în această categorie de pacienți erau extrem de limitate la nivel mondial. Cercetarea s-a aliniat, astfel, la preocupările internaționale și recomandările organizațiilor științifice de prestigiu, precum EULAR și ACR, care au semnalat necesitatea acumulării de dovezi solide privind această temă.

Din experiența clinică, în urma interacțiunii cu pacienții cu patologii autoimune, principalele temeri exprimate de aceștia cu privire la vaccinarea împotriva COVID-19 au fost legate de două aspecte majore: riscul crescut de a dezvolta reacții adverse postvaccinale, din cauza stimulării unui sistem imun deja hiperactiv în contextul bolii de

fond și posibilitatea declanșării unui puseu de boală autoimună (flare), ca urmare a activării suplimentare a sistemului imun. De asemenea, studiul a fost integrat în activitatea unui colectiv de cercetare medicală cu experiență în domeniul patologiei autoimune, beneficiind de colaborări multicentrice și de sprijinul comunităților de pacienți.

## **2. Ipoteza de lucru**

La momentul inițierii prezentei lucrări doctorale, la nivel național nu existau date specifice privind impactul pandemiei de COVID-19 asupra pacienților cu patologii autoimune din România.

De la debutul pandemiei, un moment de referință l-a reprezentat demararea campaniilor de vaccinare la nivel mondial, începând cu data de 8 decembrie 2020 [7] și ulterior la nivel național, în România, începând cu data de 27 decembrie 2020. Primul vaccin administrat a fost cel produs de Pfizer-BioNTech (BNT162b2), bazat pe tehnologia ARNm [8].

Introducerea vaccinării cu un produs recent autorizat de către Food and Drug Administration (FDA) pentru utilizare în regim de urgență, începând cu luna decembrie 2020 [9], a generat îngrijorări în rândul pacienților cu patologii autoimune. Aceste temeri au fost potențate de faptul că studiile clinice de faza 3, care au stat la baza aprobării vaccinului, au exclus această categorie de pacienți, lăsând necunoscute posibilele efecte adverse ale vaccinării asupra acestor patologii.

Partea specială a acestei lucrări doctorale se va concentra pe integrarea populației cu patologii autoimune din România în contextul epidemiologic generat de pandemia de COVID-19. Studiul a abordat două direcții majore: 1. prevalența și severitatea infecției cu virusul SARS-CoV-2 în rândul pacienților cu patologii autoimune, oferind o perspectivă asupra impactului direct al pandemiei asupra acestei categorii vulnerabile; 2. Manifestările postvaccinale, analizate atât din punct de vedere al reactogenității vaccinurilor în rândul populației cu patologii autoimune și al populației generale, cât și din punct de vedere al efectelor asupra activității patologiei autoimune de fond.

### **3. Obiectivele generale cuprinse în subcapitolele contribuțiilor personale**

În cadrul primului studiu au fost prezentate rezultatele obținute în urma unei cercetări multicentrice bazate pe aplicarea unui chestionar, care a urmărit impactul pandemiei de COVID-19 asupra persoanelor cu patologii autoimune din România, evidențiind accesul la servicii medicale în primul an al pandemiei, prevalența infecției cu virusul SARS-CoV-2, severitatea formelor de boală și modalitățile de management al acestora.

Al doilea și al treilea studiu au avut ca tematică centrală vaccinarea anti-SARS-CoV-2 la pacienții cu patologii autoimune, fiind orientate atât spre explorarea atitudinii față de vaccinare și a factorilor asociați cu intenția de vaccinare (inclusiv gradul de informare și sursele utilizate), cât și spre analiza prevalenței vaccinării și a tipurilor de vaccin administrate în cohorta studiată. Cercetările au vizat identificarea reacțiilor adverse postvaccinale raportate după fiecare doză, estimarea intervalului de timp până la apariția acestora și corelarea lor cu caracteristicile clinico-demografice ale pacienților, patologia de fond și tratamentul imunosupresor. Un obiectiv esențial a fost evaluarea potențialului risc de apariție a flare-urilor de boală (creșterea activității) la pacienții cu patologii autoimune, în contextul administrării vaccinului anti-COVID-19. Monitorizarea pacienților a fost realizată pe o durată mediană de 6 luni per pacient. În plus, a fost inclusă și descrierea unui caz particular de boală Still a adultului survenit la pacient anterior sănătos, după prima doză de vaccin ARN mesager (ARNm), gestionat în cadrul centrului în care s-a desfășurat studiul [10].

Pentru a contura direcții de cercetare viitoare privind pacienții cu boli autoimune și tratamente imunosupresoare cronice, în contextul utilizării vaccinurilor pe bază de ARNm - o tehnologie emergentă și în continuă perfecționare – ultimul capitol al acestei lucrări a inclus o analiză sistematică a protocoalelor studiilor clinice intervenționale identificate în cele mai cuprinzătoare platforme de înregistrare ale trialurilor clinice. Obiectivele urmărite au fost: identificarea criteriilor de excludere aplicate pacienților cu patologii autoimune și tratament imunosupresor, analiza detaliată a motivelor care au stat la baza acestor decizii (inclusiv doza, durata și perioada de sistare a tratamentului imunosupresor înaintea înrolării în studiu), precum și documentarea tipurilor de patologii investigate în prezent în studiile care utilizează compuși pe bază de ARNm, fie ei non-replicativi sau autoreplicativi. De asemenea, cercetarea a inclus o comparație între sistemele de administrare celulară și non-celulară și a corelat datele cu privire la sistarea tratamentului imunosupresor cu

recomandările actuale ale ghidurilor internaționale privind vaccinarea anti-COVID-19 a populației vulnerabile [11].

#### **4. Metodologia generală a cercetării**

Parte substanțială a acestei lucrări de cercetare a avut la bază un studiu multicentric desfășurat în două etape: inițial, un studiu observațional transversal, urmat de un studiu de cohortă prospectiv.

**Studiul observațional transversal** a folosit exclusiv datele furnizate de pacienți în urma completării unui chestionar și a surprins viziunea acestora asupra primului an de pandemie de COVID-19 prin prisma accesului la îngrijirile medicale. Totodată, a fost selectat subgrupul de pacienți infectați cu virusul SARS-CoV-2, fiind analizată evoluția infecției în contextul substratului autoimun și al tratamentului imunosupresor de fond.

**Studiul de cohortă prospectiv** a fost efectuat pornind de la același lot de pacienți cu patologii autoimune care au acceptat să fie contactați pe o perioadă maximă de 6 luni, în vederea monitorizării ulterioare a activității bolii de fond. În funcție de statusul de vaccinat împotriva virusului SARS-CoV-2, lotul a fost împărțit în două grupuri (vaccinați și non-vaccinați), fiind contactați telefonic pentru monitorizare, la intervale de două luni, pe o perioadă mediană de 6 luni/pacient, pentru evaluarea comparativă a incidenței apariției flare-urilor.

Ambele tipuri de studii au utilizat ca instrument principal de colectare a datelor un chestionar elaborat și validat intern în cadrul centrului care a demarat studiul (Spitalul Clinic Colentina, București), datele adiționale necesare fiind completate în urma discuțiilor telefonice cu pacienții.

Dat fiind contextul epidemiologic de la acel moment, chestionarul a fost distribuit în regim hibrid - online (folosind platforma Survey Monkey [12] ), și fizic.

Procesul de înrolare a fost desfășurat pe o perioadă de 3 luni, între **5 februarie și 7 mai 2021**, fiind înrolați pacienți consecutiv, indiferent de modul de distribuție a chestionarului (mediu spitalicesc sau online).

În vederea selecției participanților pentru înrolarea în studiu, au fost utilizate următoarele criterii:

**Criteriile de includere:** pacienți cu patologii autoimune, indiferent de tipul patologiei sau asocierea dintre acestea, indiferent de activitatea bolii; vârsta  $\geq 18$  ani; pacienți care au acceptat participarea la studiu prin semnarea consimțământului informat (pentru administrarea în format fizic) sau care au bifat și validat acordarea consimțământului înainte de a putea accesa conținutul întrebărilor (pentru chestionarele completate online).

**Criteriile de excludere** din studiu au fost următoarele: refuzul de a semna consimțământul informat (indiferent de modul de distribuire al chestionarului), necompletarea câmpului corespunzător denumirii patologiei autoimune sau înregistrări duplicate (valabil pentru chestionarele distribuite în format online).

Pentru chestionarele administrate online, în cazul absenței a  $> 50\%$  din informația necesară, criterii adiționale de excludere au presupus: absența datelor de contact sau număr de telefon incorect. Dacă  $> 50\%$  dintre întrebări aveau cel puțin un răspuns înregistrat, pacienții au fost excluși doar în cazul absenței datelor cu privire la vârstă sau gen.

