

Determinanti sociali e psicologici dell'esitazione vaccinale: l'esperienza COVID-19

Social and psychological determinants of vaccination hesitancy: The COVID-19 experience

Carlo Fabris,¹ Sandro Pirioni,¹ Lucia Casatta,¹ Beatrice D'Odorico,¹ Cristina Venuti,¹ Alberto Fragali,² Francesca Valent³

¹SIMG Udine; ²Dipartimento delle Cure Primarie, Distretto Sanitario - Udine;

³Dipartimento di Igiene e Salute Pubblica - Udine



Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Determinanti sociali e psicologici dell'esitazione vaccinale: l'esperienza COVID-19
Rivista SIMG 2024; 31(04):32-38.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

ABSTRACT Tra i fattori condizionanti l'insufficiente accettazione vaccinale, non è stata posta particolare attenzione al distress psicologico. Scopo del presente lavoro è stato quello di indagare i fattori demografici, clinici e sociali, in relazione alla salute mentale, nel condizionare l'esitazione vaccinale COVID-19. Sono stati reclutati retrospettivamente 421 pazienti (160 maschi, età mediana 63 anni), in carico a quattro MMG operanti nel Distretto di Udine. Ognuno dei partecipanti ha compilato durante la visita la scala di ZUNG; nel giro di due settimane ciascun paziente è stato ricontattato telefonicamente: sono stati somministrati il test DASS-21 e PHQ-9. Quindi è stata effettuata una valutazione completa dei dati demografici, fisiologici, sociali, clinici e della fragilità. Infine, è stata registrata la storia personale di pregressa infezione e vaccinazione COVID-19. I pazienti sono stati divisi fra chi ha ricevuto ≤ 2 dosi di vaccino (N=82), chi ha ricevuto 3 dosi (N=231) e chi ha ricevuto ≥ 4 dosi (N=108).

Alla regressione logistica multinomiale un'età >65 anni ($p<0.001$), una storia di neoplasia ($p=0.009$) sono risultate predittori di adesione vaccinale; una pregressa infezione COVID-19 ($p<0.001$), appartenenza ad un nucleo familiare con ≥ 3 componenti ($p=0.005$), uno score PHQ-9 >8 ($p=0.007$) sono risultati predire l'esitazione vaccinale. Una correlazione canonica significativa è stata riscontrata tra PHQ-9 ($p=0.003$) e DASS-21 stress ($p<0.001$) e la combinazione genere/età ($p<0.001$) e l'incertezza familiare ($p<0.001$). L'esitazione vaccinale sembra essere stata solo marginalmente influenzata dalle raccomandazioni delle autorità sanitarie. Tra i fattori condizionanti l'esitazione pare potersi attribuire una grande rilevanza a particolari condizioni sociali e ad una assente tranquillità emotiva.

Among factors involved in explaining insufficient vaccine acceptance, no particular attention has been posed to psychological distress. This study was performed to ascertain demographic, clinical, and social factors in conditioning COVID-19 vaccine hesitancy in relationship to mental health. In this retrospective study 421 unselected patients (160 males, median age 63), in charge to 4 GPs working in the district of Udine, were recruited. The Zung Depression Scale was administered during the visit; within two weeks, each patient was re-called: DASS-21 and PHQ-9 were administered. A complete assessment of demographic, physiologic, social, clinical data and frailty was performed. A detailed personal history of previous COVID-19 infection and vaccination was registered. Patients were divided into those who received ≤ 2 doses of vaccine (N=82), those who received 3 doses (N=231) and those who received ≥ 4 doses (N=108). At multinomial regression analysis age >65 years ($p<0.001$) and history of neoplasia ($p=0.009$) were independent predictors of vaccine adherence, while previous COVID-19 infection ($p<0.001$), family with ≥ 3 components ($p=0.005$) and PHQ-9 score >8 ($p=0.007$) act for hesitancy. A significant canonical correlation was detected between PHQ-9 ($p=0.003$) or DASS-21 Stress ($p<0.001$) and the combination of gender/age ($p<0.001$) or family uncertainty ($p<0.001$). COVID-19 vaccine hesitancy was only marginally influenced by the suggestions of Public Health Authorities. Among the factors conditioning hesitancy great relevance may be attributable to particular social conditions in relationship with the absence of a calm mental status.

Parole chiave/Key words: COVID-19, esitazione vaccinale, salute mentale

INTRODUZIONE

La vaccinazione anti COVID-19 ha contribuito ad attenuare gli effetti disastrosi della pandemia ma non ha ottenuto il risultato massimale sia per la disponibilità sub-ottimale che per la non totale accettazione.