Un criteriu adițional de excludere a fost aplicat pentru înrolarea în studiul de cohortă prospectiv, fiind excluși participanții cu imunosupresie administrată pentru patologii oncologice sau post-transplant.

În momentul completării chestionarului, subiecților li s-a cerut să furnizeze numărul de telefon personal, utilizat ca număr de identificare în baza de date a studiului (ID) și ca modalitate de contact pentru monitorizarea ulterioară pe parcursul duratei studiului.

Chestionarul online a fost distribuit în grupuri închise de pacienți afiliați asociațiilor de pacienți cu patologii autoimune/mediate imun, unde calitatea de membru necesita, de obicei, un mecanism de control impus de către administrator. Cu toate acestea, pentru o verificare suplimentară a autenticității respondenților, fiecare subiect care a completat sondajul online a fost contactat telefonic după transmiterea răspunsurilor. Astfel, participanții care nu au putut confirma patologia autoimună menționată în chestionar sau care, la întrebările adresate, au furnizat răspunsuri considerate suspecte, au fost catalogați drept fără patologii autoimune/mediate imun și excluși din studiu.

Dat fiind sistemul hibrid de diseminare a chestionarului, studiul a fost realizat în conformitate cu recomandările cuprinse în "Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys"(CHERRIES) [13].

Totodată, am aderat la liniile directoare de raportare ale studiilor observaționale dat fiind componenta observațională prospectivă a studiului: "Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology reporting guidelines" (STROBE) [14].

## **Considerente etice pentru înrolarea în studiu**

Studiul a fost realizat în conformitate cu Regulamentul general al Uniunii Europene privind protecția datelor, aflat în vigoare din 25 mai 2018 și aprobat de Comitetul de Etică al Spitalului Clinic Colentina (unitatea coordonatoare a studiului) – decizia Nr 3/8.02.2021.

A fost obținut consimțământul informat de la toți subiecții înrolați în studiu.

## **Colectarea datelor necesare pentru elaborarea studiilor și distribuția participanților în grupuri**

Întrebările chestionarului au fost structurate în patru secțiuni (o secțiune de date generale și trei secțiuni care evaluau subiecte țintite A-C). Inițial, au fost utilizate întrebări pentru a colecta date privind caracteristicile demografice, istoricul și tratamentul patologiei autoimune de fond. Ulterior, a fost vizată atitudinea față de conceptul de vaccinare (atât împotriva gripei sezoniere, cât și împotriva virusului SARS-CoV-2), precum și statusul imunizării anti SARS-CoV-2 la momentul înrolării.

Pentru pacienții care au primit cel puțin o doză de vaccin înainte de înrolare, pe lângă completarea chestionarului, după confirmarea statutului vaccinal, respondenții au avut acces la o secțiune suplimentară (Secțiunea D). Aceasta a fost concepută pentru a colecta informații generale privind procesul de vaccinare, precum și date referitoare la reacțiile adverse postvaccinale și impactul acestora asupra activității patologiei autoimune.

Pacienții au fost împărțiți în două grupuri (vaccinați și nevaccinați), fiind monitorizați telefonic, la intervale de 2 luni, pentru identificarea reacțiilor adverse postvaccinale, a timpului de apariție al acestora și a corelațiilor cu profilul clinic, terapeutic și atitudinea față de vaccinare exprimată inițial [15].

Principala variabilă analizată a fost intervalul de timp până la apariția unui episod de reactivare (flare) a patologiei autoimune. În plus analiza a inclus evaluarea incidenței flare-urilor în rândul celor două grupuri studiate, respectiv în rândul pacienților vaccinați și nevaccinați [16].

Având în vedere subiectivitatea percepției stării generale de către pacienți și faptul că monitorizarea activității bolii s-a realizat exclusiv prin intermediul discuțiilor telefonice, fără evaluare clinică directă într-un cadru spitalicesc, reactivarea bolii autoimune de fond (flare-ul) a fost definită ca un cumul de evenimente clinice și/sau paraclinice, în vederea creșterii acurateței diagnosticului în absența examinării fizice. Astfel, orice flare a fost definit ca simptome tipice de creștere a activității bolii care au asociat unul dintre

următoarele criterii: a) internare în spital, b) inflamație sistemică și indicatori biologici specifici patologiei de fond (documentate prin analize) și/sau c) ajustări ale tratamentului (creștere a dozei, frecvenței de administrare a tratamentului de fond sau schimbarea tipului de medicament imunosupresor cu unul superior ca efect/ asocierea unui alt imunosupresor) [16].

Un pacient a fost considerat pierdut din urmărire în cazul în care: a) și-a retras consimțământul de participare la studiu sau b) nu a răspuns la două vizite telefonice consecutive, inclusiv la ultimul apel programat.

### **Metodologia de validare a chestionarului**

Validarea chestionarului s-a realizat prin etape succesive care au inclus evaluarea relevanței conținutului ("face validity"), testarea pilot pe un eșantion de pacienți, ajustarea întrebărilor, evaluarea repetabilității și calculul coeficientului de corelație intra-clasă (ICC) [17], rezultând o fiabilitate moderată spre ridicată (ICC între 0.64 și 1), considerată adecvată pentru contextul pandemic.

### **Calculul mărimii eșantionului**

Cu o incidență estimată a flare-urilor în grupul control de 5%, am calculat o dimensiune a eșantionului de 868 de pacienți capabil să detecteze o diferență la o incidență de cel puțin două ori mai mare în grupul vaccinat, cu o eroare alfa de 5% și o eroare beta de 20% [16].

### **Analiza datelor**

Analiza datelor a fost efectuată utilizând IBM SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 20 (IBM Corp., Armonk, N.Y., SUA) și Microsoft Excel 2018 (Microsoft Corporation, SUA).

Variabilele categoriale au fost prezentate ca număr și procent, corelațiile dintre acestea fiind analizate cu testul Chi-square. Variabilele numerice fără distribuție Gaussiană au fost exprimate ca mediană (minim, maxim) și comparate prin testul Mann-Whitney U.

Valoarea  $p < 0.05$  a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic.

Variabilele care au fost asociate cu o valoare  $p \leq 0.1$  au fost introduse în modele multivariabile utilizând regresie logistică binară pentru a identifica factorii asociați.

Timpul până la flare în cele două grupuri a fost comparat prin testul Log Rank în analiza bivariată și prin modelul Cox în analiza multivariabilă [16].

În modelul multivariabil au fost introduse variabilele asociate flare-urilor cu o valoare  $p \leq 0.10$ , iar regresia a fost efectuată utilizând metoda de selecție backward stepwise, pentru a evidenția potențialii factori supresori [16, 18].

### **Materiale și metodă utilizate pentru sinteza sistematică**

#### **Elaborarea protocolului, strategia de căutare și procesul de selecție al trialurilor clinice de interes**

Protocolul sintezei sistematice a fost elaborat în conformitate cu recomandările PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) [19] și ale ghidului Cochrane [20]. Acesta a fost înregistrat pe platforma PROSPERO (CRD42024544811).

Pentru identificarea protocoalelor relevante ale studiilor clinice de interes a fost realizată o căutare sistematică, fără restricții de limbă sau status de recrutare, în registrele International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), ClinicalTrials.gov (CTG) și Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane Library) și websiteurile Pfizer și Moderna, utilizând o strategie PICO adaptată fiecărui registru "(RNA) OR (messenger RNA) OR (mRNA) OR (replicon RNA) OR (repRNA) OR (dendritic cell non replicating RNA)" și actualizată la 8 mai 2024 [11].

În vederea selecției trialurilor am aplicat următoarele criterii de includere și excludere:

**Criterii de includere:** protocoale ale trialurilor clinice înregistrate independent de statusul studiului, independent de statusul publicării rezultatelor care au inclus pacienți adulți (vârsta peste 18 ani), cărora le-au fost administrat compuși ce aveau la bază ARNm (ARNnr și ARNsa) independent de sistemul de înglobare, independent de tipul patologiei pentru care a fost aplicată intervenția.

**Criterii de excludere:** studii experimentale fără subiecți umani sau studii care decelau prezența ARN în diferite preparate biologice, precum și protocoalele studiilor observaționale sau protocoalele trialurilor clinice care aveau la bază alte tipuri de ARN [11].

### **Extracția datelor**

Pentru fiecare protocol eligibil, baza de date a fost ajustată conform ghidului CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trails) [21], extrăgându-se informații detaliate despre designul studiilor, includerea sau excluderea pacienților cu patologii autoimune și utilizarea tratamentului imunosupresor, studiile fiind ulterior clasificate după tipul de ARNm, sistemul de administrare, scopul și patologia vizată, iar statusul lor actualizat pentru o interpretare relevantă a rezultatelor [11].

### **Strategia pentru sinteza datelor extrase și analiza statistică**

A fost efectuată o sinteză descriptivă a datelor extrase (anterior menționate) acestea fiind grupate în funcție de tipul de ARNm și tipul de înglobare și administrare, în funcție de patologia căreia îi era adresată intervenția și de scopul administrării.

Rezultatele au fost raportate ca numere absolute și procente, iar pentru stabilirea semnificației statistice a comparațiilor a fost calculată valoarea p folosind testul Chi-square pentru două respectiv trei variabile (MedCalc software) [22].

## 5. Sinteza rezultatelor obținute

### 5.1 Impactul pandemiei de COVID-19 asupra populației cu patologii autoimune din România

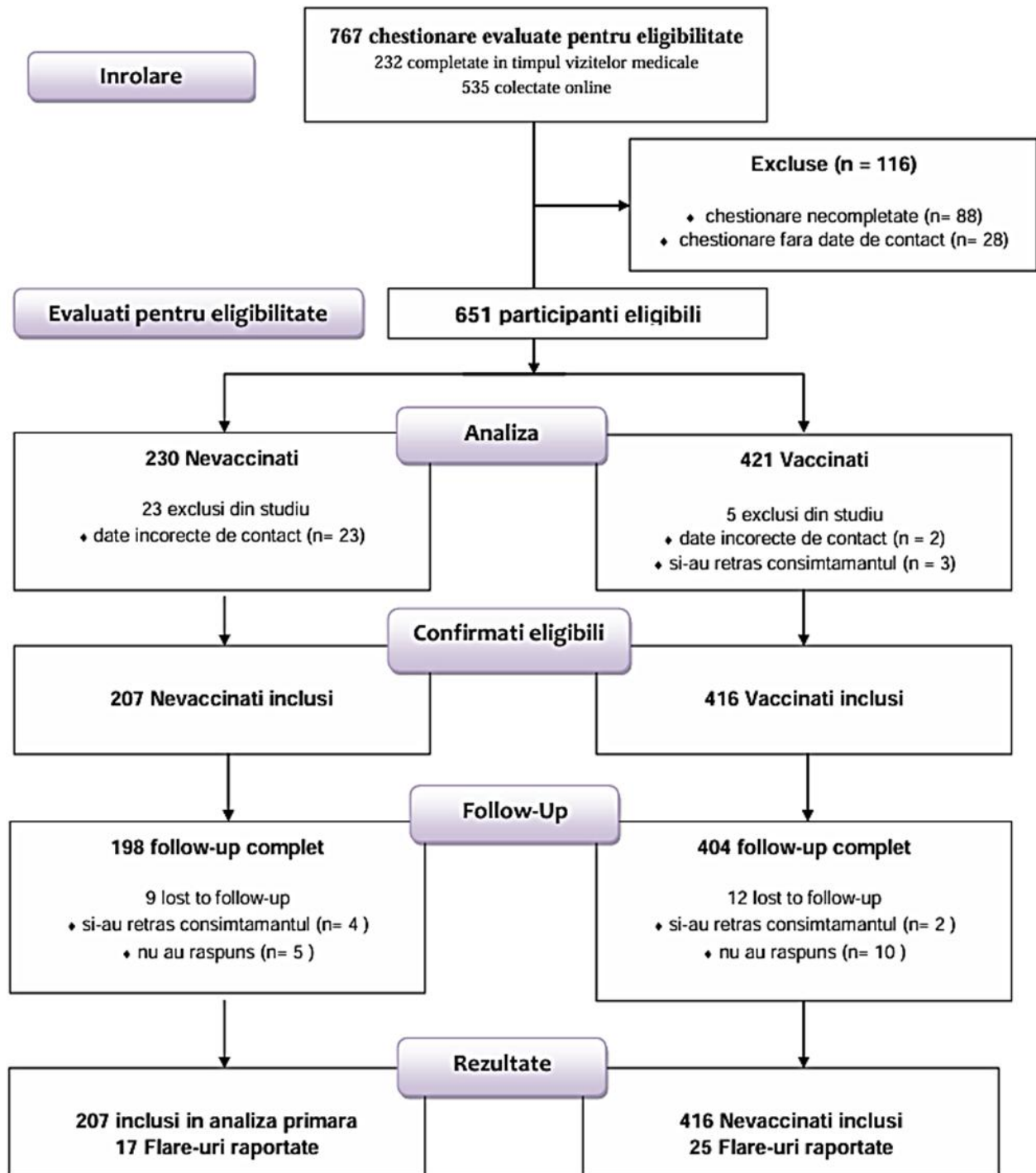


Figura 5.1. Flow chartul studiului care descrie metodele: recrutarea participanților, criteriile de includere, excludere, statusul vaccinării și flare-urile.

## Caracteristicile respondenților

În total, au fost colectate 767 de chestionare, dintre care 232 au fost completate în timpul vizitelor medicale efectuate în centrele în care s-a desfășurat studiul, iar 535 au fost completate online. După excluderea pacienților conform criteriilor de eligibilitate menționate anterior, au fost înrolați în studiu, în vederea analizei, 651 de pacienți cu patologii autoimune. Diagrama de selecție a pacienților pentru înrolare este detaliată în Figura 5.1.

Întregul eșantion analizat a avut o mediană a vârstei de 49 de ani (19 – 88) majoritatea participanților fiind femei, reprezentând 84% (546/651) din totalul participanților.

Din perspectiva interacțiunii cu sistemul medical, toți participanții (100%) au furnizat un răspuns la această întrebare. Majoritatea, respectiv 79% (511/651), nu aveau nicio legătură profesională directă cu domeniul sanitar. Restul participanților au indicat fie o implicare directă în sistemul medical, fie o conexiune prin cercul social apropiat: 6% (43/651) erau medici; 5% (29/651) erau asistente medicale; 10% (68/651) au raportat că au contact cu sistemul medical prin intermediul prietenilor sau cunoștințelor.

Din cei 651 de pacienți incluși în studiu, 411 (63.13%) erau diagnosticați cu patologii autoimune reumatologice sistemice [15].

În cadrul eșantionului studiat, cele mai frecvente patologii autoimune identificate au fost tiroidita autoimună, care a afectat 140 de pacienți (22%), urmată de poliartrita reumatoidă, prezentă la 104 pacienți (16%), și lupus eritematos sistemic (LES), diagnosticat la 99 de pacienți (15%). Sindromul Sjögren a fost identificat la 80 de pacienți (12%), iar spondilita anchilozantă la 69 de pacienți (11%). Alte patologii frecvente au inclus artropatia psoriazică (55 de pacienți, 8%), boala inflamatorie intestinală (IBD) (44 de pacienți, 7%), scleroza sistemică (SSc)/CREST (31 de pacienți, 5%) și miastenia gravis (30 de pacienți, 5%). De asemenea, sindromul antifosfolipidic (SAFL) a fost raportat la 26 de pacienți (4%), scleroza multiplă la 25 de pacienți (4%), iar patologii autoimune hepatice la 21 de pacienți (3%). Vasculitele sistemice (Behcet 3/20, granulomatoza cu poliangită 5/20, poliangita microscopică 3/20, arterita cu celule gigant 5/20, arterita Takayasu 1/20, Poliarterita nodoasă 1/20, purpura Henoch Schonlein 1/20, crioglobulinemia 1/20) și boala celiacă au afectat câte 20 de pacienți fiecare (3%), iar dermatomiozita/polimiozita a fost diagnosticată la 12 pacienți (2%)(15). Alte patologii

autoimune mai rare raportate de subiecții incluși în studiu sunt reprezentate grafic în figura 5.2.

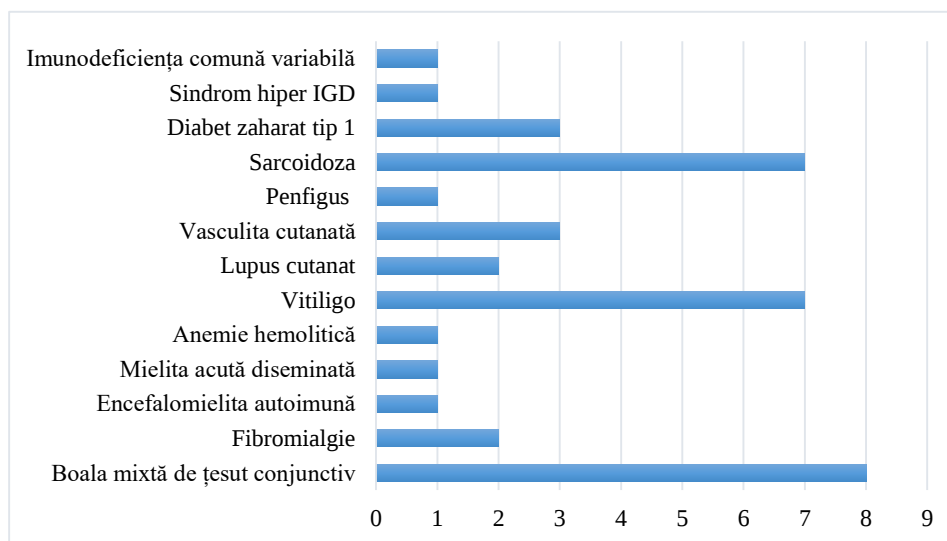


Figura 5.2. Numărul de pacienți cu patologii autoimune cu prevalență scăzută în lotul analizat.