Nonostante l'evidenza a supporto dell'efficacia e sicurezza dei vaccini anti COVID-19, molti sono stati

riluttanti a sottoporsi alla vaccinazione. Si definisce esitazione vaccinale sia un ritardo nell'accettazione che il suo rifiuto nonostante la disponibilità di servizi vaccinali: nel caso di rifiuto, questo non è completo ma è molto spesso un'accettazione ritardata. Pertanto, il grado di esitazione può non essere complementare al grado di accettazione.

In Italia, il completamento del ciclo primario è stato

collegato all'ottenimento del Green Pass determinando in alcuni pazienti una adesione forzata alla vaccinazione. Al contrario, le vaccinazioni booster, specialmente la seconda dose booster, non risultarono obbligatorie e furono il risultato di una libera scelta. In questo contesto, il sottoporsi o meno alla vaccinazione booster COVID-19 potrebbe suggerire più accuratamente rispetto al ciclo primario, i fattori collegati all'esitazione o rifiuto della vaccinazione COVID-19.^{1,2}

Diversi studi hanno indagato in merito all'esitazione vaccinale COVID-19,^{3,4} nella maggior parte dei casi prendendo in considerazione l'intenzione di vaccinarsi piuttosto che l'esatto grado di accettazione misurabile dal numero di dosi somministrate. L'esitazione vaccinale può dipendere da un gran numero di fattori:^{5,6} demografici come genere ed età, culturali come il grado di scolarizzazione, l'etnia, sociali come uno scarso reddito individuale, dubbi concernenti l'efficacia del vaccino, timore per gli effetti collaterali

e così via.⁷ L'Autorità Sanitaria ha suggerito con forza, per i soggetti considerati fragili (età >70 anni, patologie croniche, gravi handicap), il completamento del ciclo vaccinale con la seconda dose booster. Studiare l'accettazione vaccinale in questi pazienti potrebbe essere di particolare interesse, in quanto potrebbe avere conseguenze deleterie rispetto alla popolazione generale.¹

Tra i diversi fattori che potrebbero essere coinvolti nel determinare l'esitazione vaccinale, è stata posta poca attenzione allo stato emotivo ed allo stress psicologico,^{8,9} probabilmente a causa della difficoltà insita nell'indagare il disagio psicologico o alterazione della salute mentale. Queste condizioni, per essere indagate richiedono l'esecuzione di test valutativi lunghi e non sempre facilmente eseguibili.¹⁰

Questo studio è stato eseguito allo scopo di valutare retrospettivamente, nel contesto delle cure primarie, i fattori demografici, clinici e sociali condizionanti l'aderenza e l'esitazione nei confronti della

vaccinazione COVID-19. In particolare, si è voluta indagare l'esitazione vaccinale in relazione alla seconda dose booster.

MATERIALI E METODI

Pazienti

In questo studio retrospettivo sono stati reclutati 421 pazienti non selezionati (160 maschi, 261 femmine, età mediana 63 anni, range interquartile 50-71), in carico a 4 medici di medicina generale (MMG) operanti nel distretto sanitario di Udine. I pazienti sono stati arruolati dal 01/01/2023 al 30/06/2023 ed il loro motivo di accesso allo studio del MMG doveva essere non collegato alla patologia COVID-19. Dopo aver ottenuto un consenso informato scritto, veniva somministrata durante la visita la scala di ZUNG. Quindi, entro due settimane, ciascun partecipante allo studio veniva ricontattato telefonicamente; sono stati somministrati e registrati i valori del test DASS-21 e del test PHQ-9. La presenza ed il grado di fragilità sono stati valutati