Majoritatea pacienților înrolați în studiu au raportat o singură patologie autoimună, reprezentând 79% (513/651) din total. Restul pacienților au indicat prezența a două patologii autoimune în proporție de 17% (109/651), iar 4% (29/651) au raportat trei sau mai multe patologii autoimune concomitente [15].

În ceea ce privește tratamentul de fond, 22% dintre participanți (144/651) au raportat utilizarea corticosteroizilor, în timp ce 38.09% (248/651) au menționat tratamente imunosupresoare sistemice non-biologice, iar 21% dintre pacienți (133/651) tratament biologic [15]. Din perspectiva frecvenței tipurilor de tratament imunosupresor sistemic utilizat, majoritatea subiecților au raportat tratament cronic cu hidroxiclороquină (HCQ), utilizată de 21% dintre pacienți (137/651), urmată de metotrexat, administrat la 11% (72/651), sulfasalazină (8%, 50/651) și leflunomidă (3%, 21/651) [15]. Tratamentele imunosupresoare mai puțin frecvent utilizate au inclus azatioprina, administrată la 7% dintre pacienți (46/651), micofenolatul mofetil (3%, 18/651) și ciclofosfamidă 0.3% (utilizată ca tratament de inducție de 2 dintre participanți) [15].

La întrebarea referitoare la intervalul de timp dintre diagnosticarea patologiei autoimune și momentul înrolării în studiu, rata de răspuns a fost de 97.85% (637/651). Din totalul respondenților, aproape o treime (31%, 195/637) au raportat că au fost diagnosticați cu o patologie autoimună în ultimii 5 ani, iar 4% (27/637) au fost diagnosticați în cursul

ultimului an (2020) [15]. În cadrul lotului analizat, 43% dintre pacienți (275/637) prezentau un istoric de boală autoimună cu o durată de peste 10 ani.

Din perspectiva comorbidităților asociate, 50% dintre pacienții incluși în studiu (324/651) au prezentat cel puțin o patologie non-autoimună concomitentă. Cele mai frecvente comorbidități identificate au fost: afecțiunile hepatice ușoare: 51 pacienți (7.83%); diabetul zaharat necomplicat: 42 pacienți (6.45%); patologia respiratorie cronică: 40 pacienți (6.14%); insuficiența cardiacă: 35 pacienți (5.38%)(15). Distribuția numerică a comorbidităților este prezentată în figura 5.3.

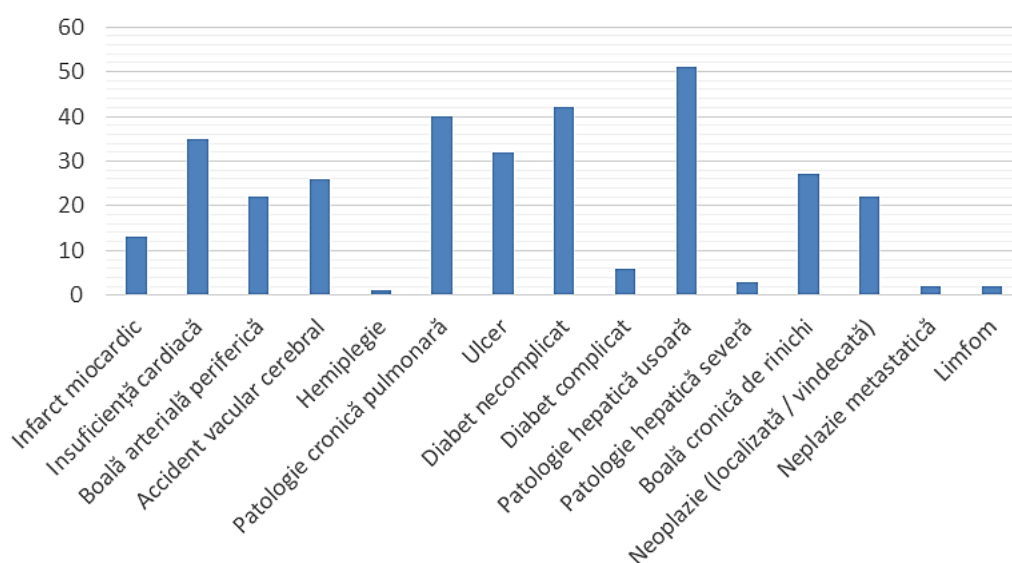


Figura 5.3. Comorbiditățile raportate în lotul de pacienți analizat.

### **Accesul la îngrijirile medicale în România pe perioada pandemiei**

Dintre cei 651 de pacienți incluși în studiu, 98.5% (641/651) au furnizat cel puțin un răspuns la întrebarea privind accesul la îngrijiri medicale în primul an al pandemiei de COVID-19.

Mai mult de jumătate dintre respondenți (53%, 339/641) au raportat dificultăți în obținerea asistenței medicale de la debutul pandemiei, iar cel mai frecvent motiv pentru aceste dificultăți a fost transformarea spitalului la care pacienții se tratau în mod obișnuit în Centru Suport COVID-19, aspect menționat de 37% dintre aceștia (126/339) [15].

Dintre respondenții care au raportat dificultăți în obținerea asistenței medicale (339/641), 174 au indicat frica de a contracta virusul SARS-CoV-2 în timpul vizitelor

medicale drept principal motiv care a determinat evitarea sau amânarea accesului la îngrijiri [15], reprezentând un factor major de reticență. În 35% dintre cazuri (120/339), dificultățile raportate în accesarea serviciilor medicale au fost independente de statutul spitalului ca Centru Suport COVID-19, ceea ce sugera prezența unor bariere complexe în furnizarea asistenței medicale în contextul pandemiei; 12% dintre respondenți (41/339) au considerat programările dificil de obținut, din cauza restricțiilor și suprasolicitării sistemului medical [15].

Restul pacienților (47%, 302/641) nu au raportat dificultăți în accesul la îngrijirile medicale în timpul primului an al pandemiei de COVID-19 [15].

Doar un procent redus dintre pacienți a considerat că spitalul pe care îl frecventau și-a continuat activitatea fără modificări în timpul pandemiei, reprezentând 12% dintre respondenți (80/641). Pe de altă parte, 4% dintre pacienți (24/641) au raportat că au fost nevoiți să-și schimbe medicul curant pentru a asigura continuitatea îngrijirilor medicale [15].

Analiza comparativă între lotul de pacienți care au amânat vizitele medicale și cei care nu au amânat nu a evidențiat o diferență semnificativă în ceea ce privește: intervalul de timp de la diagnosticul patologiei autoimune ( $p = 0.14$ ) sau intervalul de timp de la ultimul flare de boală până la înrolarea în studiu ( $p = 0.48$ ).

### **Infecția cu virusul SARS-CoV-2 la subiecții cu patologii autoimune—prevalența și evoluția clinică**

Jumătate dintre respondenți (331/651, 51%) au efectuat din proprie inițiativă cel puțin un test pentru detecția virusului SARS-CoV-2. Doar 26% (167/651) dintre participanții la studiu au raportat simptome care ar fi putut sugera COVID-19. Adicional, în ciuda faptului că erau simptomatici, 4% (23/651) dintre participanți au evitat testarea, de frica spitalizării obligatorii în cazul obținerii unui rezultat pozitiv [15].

Până la momentul înrolării în studiu, 135 dintre respondenți (135/651, 21%) au fost diagnosticați cel puțin o dată cu COVID-19. Lotul pacienților testați pozitiv a fost alcătuit din 114 femei și 21 bărbați, cu mediana vârstei de 47 de ani, intervalul de vârstă variind între 19 și 84 de ani [15].

Singura corelație semnificativă între tipul tratamentului imunosupresor și diagnosticul pozitiv de infecție SARS-CoV-2 a fost observată la pacienții tratați cu

leflunomid (42.9% vs. 20%,  $p=0.017$ ). Pacienții care au utilizat leflunomid ca tratament de fond au prezentat o rată de infectare cu virusul SARS-CoV-2 mai mare în comparație cu cei care au utilizat alte tratamente, riscul relativ fiind de 2.14 (95%CI: 1.28 – 3.60).

Doar 19% (26/135) dintre pacienți diagnosticați cu COVID-19 au fost internați în spital. Pe parcursul spitalizării, 11/26 au necesitat oxigenoterapie, dintre care patru au fost transferați la terapie intensivă. Un procent semnificativ dintre pacienții internați (6/26, 23%) au considerat că evoluția COVID-19 nu ar fi necesitat internare [15].