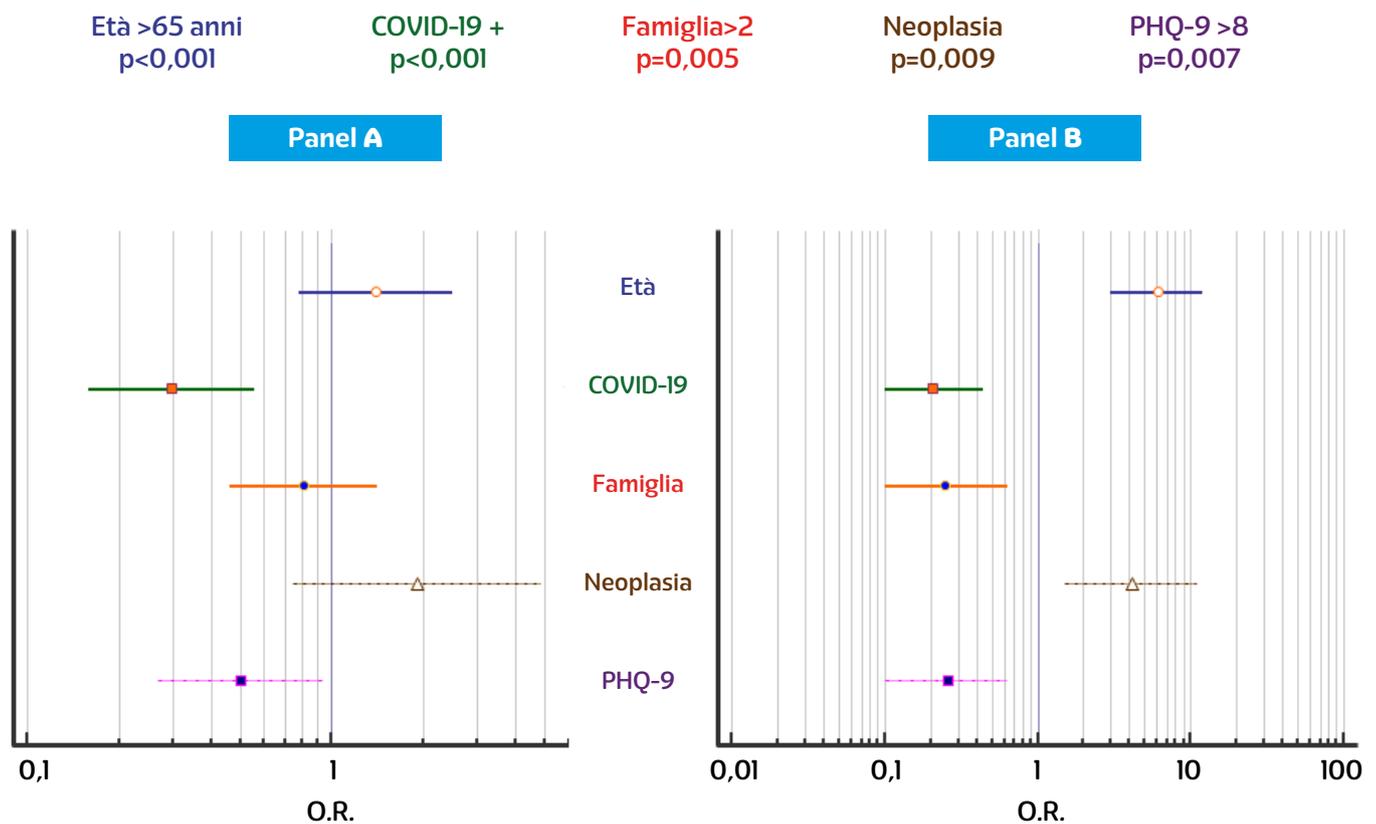


Figura 1 - Regressione logistica multinomiale per step effettuata allo scopo di identificare le variabili predittive indipendenti dell'aderenza vaccinale (≤2/3/≥4 dosi). Sono state incluse nell'analisi tutte le variabili presenti in Tabella 1. La Figura illustra le O.R. ed i 95% I.C. delle variabili in grado di predire in modo indipendente l'aver effettuato 3 versus ≤2 dosi (Panel A) e ≥4 versus ≤2 dosi (Panel B)

Tabella 1 - Associazione fra il numero delle dosi vaccinali ($\leq 2/3/\geq 4$) e le variabili demografiche, sociali, psicologiche, cliniche e le scale di fragilità

	Dosi ≤ 2 N=82	Dosi =3 N=231	Dosi ≥ 4 N=108	p
Maschi	29 (35.4)	88 (38.1)	43 (39.8)	0.536
Età >65 anni	22 (26.8)	88 (38.1)	83 (76.9)	<0.001
Abitanti un'area urbana	59 (72.0)	175 (75.8)	87 (80.6)	0.162
Etnia non-Caucasica	3 (3.7)	5 (2.2)	0 (0.0)	0.062
BMI >30 kg/m ²	13 (15.9)	37 (16.0)	10 (9.3)	0.162
Fumo pregresso o in atto	29 (35.4)	73 (31.6)	31 (28.7)	0.330
Consumo di alcol	34 (41.5)	101 (43.7)	43 (39.8)	0.769
Famiglia >2 componenti	37 (45.1)	77 (33.3)	12 (11.1)	<0.001
Famiglia con ≥ 3 componenti	28 (34.1)	63 (27.3)	8 (7.4)	<0.001
Incertezza lavorativa	26 (31.7)	59 (25.5)	15 (13.9)	0.003
Scolarità universitaria	24 (29.3)	61 (26.4)	27 (25.0)	0.518
Soggetto con basso reddito	24 (29.3)	65 (28.1)	25 (23.1)	0.322
ZUNG ≥ 43	29 (35.4)	80 (34.6)	36 (33.3)	0.764
DASS-21 Depressione ≥ 8	21 (25.6)	69 (29.9)	19 (17.6)	0.146
DASS-21 Ansia ≥ 8	15 (18.3)	47 (20.3)	10 (9.3)	0.067
DASS-21 Stress ≥ 8	40 (48.8)	106 (45.9)	38 (35.2)	0.049
DASS-21 totale ≥ 23	22 (26.8)	64 (27.7)	15 (13.9)	0.024
PHQ-9 ≥ 8	29 (35.4)	58 (25.1)	17 (15.7)	0.002
Malattia cardiovascolare	12 (14.6)	40 (17.3)	32 (29.6)	0.007
Iperensione arteriosa	18 (22.0)	70 (30.3)	52 (48.1)	<0.001
Diabete mellito	6 (7.3)	20 (8.7)	12 (11.1)	0.353
Malattia respiratoria cronica	11 (13.4)	29 (12.6)	11 (10.2)	0.482
BPCO	1 (1.2)	4 (1.7)	2 (1.9)	0.746
Nefropatia cronica	3 (3.7)	7 (3.0)	9 (8.3)	0.090
Ulcera peptica	3 (3.7)	4 (1.7)	4 (3.7)	0.884
Malattia reumatologica cronica	4 (4.9)	18 (7.8)	10 (9.3)	0.268
Terapia immunosoppressiva in corso	4 (4.9)	8 (3.5)	3 (2.8)	0.449
Malattia neurologica cronica	4 (4.9)	16 (6.9)	4 (3.7)	0.641
Storia di neoplasia	6 (7.3)	29 (12.6)	27 (25.0)	<0.001
Storia di chemioterapia	0 (0.0)	5 (2.2)	9 (8.3)	<0.001
Demenza lieve	1 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.9)	0.872
Malattia psichiatrica cronica	10 (12.2)	32 (13.9)	13 (12.0)	0.932
Epatopatia cronica	3 (3.7)	10 (4.3)	5 (4.6)	0.749
Storia di lombalgia cronica	23 (28.0)	65 (28.1)	28 (25.9)	0.724
Non pregressa infezione COVID-19	14 (17.1)	96 (41.6)	55 (50.9)	<0.001
Punteggio scala di fragilità CSHA >2	23 (28.0)	57 (24.7)	44 (40.7)	0.033
IADL ≤ 7	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.9)	0.353
Pregresse fratture da fragilità	1 (1.2)	3 (1.3)	4 (3.7)	0.181

CSHA= Canadian Society Health and Aging; IADL= Attività strumentali della vita quotidiana. I dati sono presentati come numeri assoluti e frequenze (percento).

L'analisi statistica è stata effettuata tramite il test del chi quadro per trend lineare.

In bold le differenze significative tra i gruppi di studio.

utilizzando la scala di fragilità clinica della Società Canadese della Salute ed Invecchiamento (CSHA) e la valutazione delle attività strumentali della vita quotidiana (IADL). Infine, per ogni paziente è stata registrata la storia dettagliata personale di pregressa infezione e vaccinazione COVID-19. Ogni paziente ha fornito il consenso scritto informato.

Metodi

La scala di ZUNG di autovalutazione della depressione consta di 20 quesiti concernenti sintomi relativi ad un eventuale stato depressivo presente nell'ultima settimana. Per ogni quesito si ottiene un punteggio di 1 (mai), 2 (raramente), 3 (frequentemente), 4 (quasi sempre).

Il test DASS-21 consiste in 21 affermazioni concernenti la presenza, durante l'ultima settimana, di sintomi collegabili alla depressione, ansia e stress.

A ciascuna affermazione può essere attribuito uno fra questi scores: 0 (mai), 1 (raramente), 2 (frequentemente), 3 (molto frequentemente). Il questionario PHQ-9 sulla depressione è composto da 9 quesiti che ricercano in merito alla presenza, nelle ultime due settimane, di sintomi collegabili alla depressione.

A ciascun interrogativo può essere assegnato un punteggio di 0 (mai), 1 (raramente), 2 (frequentemente), 3 (molto frequentemente). Nell'eseguire il test ne può essere aggiunto un altro concernente la possibile presenza di difficoltà interpersonali in relazione ai quesiti.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando i software BMDP, STATA e MEDCALC. Le variabili continue sono state espresse come mediane (range interquartile); le variabili categoriche come numeri assoluti e frequenze (percento). L'associazione fra le variabili categoriche è stata effettuata tramite il test del chi quadro per trend lineare. La regressione multinomiale per step è stata effettuata per identificare le variabili in grado di predire in modo indipendente il completamento del ciclo vaccinale o l'effettuazione della seconda dose booster rispetto alla vaccinazione incompleta o alla non vaccinazione. La regressione logistica per step è stata utilizzata allo scopo di identificare le variabili in grado di predire in modo indipendente l'effettuazione della seconda vaccinazione booster. La correlazione canonica è stata utilizzata allo scopo di individuare le maggiori associazioni tra le variabili della sfera emotiva ed i più im-

Tabella 2 - Identificazione delle variabili in grado di predire in modo indipendente una completa aderenza vaccinale (≥4 dosi di vaccino)