În lotul analizat, spitalizarea pentru COVID-19 s-a asociat semnificativ cu istoricul de accident vascular cerebral (16% vs 0%,  $p= 0.001$ ), administrarea de leflunomid (19.2% vs 3.7%,  $p= 0.013$ ) și diagnosticul de patologii autoimune precum poliartrita reumatoidă (26.9% vs 8.3%,  $p= 0.015$ ) și sindromul antifosfolipidic (15.4% vs 1.8%,  $p= 0.013$ ).

## **5.2. Vaccinarea anti COVID-19 în rândul populației cu patologii autoimune**

Comparativ cu femeile, bărbații au fost mai dornici să se vaccineze (OR: 1.8, CI95%: 1.1 - 3,  $p = 0.015$ ) [15]. Pacienții care au completat chestionarul în cadrul evaluărilor desfășurate în spitalele participante la studiu au prezentat o reticență semnificativ mai mare față de vaccinare (OR: 0.5; CI 95%: 0.36–0.71;  $p < 0.001$ ), comparativ cu cei care au răspuns chestionarului în format electronic [15]. Deși s-a observat o diferență semnificativă în ceea ce privește distribuția pe sexe a pacienților în funcție de modalitatea de completare a chestionarului - bărbații fiind predominant cei care au completat formularul în cadrul evaluărilor spitalicești (OR: 3; CI 95%: 1.9–4.44;  $p < 0.001$ ) [15] - nu s-au identificat diferențe semnificative privind vârsta ( $p = 0.09$ ) sau indicele de comorbiditate Charlson ( $p = 0.066$ ) în relație cu intenția de vaccinare a acestora. Intenția de vaccinare a fost semnificativ mai scăzută la pacienții cu lupus eritematos sistemic (13.3% vs. 19.4%,  $p = 0.031$ ) și scleroză sistemică (3.6% vs. 7.3%,  $p = 0.036$ ), însă semnificativ mai ridicată la cei cu tiroidită autoimună (24.7% vs. 14.1%,  $p = 0.001$ ). De asemenea, utilizarea corticoterapiei sistemice s-a asociat cu o intenție mai redusă de vaccinare (17.9% vs. 30.1%,  $p < 0.001$ ).

În regresia logistică, factorii asociați cu o probabilitate crescută de vaccinare au fost genul masculin (OR: 2.01, CI95%: 1.2–3.7,  $p = 0.001$ ), convingerea pacientului că

participantul a fost bine informat (OR: 3.2, CI 95%: 2.1–6.01,  $p < 0.001$ ), sfatul medicului curant de a se vaccina (OR: 2.1, CI 95%: 1.3–3.5,  $p < 0.001$ ) și atitudinea față de vaccinarea antigripală (OR: 1.5, CI 95%: 1.1–2.3,  $p < 0.001$ ) [15]. Factorii asociați cu o probabilitate scăzută de vaccinare au fost completarea sondajului în timpul evaluărilor din mediul spitalicesc (OR: 0.44, CI95%: 0.31–0.67,  $p < 0.001$ ), antecedentele de COVID-19 (OR: 0.7, CI95%: 0.34–0.95,  $p = 0.02$ ), sau opinia că pacienții cu patologii autoimune prezintă un risc crescut pentru reacții adverse postvaccinale (OR: 0.7, CI95%: 0.53–0.89,  $p = 0.001$ ) [15].

Jumătate (51%, 320/631) dintre respondenți au considerat că prezintă un risc aditional comparativ cu populația generală, în timp ce restul fie nu au luat în calcul riscul de reacții adverse sau flare al patologiei de fond (23%, 144/631), fie au considerat că nu pot să-și autoevalueze riscul (26%, 167/631) [15].

Cu toate acestea, mai mult de jumătate (58%, 184/320) dintre cei care au considerat că vaccinul ar putea avea un impact asupra activității patologiei autoimune, au fost dispuși să își asume riscul și să se vaccineze [15].

În ceea ce privește istoricul de vaccinare antigripală, rata de răspuns la această întrebare a fost de 95.85%. Din cei 624 de respondenți, 59% (366/624) nu au fost niciodată vaccinați antigripal, 15% (93/624) se vaccinau anual, 14% (84/624) se vaccinau în general dar nu anual, în timp ce 5% dintre subiecți (31/624) au relatat vaccinare frecventă. În plus, 42 de pacienții, desi până la apariția pandemiei nu optat pentru vaccinarea antigripală au decis să se imunizeze antigripal înaintea vaccinării anti COVID-19 [15].

### **Date generale privind vaccinarea anti SARS-CoV-2 în cohorta analizată**

După colectarea celor 651 de chestionare eligibile, un total de 623 de pacienți și-au oferit acordul pentru a fi incluși în etapa următoare a studiului. Dintre aceștia, la finalul studiului, 416 erau vaccinați și 207 nevaccinați [16].

Grupul vaccinat a fost alcătuit în principal din pacienții înrolați online (71.9%, 299/416), majoritatea fiind femei (81.5%, 339/416), cu o mediană a vârstei de 50 de ani (cuprinsă în intervalul 21-88). Grupul nevaccinat a cuprins în mare parte pacienți înrolați în timpul evaluărilor spitalicești, majoritatea femei (88.4%, 183/207), cu o mediană a vârstei de 48 de ani (cuprinsă în intervalul 19-73) [16].

Tipurile de vaccinuri anti COVID-19 administrate au fost Pfizer-BioNTech (86%), Oxford/AstraZeneca (9%), Moderna (3%) și Janssen/Johnson & Johnson (2%).

Nu s-au observat diferențe între cele două grupuri (vaccinați și nevaccinați) în ceea ce privește vârsta, comorbiditățile, numărul de patologii autoimune asociate, intervalul de timp de la diagnosticarea patologiei autoimune sau apariția flare-urilor în anul anterior vaccinării/înrolării. Prezența unei patologii reumatologice și musculo-scheletale autoimune (AIRD) a fost asociată cu o rată mai scăzută de imunizare anti-SARS-CoV-2. Din punct de vedere al tipului patologiei autoimune, a fost identificată o rată de vaccinare semnificativ scăzută la pacienții cu lupus eritematos sistemic (11.5% vs 23.7%,  $p < 0.001$ ) și la cei cu scleroză sistemică (3.4% vs. 8.2%,  $p = 0.011$ ), în timp ce pacienții cu tiroidită autoimună au înregistrat o rată mai mare de vaccinare (26.2% vs. 13.5%,  $p < 0.001$ ). În ceea ce privește medicația imunosupresoare de fond, corticoterapia sistemică, DMARDs și azatioprina au fost asociate cu o rată mai scăzută de imunizare anti-COVID-19. Totodată, pacienții vaccinați au raportat o mediană a dozei zilnice de corticosteroizi semnificativ mai mică comparativ cu cea raportată de pacienții nevaccinați (6.25 (5, 20) vs. 10 (3, 45),  $p < 0.001$ ).

Peste jumătate dintre participanți (60.7%, 250) primiseră deja prima doză de vaccin înainte de înrolarea în studiu [16]. Având în vedere că majoritatea pacienților au optat pentru vaccinuri bazate pe tehnologia ARNm, nu au fost efectuate corelații între tipul de vaccin administrat și variabile precum vârsta, genul, tipul patologiei autoimune, tratamentul de fond sau tipul comorbidităților în funcție de dozele administrate.

### **Tipuri de vaccinuri administrate și reactogenicitatea acestora**

Cu toate că majoritatea pacienților au decis să se vaccineze cu Pfizer (BNT162b2), 2% dintre pacienții care au optat pentru vaccinarea cu Johnson & Johnson, iar dintre aceștia unul avea lupus eritematos sistemic, unul scleroză sistemică, unul poliartrită reumatoidă, unul tiroidită autoimună, doi pacienți au prezentat istoric de boală inflamatorie intestinală, iar un alt pacient avea asocierea dintre poliartrită reumatoidă și sindromul Sjögren.

Indiferent de doză, principalele simptome raportate după administrarea vaccinului au fost durere la locul injectării, fatigabilitate, cefalee, frisoane, artralгии și mialгии. Exceptând un pacient care a dezvoltat șoc anafilactic după a doua doză, nu au fost observate alte evenimente adverse majore sau cu risc vital. Reacțiile adverse au fost autolimitate, fără a necesita spitalizare sau modificarea terapiei imunosupresoare de fond [16].

### **Efectele adverse după administrarea primei doze**

Din perspectiva corelației dintre reacțiile adverse postvaccinale și genul pacienților, femeile au raportat o rată mai mare de reacții adverse în comparație cu bărbații (76.2% vs. 62.3%,  $p=0.011$ ). În ceea ce privește vârsta, s-au observat diferențe semnificative între categoriile de vârstă și reacțiile adverse ( $p=0.002$ ) la pacienții care au prezentat cel puțin o reacție adversă după administrarea primei doze.