	Coefficiente	E.S.	Coefficiente/E.S.	O.R.	95% I.C.	p
Età >65 anni	1.609	0.270	5.96	5.00	2.94-8.50	<0.001
Infezione COVID-19 (a domicilio)	-0.517	0.254	-2.04	0.60	0.36-0.98	
Infezione COVID-19 (ricovero)	-10.68	45.20	-0.24	0.01	0.00-0.02	0.004
Famiglia con ≥3 componenti	-1.123	0.414	-2.71	0.32	0.14-0.73	0.001
Storia di neoplasia	0.947	0.325	2.91	2.58	1.36-4.89	0.008
Punteggio DASS 21 >24	-0.892	0.352	-2.53	0.41	0.20-0.82	0.009

Regressione logistica per step.

Sono state incluse nell'analisi tutte le variabili presenti nella Tabella 1. E.S.= errore standard; O.R.= Odd ratio; I.C.= intervallo di confidenza

portanti predittori di aderenza alla vaccinazione. L'analisi delle corrispondenze multiple è stata adottata per determinare le corrispondenze tra differenti predittori di aderenza vaccinale ed il numero di vaccinazioni effettuate.

giore adesione vaccinale è stata predetta da un'età >65 anni (p<0.001) e da una storia di neoplasia (p=0.009), mentre l'aver contratto precedentemente l'infezione COVID-19 (p<0.001), il vivere in una famiglia con ≥3 componenti (p=0.005) ed

un PHQ-9 score >8 (p=0.007) hanno favorito l'esitazione vaccinale.

Effettuazione della seconda dose booster

Un'analisi specifica è stata condotta per

RISULTATI

Infezione e vaccinazione

La vaccinazione anti COVID-19 è stata effettuata in 388 soggetti (92.2%) (150 maschi, 238 femmine, età mediana 64.0 anni, range interquartile 50.3-71.6), mentre non è stata effettuata in 33 soggetti (7.8%) (10 maschi, 23 femmine, età mediana 59.4 anni, range interquartile 46.3-64.7). Due pazienti (0.5%) hanno ricevuto una dose di vaccino, 47 (11.2%) due dosi, 231 (54.9%) tre dosi, 102 (24.2%) quattro dosi e 6 (1.4%) cinque dosi. In 165 soggetti (39.2%) l'infezione sintomatica COVID-19 non era stata precedentemente contratta, mentre 256 (60.8%) avevano avuto la malattia (8 furono ospedalizzati).

Allocazione dei soggetti in tre gruppi

La popolazione oggetto dello studio è stata classificata in tre gruppi: quelli che hanno ricevuto ≤2 dosi di vaccino (N=82), quelli che hanno ricevuto 3 dosi (N=231), quelli che hanno ricevuto ≥4 dosi (N=108). La **Tabella 1** illustra le caratteristiche demografiche, sociali e cliniche così come i risultati dei test ZUNG, DASS-21 e PHQ-9 in base al numero di dosi vaccinali ricevute. La regressione multinomiale per step è stata effettuata allo scopo di identificare i predittori indipendenti di una vaccinazione completa (3 dosi - **Figura 1A**) o dell'aver ricevuto anche la seconda dose booster (≥4 dosi - **Figura 1B**). Nell'analisi sono state incluse tutte le variabili considerate. Una mag-