De asemenea, s-a observat o corelație între modul de înrolare și apariția reacțiilor adverse, pacienții înrolați online având o rată mai mare de reacții adverse (76.3% vs. 66.7%,  $p = 0.031$ ).

Nu s-a constatat nicio diferență în ceea ce privește afectarea pulmonară în contextul patologiei autoimune sau asocierea unei singure sau a mai multor patologii autoimune și apariția a cel puțin unui tip de reacție adversă după administrarea primei doze.

Referitor la tipurile de reacții adverse, nu s-au observat diferențe semnificative între grupul de pacienți cu patologii autoimune reumatologice și cel al pacienților cu alte tipuri de patologii autoimune. Cu toate acestea, în urma corelării fiecărui tip de patologie autoimună inclusă în cohorta de pacienți vaccinați cu raportarea a cel puțin unei reacții adverse, singura diferență semnificativă statistic a fost o rată mai mică de reacții adverse la pacienții cu scleroză multiplă (47.1% vs. 74.8%,  $p=0.016$ ).

Tipul de tratament imunosupresor de fond a demonstrat o influență asupra ratei reacțiilor adverse, pacienții care au urmat terapie biologică înregistrând o incidență mai scăzută a reacțiilor adverse (62.9% vs 76.8%,  $p=0.007$ ). De asemenea, nu au existat diferențe semnificative în funcție de antecedentele de COVID-19 (78.7% vs 72.5%,  $p=0.171$ ).

### **Efectele adverse după administrarea celei de a doua doze**

Dintre pacienții care au primit prima doză de vaccin, 97.84% (407/416) au ales să finalizeze schema de imunizare prin administrarea celei de-a doua doze.

Pacienții înrolați online au raportat o incidență mai mare a reacțiilor adverse după administrarea celei de-a doua doze, comparativ cu cei înrolați în cadrul vizitelor medicale (71% vs. 51.3%,  $p<0.001$ ).

În ceea ce privește corelația dintre gen și apariția reacțiilor adverse, femeile au raportat o incidență mai mare decât bărbații (68.5% vs. 51.9%,  $p=0.005$ ), iar vârsta

pacienților a fost, de asemenea, asociată semnificativ cu apariția cel puțin a unei reacții adverse după administrarea celei de-a doua doze ( $p=0.004$ ).

În ceea ce privește tipurile de reacții adverse, singura diferență semnificativă între pacienții cu patologii autoimune reumatologice și cei cu alte patologii autoimune a fost prevalența mai mare a durerii locale după administrarea celei de-a doua doze în grupul pacienților fără patologii autoimune reumatologice.

Un procent semnificativ dintre pacienții care au raportat cel puțin o reacție adversă după prima doză au raportat, de asemenea, reacții adverse și după a doua doză (76.5% vs 34.5%,  $p<0.001$ ), în timp ce un alt procent de pacienți au manifestat reacții adverse exclusiv după administrarea celei de-a doua doze.

### 5.3. Flare-urile de boală

Un total de 651 de chestionare au fost considerate potențial eligibile, iar după evaluarea eligibilității, un total de 623 de pacienți, 416 vaccinați și 207 nevaccinați, au fost incluși în studiu.

În grupul de pacienți vaccinați, 31 de participanți (7.5%) au raportat întreruperea temporară a tratamentului de fond anterior vaccinării, în vederea optimizării răspunsului imun, conform recomandării medicului curant [16]. Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește riscul de flare între pacienții care și-au întrerupt tratamentul și cei care nu au făcut-o (4/31 vs. 21/385,  $p=0.105$ ) [16].

Durata mediană de urmărire a fost de 180 zile (min= 8, max= 246): 187 zile (8, 246) la pacienții vaccinați, față de 170 zile (16, 237) la nevaccinați,  $p<0.001$  [16].

În perioada de monitorizare, au fost raportate un total de 42 de flare-uri, 25/416 (6%) în grupul vaccinat și 17/207 (8%) în grupul nevaccinat,  $p=0.302$ .

În plus, nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește tipurile de vaccinuri anti COVID-19 administrate în ceea ce privește apariția flare-urilor: Pfizer-BioNTech (19/359, 5%), AstraZeneca (4/37, 11%) sau Moderna (2/12, 17%),  $p=0.43$  [16].

Trei dintre cele 25 flare-uri au fost raportate după primirea primei doze, în timp ce restul s-au declanșat după a doua doză. Cele 3 flare-uri raportate după prima doză au debutat în zilele 8, 10 și, respectiv, 12 după vaccinare. 16% (4/25) dintre flare-uri au început în ziua 2, 16% (4/25) între zilele 14-21 și 56% (14/25) la 21 de zile după administrarea celei de a doua doze.

Durata flare-ului a fost mai mică de 7 zile la 30% dintre pacienți, cuprinsă între 8-21 zile la 22% dintre pacienți și mai mare de 30 de zile la 48% dintre aceștia. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește durata mediană a flare-ului între cele două grupuri: 30 de zile (4, 149) la pacienții vaccinați și 27.5 zile (14, 164) la pacienții nevaccinați,  $p=0.803$  [16].

Densitățile de incidență ale flare-urilor în loturile de pacienți vaccinați și nevaccinați au fost de 1.16 respectiv 1.72/100 pacienți-lună ( $p=0.245$ , testul Log Rank) [16].

În analiza bivariată, flare-urile au fost asociate cu prezenta a mai mult de o patologie imuna, corticoterapia de fond și cu existența unui flare anterior vaccinării (a fost utilizată variabila flare în ultimul an). În modelul Cox, doar apariția unui flare în cursul anului precedent a fost asociat cu apariția unui flare după vaccinare (OR (95%CI): 2.64 (1.17-5.97)) [16].

#### **5.4. Autoimunitatea ca factor de excludere în studiile clinice privind compoziții ARNm**

După eliminarea duplicatelor și aplicarea criteriilor de eligibilitate, dintr-un total inițial de 2,818 protocoale identificate, au fost incluse în analiza finală 608 protocoale de studii clinice care investigau utilizarea tehnologiei ARNm ca intervenție terapeutică [11].

##### **Caracteristicile generale ale protocoalelor studiilor clinice incluse**

Dintre cele 608 protocoale eligibile analizate, majoritatea (66.6%) au vizat patologii infecțioase, COVID-19 reprezentând 51.3% din toate protocoalele incluse în analiză și 77% dintre protocoalele adresate bolilor infecțioase. Restul studiilor au vizat în principal patologia oncologică (177 protocoale, 29.1%) cu o pondere importantă a melanomului și tumorilor solide, iar un număr mai redus de studii (26 protocoale, 4.3%) au fost orientate spre alte tipuri de afecțiuni [11].

##### **Patologiile autoimune ca criteriu de excludere în studiile clinice intervenționale**

Aproximativ două treimi dintre protocoale înregistrate (60.8%) pentru studii care au utilizat ca intervenție ARNm au exclus pacienții cu patologii autoimune. Dintre cele care au folosit acest criteriu de excludere, majoritatea studiilor (75.7%) au exclus pacienții cu

patologii autoimune strict pe baza diagnosticului, independent de activitatea bolii fără a oferi argumente suplimentare care să justifice decizia de excludere. Restul, au specificat criterii suplimentare (24.3%), legate de activitatea patologiei autoimune (22.2%) și de latența de la ultimul puseu de boală (2.2%). Au fost identificate doar șase protocoale de studii clinice axate pe patologii autoimune, toate având ca obiectiv evaluarea răspunsului imun postvaccinal la vaccinurile ARNm anti-SARS-CoV-2 în rândul pacienților cu astfel de afecțiuni [11].

### **Tratamente imunosupresoare sistemice ca argument utilizat în criteriile de excludere ale trialurilor**

Aproximativ 30% dintre protocoalele analizate au exclus pacienții în funcție de durata **tratamentului imunosupresor sistemic** anterior înrolării, majoritatea (95.7%) fiind studii axate pe patologii infecțioase care au exclus pacienții aflați sub imunosupresie cronică (>14 zile). În peste jumătate dintre protocoale (56.5%), criteriul principal de excludere a fost intervalul de timp de la sistarea tratamentului imunosupresor. De asemenea, studiile cu scop preventiv au exclus pacienții imunosupresați într-o proporție semnificativ mai mare decât cele terapeutice (68.6% vs. 29.5%,  $p < 0.001$ ). Intervalele de la sistarea tratamentului imunosupresor considerate pentru excludere cel mai frecvent raportate au fost de 6 luni (63.5%), urmate de 3 luni (13.9%) și 1 lună (9.0%) [11].