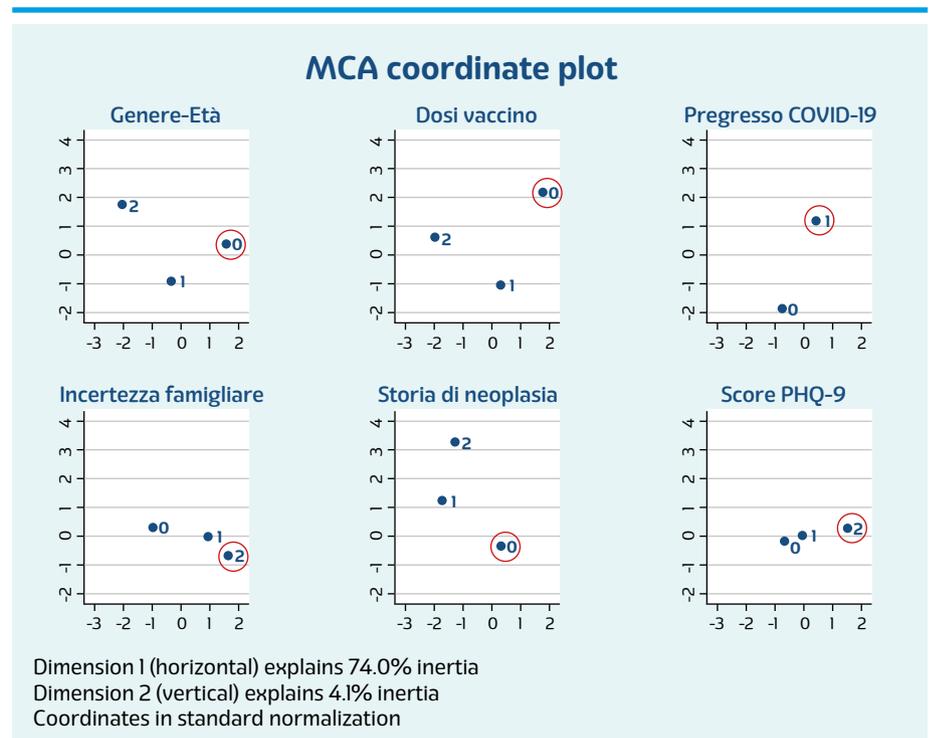


Figura 2 - Analisi delle corrispondenze multiple. Le variabili sono:
la combinazione genere-età (0=donne di età ≤65 anni, 1=donne di età >65 anni e maschi di età ≤65 anni, 2=maschi di età >65 anni); dosi di vaccino (0=≤2, 1=3, 2=≥4);
pregressa infezione COVID-19 (0=no, 1=sì); incertezza famigliare (somma del numero dei componenti il nucleo famigliare con l'incertezza lavorativa:
0=completamente assente, 1=presente almeno in parte, 2=completamente presente);
storia di neoplasia (somma dello score di malattia neoplastica e di trattamento chemioterapico; 0=assente, 1=pregressa, 2=attiva); punteggio PHQ-9 (0=≤3, 1=4-8, 2=≥9).
I cerchi rossi indicano le corrispondenze tra i gruppi.

Tabella 3 - Associazione tra la completa aderenza vaccinale o l'assenza di depressione e la combinazione genere/età, la pregressa infezione COVID-19, l'incertezza famigliare e la storia di neoplasia

	F≤65 anni N=142	F>65/M≤65 anni N=205	M>65 anni N=74	P
Dosi vaccino ≥4 (%)	16 (11.3)	58 (28.3)	34 (45.9)	<0.001
PHQ-9≤7 (%)	99 (69.7)	154 (75.1)	64 (86.5)	0.009
	No COVID-19 N=165	COVID-19 a casa N=248	COVID-19 ospedale N=8	
Dosi vaccino ≥4 (%)	55 (33.3)	53 (21.4)	0 (0.0)	0.002
PHQ-9≤7 (%)	135 (81.8)	178 (71.8)	4 (50.0)	0.002
	Bassa incertezza N=242	Media incertezza N=80	Alta incertezza N=99	
Dosi vaccino ≥4 (%)	83 (34.3)	10 (12.5)	15 (15.2)	<0.001
PHQ-9≤8 (%)	211 (87.2)	63 (78.7)	74 (74.7)	0.004
	No neoplasia N=359	Neoplasia pregressa N=48	Neoplasia attuale N=14	
Dosi vaccino ≥4 (%)	81 (22.6)	18 (37.5)	9 (64.3)	<0.001
PHQ-9≤8 (%)	295 (82.2)	41 (85.4)	12 (85.7)	0.545

L'incertezza famigliare è stata costruita sommando il numero dei componenti della famiglia con l'incertezza lavorativa (0=completamente assente/3=completamente presente). I dati sono presentati come numeri assoluti e frequenze (percento).

L'analisi statistica è stata effettuata tramite il test del chi quadro per trend lineare. F= femmine; M=maschi

ricercare i determinanti dell'effettuazione della seconda dose booster rispetto all'aver fatto un numero inferiore di dosi vaccinali (≤3 dosi, N=313). Tramite la regressione logistica per step, includendo nell'analisi tutte le variabili studiate, si sono identificati i predittori indipendenti dell'effettuazione di ≥4 dosi vaccinali (Tabella 2). L'età >65 anni (p<0.001) e la storia di neoplasia (p=0.008) sono risultati gli unici fattori favorevoli l'adesione vaccinale, mentre una precedente infezione COVID-19 (p=0.004), un numero di componenti il nucleo famigliare ≥3 (p=0.001) ed uno score DASS-21 >24 (p=0.009) hanno favorito l'esitazione vaccinale.