**Corticoterapia** a fost menționată ca criteriu de excludere în 54.4% dintre protocoalele analizate, cu praguri variabile de dozaj, de la doze fiziologice (5 mg prednison/zi) până la doze imunosupresoare ridicate (1 mg/kg/zi). Cea mai frecvent utilizată limită a fost de 10 mg/zi prednison (45.9%). Majoritatea studiilor (93.3%) au considerat un interval de 14 zile drept perioadă minimă sigură pentru includerea participanților. În ceea ce privește intervalele sistare a tratamentului în vederea înrolării, cele mai frecvent întâlnite perioade au fost de 6 luni (47.9%), 1 lună (16.5%) și 3 luni (15.7%). Studiile cu scop preventiv au impus semnificativ mai frecvent restricții privind corticoterapia comparativ cu cele terapeutice (87.6% vs. 57.3%,  $p < 0.001$ ) [11].

Administrarea **imunoglobulinelor** înainte de vaccinare a reprezentat un criteriu de excludere în 41.1% dintre protocoale. Cel mai frecvent interval de timp utilizat ca criteriu de excludere post-administrare de imunoglobuline a fost de 3 luni (73.2%). Studiile cu scop preventiv au aplicat acest criteriu semnificativ mai frecvent comparativ cu cele terapeutice (61.8% vs. 1.9%,  $p = 0.015$ ) [11].

## **6. Concluzii și contribuții personale**

### **10.1. Contribuțiile proprii**

Cercetarea a debutat cu analiza accesului la servicii medicale în primul an al pandemiei COVID-19, evidențiind că peste 50% dintre pacienții cu boli autoimune au întâmpinat dificultăți, în principal din cauza transformării spitalelor în centre suport COVID. (Capitolul 6.3.2, paragraf 2-3)

Analiza prevalenței și severității infecției SARS-CoV-2 la pacienți cu boli autoimune a arătat predominanța formelor ușoare, cu spitalizări rare și evoluție favorabilă. S-a identificat o asociere semnificativă între tratamentul cu leflunomid și testarea pozitivă pentru SARS-CoV-2. (Capitolul 6.3.3, paragraf 7-8)

În ciuda recomandărilor EULAR privind vaccinarea pacienților cu boli autoimune, rata de vaccinare a rămas suboptimală în România, din cauza recomandărilor medicale contradictorii și temerilor legate de exacerbarea bolii postvaccinare; lipsa studiilor specifice și natura inovatoare a vaccinurilor ARN mesager au amplificat reticența, în timp ce imunogenicitatea vaccinului nu a fost o preocupare majoră pentru pacienți. (Capitolul 7.3.1, paragraful 3-6)

Două treimi dintre respondenți au manifestat intenția de vaccinare, iar dintre aceștia, peste jumătate primiseră deja prima doză înainte de înrolare. Intenția de vaccinare a fost semnificativ mai mare printre participanții înscriși online decât în cazul celor evaluați în spitale. Factorii care au favorizat intenția de vaccinare au inclus genul masculin, încrederea în informarea proprie, recomandarea medicului curant și atitudinea pozitivă față de vaccinarea antigripală. În schimb, reticența a fost motivată preponderent de teama de reacții adverse, neîncrederea în eficacitatea vaccinului și antecedente personale de COVID-19. Mai mult de jumătate dintre pacienți au perceput un risc crescut de reacții adverse din cauza afecțiunilor autoimune, dar majoritatea și-au asumat acest risc și au optat pentru vaccinare. Comunicarea cu medicul curant a fost frecventă și a influențat pozitiv decizia de vaccinare. Istoricul vaccinării antigripale a fost variabil, majoritatea neavând antecedente de imunizare regulată, însă contextul pandemiei a determinat o parte să aleagă vaccinarea antigripală înaintea celei anti COVID-19. (Capitolul 7.3.1, paragraf 7-12)

Majoritatea pacienților au fost vaccinați anti-SARS-CoV-2, în principal cu Pfizer-BioNTech. Rata de vaccinare a variat în funcție de boala autoimună, fiind mai scăzută în lupus și scleroză sistemică și mai crescută în tiroidita autoimună. Imunosupresoarele și

dozele crescute de corticosteroizi s-au asociat cu o rată mai mică de imunizare (Capitolul 7.3.2, paragraf 3-5).

Cele mai frecvente reacții adverse au fost durerea locală, oboseala, cefaleea, frisoanele, artralgia și mialgia. Un singur caz de șoc anafilactic a fost raportat; în rest, reacțiile au fost ușoare și autolimitate. (Capitolul 7.3.3, paragraf 1-12).

Utilizarea Metotrexatului (pentru a doua doză) și a terapiilor biologice (ambele doze) s-au asociat cu reacții adverse mai rare. Pacienții cu poliartrită reumatoidă și psoriazis au raportat reacții mai puține, posibil datorită tratamentului imunosupresor. (Capitolul 7.3.1, paragraf 1-6, Capitolul 7.3.2, paragraf 1-7).

Studiile anterioare au raportat incidența flare-urilor doar la pacienți vaccinați, fără grup control. Prezentul studiu compară pentru prima dată cu o cohortă nevaccinată și include o urmărire medie de 5.9 luni.

În grupul vaccinat, 7.5% dintre pacienți au întrerupt temporar tratamentul de fond anterior vaccinării, fără impact semnificativ asupra riscului de flare (4/31 vs. 21/385,  $p=0.105$ ). Durata mediană de urmărire a fost de 187 zile la vaccinați și 170 zile la nevaccinați ( $p<0.001$ ). S-au raportat 42 de flare-uri: 6% în grupul vaccinat și 8% în cel nevaccinat ( $p=0.302$ ). Nu s-au identificat diferențe semnificative între tipurile de vaccin utilizate privind riscul de flare ( $p=0.43$ ). Densitățile de incidență ale flare-urilor în loturile de pacienți vaccinați și nevaccinați au fost de 1.16 respectiv 1.72/100 pacienți-lună ( $p=0.245$ , testul Log Rank). (Capitolul 8.3.1, paragraf 1-7).

În analiza bivariată, flare-urile au fost asociate cu prezenta a mai mult de o patologie imuna, corticoterapia de fond și cu existența unui flare anterior vaccinării (am folosit variabila flare în ultimul) (Tabelul 2). În modelul Cox, doar apariția unui flare în cursul anului precedent a fost asociat cu apariția unui flare după vaccinare. (Capitolul 8.3.1, paragraf 8-10).

La momentul realizării cercetării, aproximativ două treimi dintre protocoale înregistrate (60.8%) pentru studii care au utilizat ca intervenție ARNm au exclus pacienții cu patologii autoimune. Dintre cele care au folosit acest criteriu de excludere, majoritatea studiilor (75.7%) au exclus pacienții cu patologii autoimune strict pe baza diagnosticului, independent de activitatea bolii fără a oferi argumente suplimentare care să justifice decizia de excludere. Restul, au specificat criterii suplimentare (24.3%), legate de activitatea patologiei autoimune (22.2%) și de latența de la ultimul puseu de boală (2.2%). Au fost identificate doar șase protocoale de studii clinice axate pe patologii autoimune, toate având

ca obiectiv evaluarea răspunsului imun postvaccinal la vaccinurile ARNm anti-SARS-CoV-2 în rândul pacienților cu astfel de afecțiuni. (Capitolul 9.3.5, paragraf 1-3).

Aproximativ 30% dintre protocoalele analizate au exclus pacienții în funcție de durata tratamentului imunosupresor anterior înrolării, majoritatea (95.7%) fiind studii axate pe boli infecțioase care au exclus pacienții aflați sub imunosupresie cronică (>14 zile). În peste jumătate dintre protocoale (56.5%), criteriul principal de excludere a fost intervalul de timp de la sistarea tratamentului imunosupresor. De asemenea, studiile cu scop preventiv au exclus pacienții imunosupresați într-o proporție semnificativ mai mare decât cele terapeutice (68.6% vs. 29.5%,  $p < 0.001$ ). Intervalele de excludere cel mai frecvent raportate au fost de 6 luni (63.5%), urmate de 3 luni (13.9%) și 1 lună (9.0%). (Capitolul 9.3.6, paragraf 1-8).

**Corticoterapia** a fost menționată ca criteriu de excludere în 54,4% dintre protocoalele analizate, cu praguri variabile de dozaj, de la doze fiziologice (5 mg prednison/zi) până la doze imunosupresoare ridicate (1 mg/kg/zi). Cea mai frecvent utilizată limită a fost de 10 mg/zi prednison (45.9%). Majoritatea studiilor (93.3%) au considerat un interval de 14 zile drept perioadă minimă sigură pentru includerea participanților. În ceea ce privește intervalele de excludere aplicate, cele mai frecvent întâlnite au fost de 6 luni (47.9%), 1 lună (16.5%) și 3 luni (15.7%). Studiile cu scop preventiv au impus semnificativ mai frecvent restricții privind corticoterapia comparativ cu cele terapeutice (87.6% vs. 57.3%,  $p < 0.001$ ). (Capitolul 9.3.6, paragraf 9-15).

Administrarea **imunoglobulinelor** înainte de vaccinare a reprezentat un criteriu de excludere în 41.1% dintre protocoale. Cel mai frecvent interval de timp utilizat ca criteriu de excludere post-administrare de imunoglobuline a fost de 3 luni (73.2%). Studiile cu scop preventiv au aplicat acest criteriu semnificativ mai frecvent comparativ cu cele terapeutice (61,8% vs. 1,9%,  $p = 0.015$ ). (Capitolul 9.3.6, paragraf 16).

Dintre cele 608 protocoale eligibile analizate, majoritatea (66.6%) au vizat patologii infecțioase, COVID-19 reprezentând 51.3% din toate protocoalele incluse în analiză și 77% dintre protocoalele adresate bolilor infecțioase. Restul studiilor au vizat în principal patologia oncologică (177 protocoale, 29.1%), iar un număr mai redus de studii (26 protocoale, 4.3%) au fost orientate spre alte tipuri de afecțiuni. (Capitolul 9.3.1, paragraf 1).

## 10.2. Concluzii

Punctul forte al studiului constă în faptul că este primul care descrie caracteristicile infecției cu SARS-CoV-2 la pacienți cu boli autoimune. Numărul de cazuri COVID-19 înrolate este comparabil cu cel raportat de România în registrele EULAR și SECURE-IBD. Deși destinat unor patologii rare, studiul beneficiază de un eșantion numeros, care susține validitatea analizei statistice și permite identificarea de asocieri relevante chiar pentru afecțiuni cu prevalență scăzută.

O limitare substanțială a studiului se referă la evaluarea infecției cu virusul SARS-CoV-2 în cadrul lotului analizat. Chiar dacă pe baza rezultatelor noastre ar putea părea adecvat să presupunem că evoluția COVID-19 a fost una ușoară, doar pacienții care au supraviețuit ar fi putut completa chestionarul, de aceea nu putem concluziona cu privire la supraviețuire. Nu am avut acces la registrele populaționale pentru a evalua cu acuratețe rata mortalității în rândul pacienților cu COVID-19 care asociau patologii autoimune.

Principala limitare a acestui studiu a constat în utilizarea unui eșantion de conveniență, probabil insuficient de reprezentativ pentru întreaga populație a pacienților cu patologii autoimune. Cu excepția pacienților recrutați direct din clinici în cursul evaluărilor medicale, restul participanților au avut acces la internet și/sau au fost membri ai asociațiilor de pacienți, fiind, astfel, probabil persoane cu un nivel educațional mai ridicat.

O altă limitare a studiului a fost reprezentată de posibilul bias de selecție, având în vedere că majoritatea respondenților înrolați aveau deja o intenție favorabilă față de vaccinare. În consecință, rezultatele obținute ar putea să nu fi fost generalizabile pentru întreaga populație de pacienți cu patologii autoimune.

Din punct de vedere al analizei flare-urilor, acest studiu a fost limitat de designul observațional și de eșantionul heterogen de conveniență obținut prin înrolarea pacienților cu un spectru larg de patologii autoimune. Anumite afecțiuni autoimune sistemice, precum lupusul eritematos sistemic, scleroza sistemică, tiroidita autoimună, au fost reprezentate mai frecvent în grupul pacienților nevaccinați, ceea ce reflectă o expunere disproporționată la vaccin în rândul acestor subgrupuri. Această distribuție, însă, nu afectează validitatea rezultatelor, întrucât analiza a fost axată pe compararea riscului de flare, independent de prevalența patologiilor autoimune în cele două grupuri. O limitare importantă a studiului constă în lipsa puterii statistice adecvate pentru a permite formularea de concluzii specifice în cazul afecțiunilor cu un număr redus de pacienți incluși. Cu toate acestea, rezultatele

obținute pot fi considerate reprezentative pentru populația generală cu boli autoimune, ceea ce a constituit obiectivul principal al acestei cercetări.

Acest capitol aduce contribuții semnificative în conturarea perspectivei viitoare a tehnologiei ARNm, cu aplicabilitate atât în contextul vaccinării anti-COVID-19, cât și dincolo de aceasta. Reprezintă prima abordare originală a stadiului actual al cercetării aflate în desfășurare, având ca obiectiv identificarea gradului de reprezentativitate a unei categorii vulnerabile de pacienți – cei cu afecțiuni autoimune și imunocompromiși – în cadrul studiilor clinice.

Pentru a aprofunda complexitatea legăturii dintre autoimunitate și vaccinarea anti COVID-19, este în curs de investigare ipoteza reacțiilor autoimune de novo apărute postvaccinare, pentru a căror analiză am efectuat o sinteză sistematică extensivă a literaturii de specialitate internațională (atât baze de date, cât și „literatura gri”) în vederea identificării studiilor populaționale de farmacovigilență efectuate pe loturi mari de pacienți care evaluează incidența patologiilor autoimune apărute după vaccinare ARNm la subiecți anterior sănătoși.

## Bibliografie

1. List of epidemics and pandemics - Wikipedia [Internet]. [cited 2025 May 11]. Available from: [https://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_epidemics\\_and\\_pandemics](https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_epidemics_and_pandemics)
2. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cited 2025 May 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
3. Speiser DE, Bachmann MF. Covid-19: Mechanisms of vaccination and immunity. *Vaccines* (Basel) [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 May 11];8(3):1–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32707833/>
4. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 May 11];5(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31565247/>
5. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 3. *Arthritis and Rheumatology* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 May 11];73(10):e60–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34346564/>
6. Ray P, Black S, Shinefield H, Dillon A, Carpenter D, Lewis E, et al. Risk of rheumatoid arthritis following vaccination with tetanus, influenza and hepatitis B vaccines among persons 15-59 years of age. *Vaccine* [Internet]. 2011 Sep 2 [cited 2025 May 11];29(38):6592–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21763385/>
7. First person to get Covid vaccine is happy to inspire others [Internet]. [cited 2025 May 11]. Available from: <https://www.bbc.com/news/uk-england-coventry-warwickshire-59566578>
8. STRATEGIE 27/11/2020 - Portal Legislativ [Internet]. [cited 2025 May 11]. Available from: <https://legislatie.just.ro/Public/DetaliuDocumentAfis/234095>
9. Pfizer and BioNTech Receive U.S. FDA Approval for 2023-2024 COVID-19 Vaccine | Pfizer [Internet]. [cited 2025 May 11]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-receive-us-fda-approval-2023-2024-covid>
10. Baicus C, Delcea C, **Pinte L**, Dan GA. Hyper-inflammation after COVID-19 mRNA vaccination: at the crossroads of multisystem inflammatory disease and adult-onset Still's disease. Does terminology matter? *Rom J Intern Med* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 May 11];60(1):3–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34487678/>
11. **Pinte L**, Dima A, Draghici A, Caraghiulea M, Zamfir-Gradinaru IA, Baicus C. Autoimmunity, a relevant exclusion criterion in the development of mRNA-based compounds: A systematic review of clinical trials registries. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 May 11];23(12):103670. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997224001617?via%3Dihub>
12. SurveyMonkey: The World's Most Popular Survey Platform [Internet]. [cited 2025 May 11]. Available from: <https://www.surveymonkey.com/>

13. Eysenbach G. Improving the quality of web surveys: The Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES). *J Med Internet Res* [Internet]. 2004 Sep 29 [cited 2025 May 11];6(3):e132. Available from: <https://www.jmir.org/2004/3/e34>
14. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2025 May 11];61(4):344–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18313558/>
15. **Pinte L**, Caraiola S, Balaban DV, Badea C, Mazilu D, Ionescu GD, et al. Covid-19 impact and vaccination willingness among romanian patients with autoimmune/immune-mediated diseases. *Healthcare (Switzerland)* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 May 11];9(12):1707. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9032/9/12/1707/htm>
16. **Pinte L**, Negoii F, Ionescu GD, Caraiola S, Balaban DV, Badea C, et al. Covid-19 vaccine does not increase the risk of disease flare-ups among patients with autoimmune and immune-mediated diseases. *J Pers Med* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 May 11];11(12):1283. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/12/1283/htm>
17. Liljequist D, Elfving B, Roaldsen KS. Intraclass correlation – A discussion and demonstration of basic features. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 May 11];14(7):e0219854. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0219854>
18. Katz MH. *Multivariable Analysis A Practical Guide for Clinicians and Public Health Researchers Third Edition-Multivariable Analysis: A Practical Guide for Clinicians and Public Health Researchers, Third Edition* Mitchell H. Katz Frontmatter More information. [cited 2025 May 11]; Available from: [www.cambridge.org](http://www.cambridge.org)
19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372. doi:10.1136/BMJ.N71
20. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training. <https://training.cochrane.org/handbook> (accessed 10 Aug 2024).
21. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med* 2010;152:726–32. doi:10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00232
22. MedCalc statistical software - free trial available [Internet]. [cited 2025 May 12]. Available from: <https://www.medcalc.org/index.php>