Correlazione canonica e corrispondenze multiple

Al fine di migliorare l'analisi dei dati si è costruita una combinazione fra genere ed età dei soggetti a costituire tre gruppi: a) donne di età ≤65 anni, b) donne di età >65 anni e maschi di età ≤65 anni, c) maschi di età >65 anni. Inoltre, un nuovo parametro è stato ottenuto sommando il numero dei componenti il nucleo famigliare con la progressiva precarietà lavorativa, variabile denominata incertezza famigliare. Si è dimostrata una forte associazione negativa tra l'aver eseguito la seconda dose booster o l'aver uno score PHQ-9 basso e l'essere donne giovani,

una pregressa infezione COVID-19 e l'incertezza famigliare (Tabella 3). La storia di neoplasia si è associata all'aderenza vaccinale ma non allo score PHQ-9. La Tabella 4 illustra i risultati della correlazione canonica tra i componenti del test DASS-21 ed il test PHQ-9 nel primo set e la presenza di una pregressa infezione COVID-19, lo score genere/età, l'incertezza famigliare e la storia di neoplasia nel secondo set. Si è osservata una forte correlazione fra le variabili del primo e del secondo set. La Figura 2 evidenzia una elevata corrispondenza tra un basso numero di dosi vaccinali, una pregressa infezione COVID-19, l'essere una donna di ≤65 anni, l'incertezza famigliare, l'assenza di una storia di neoplasia ed uno score PHQ-9 >8.

DISCUSSIONE

L'esecuzione di due dosi (ciclo primario) permetteva in Italia, nel periodo pandemico, l'ottenimento di una certificazione temporanea; l'esecuzione di tre dosi (ciclo completo) permetteva il rilascio di una certificazione illimitata. L'esecuzione di quattro o più dosi booster era raccomandata dalle Autorità di Salute Pubblica per i soggetti a rischio.

In questo studio solo 35/421 (8.3%) dei soggetti non ha completato il ciclo primario rifiutando la vaccinazione. La mag-

gioranza (278/421, 66.0%) ha eseguito il ciclo primario (due dosi) o completo (tre dosi). In 108/421 (25.7%) soggetti è stata effettuata più di una dose booster. Questi dati sono consistenti con quelli della letteratura considerando che la maggior parte dei nostri pazienti aveva un'età ricompresa tra 50-70 anni.^{11,12} Pertanto, per gli scopi dello studio, e considerando il ruolo interferente della certificazione green pass, i soggetti sono stati divisi in tre gruppi: rifiuto/forte esitazione (≤2 dosi), acquisizione formale (3 dosi), aderenza vaccinale (≥4 dosi).

Si è riscontrata una forte correlazione negativa tra l'occorrenza di una pregressa infezione COVID-19 ed il numero di dosi di vaccino effettuate: questo riscontro non è inaspettato in quanto una pregressa infezione era considerata equipollente alla vaccinazione. Si potrebbe supporre che l'aderenza degli individui alla vaccinazione sia stata influenzata dalle raccomandazioni degli esponenti della salute pubblica e che pertanto i soggetti più fragili siano stati maggiormente vaccinati. Si è osservata una forte associazione fra il numero di dosi di vaccino ed un'età più avanzata, la presenza di malattie cardiovascolari e la storia di neoplasia. Tuttavia, sorprendentemente, non si è riscontrata alcuna associazione con altre importanti malattie croniche quali le malattie respiratorie

croniche, il diabete mellito, le nefropatie croniche, le malattie reumatologiche, le epatopatie croniche e le condizioni di immunosoppressione. Questa osservazione suggerisce che le autorità di salute pubblica non sono state in grado di convincere efficacemente i pazienti a maggior rischio clinico nei confronti della malattia. Al contrario, i determinanti sociali si sono dimostrati essere fortemente associati al numero delle dosi di vaccino somministrate. Inoltre, si è osservata una completa aderenza alle politiche di vaccinazione nei pazienti nei quali erano assenti instabilità emotiva e sintomi depressivi. All'analisi multivariata, eseguita sia dividendo le dosi vaccinali in tre ($\leq 2/3/\geq 4$) o due ($\leq 3/\geq 4$) gruppi, l'età si è dimostrata il fattore principale nel determinare l'aderenza vaccinale. Tra le variabili cliniche solo una storia di neoplasia è risultata associarsi ad un maggior numero di dosi vaccinali, mentre l'influenza di altre variabili cliniche, come la presenza di malattie cardiovascolari, non è stata confermata quando aggiustata per l'età dei pazienti. La pregressa infezione COVID-19 si è dimostrata favorire l'esitazione vaccinale, in modo direttamente proporzionale alla gravità dell'infezione come evidenziato dalla regressione logistica. Infine, forti predittori di esitazione vaccinale si sono rivelati l'appartenere ad una famiglia con tre o più membri e l'aver dei punteggi più elevati dei test DASS-21/PHQ-9. La relazione tra l'aderenza o l'esitazione vaccinale ed i fattori socio-economici è stata indagata in modo estensivo:

l'incertezza lavorativa, l'etnia non caucasica, una bassa scolarità sono stati ripetutamente collegati all'esitazione vaccinale.^{2,3,13} È possibile che la forte relazione tra il numero di membri della famiglia e l'esitazione vaccinale possa rappresentare la somma di altri determinanti sociali quali la scarsità di risorse economiche, più bassi livelli educazionali, e così via. Non si può escludere che altre reazioni psicologiche ed il rifiuto di interferenze esterne nel nucleo familiare inducano una riluttanza a vaccinarsi.^{14,15} In effetti l'esitazione vaccinale parentale associata alla presenza di distress psicologico può agire su tutti i componenti della famiglia.¹⁶ In ogni caso, i risultati almeno in parte inaspettati del nostro studio suggeriscono che la composizione del nucleo familiare gioca un ruolo cruciale nell'influenzare l'aderenza vaccinale dei componenti stessi della famiglia. La pandemia COVID-19 ha determinato nella popolazione un grande aumento di disturbi della sfera psichica, quali ansia, stress e depressione.¹⁷ È possibile che uno stato mentale alterato, anche in modo subclinico ad una iniziale valutazione, possa influenzare l'esitazione vaccinale. Questo tipo di osservazioni sono state riportate precedentemente in altri studi,^{8,9,18,19} ma quello che è nuovo nel presente lavoro è il riscontro che il distress psicologico agisce in modo sinergico con altri semplici parametri demografici e sociali.²⁰ In precedenti studi,¹² è stato riportato che le donne sono più esitanti degli uomini, così come i soggetti più giovani. In questo studio i maschi anziani sono

risultati più aderenti, le donne giovani maggiormente esitanti; in modo similare, i primi si sono rivelati presentare meno sintomi di tipo depressivo, mentre un comportamento opposto si è riscontrato nelle seconde. Inoltre, vivere da soli con una occupazione stabile è associato ad assenza di ansia e depressione e con una più elevata aderenza vaccinale; al contrario i componenti di una famiglia nella quale coesiste incertezza lavorativa sono risultati più depressi ed esitanti. Si può ipotizzare una tipologia di individuo che rifiuta o perlomeno esita di fronte alla vaccinazione? La risposta a questo quesito è veramente difficile, dal momento che il numero delle variabili coinvolte e dei fattori influenzanti è probabilmente illimitato. In questo lavoro abbiamo cercato di stabilire una corrispondenza tra l'esitazione vaccinale e le variabili ad essa collegate in modo più rilevante: l'esitazione si manifesta più frequentemente in una donna di età inferiore a 65 anni, con pregressa infezione COVID-19, appartenente ad una famiglia con più componenti e/o difficoltà lavorative, con sintomi di depressione e senza una storia precedente di neoplasia. Questo studio presenta alcuni limiti. Sebbene si sia cercato di reclutare i pazienti in modo non selezionato, tuttavia potrebbe esserci stata una selezione involontaria in relazione alla facilità ed alla modalità di accesso allo studio del MMG. In effetti è stato reclutato un numero maggiore di persone di genere femminile e questo corrisponde alla prevalenza di donne rispetto agli uomini negli accessi al MMG. Se da

Tabella 4 - Correlazione canonica tra gli indici di sofferenza psicologica (depressione, ansia, stress: primo Set) e le variabili in grado di predire l'esitazione vaccinale (pregressa infezione COVID-19, la combinazione genere/età, l'incertezza famigliare, la storia di neoplasia: secondo Set)

Primo set	R2 1° Set	R2 1°-2° set	p	p	R2 2°-1° set	R2 2° Set	Secondo set
DASS-21 Depressione	0.619	0.009	0.415	0.275	0.012	0.010	Infezione COVID-19
DASS-21 Ansia	0.555	0.015	0.178	<0.001	0.048	0.106	Genere/età
DASS-21 Stress	0.620	0.047	<0.001	<0.001	0.046	0.100	Incetezza famigliare
PHQ-9	0.504	0.037	0.003	0.664	0.006	0.011	Storia di neoplasia
			0.001				

Pregressa infezione COVID-19: 0=no, 1=si a casa, 2=si ospedale; genere/età: 0=femmina ≤ 65 anni, 1=femmina >65 anni/maschio ≤ 65 anni, 2=maschio >65 anni; l'incetezza famigliare è stata calcolata sommando il numero dei componenti della famiglia con l'incetezza lavorativa (0=assente/3=completamente presente); storia di neoplasia sommando i punteggi (0=no, 1=pregressa, 2=in atto) di malattia neoplastica e trattamento chemioterapico.

R2 1° Set: correlazione multipla al quadrato di ciascuna variabile nel primo set con tutte le altre variabili di questo set; R2 2° Set: correlazione multipla al quadrato di ciascuna variabile nel secondo con tutte le altre variabili di questo set; R2 1°-2° Set: correlazione multipla al quadrato di ciascuna variabile nel primo set con tutte le altre variabili del secondo set; R2 2°-1° Set: correlazione multipla al quadrato di ciascuna variabile nel secondo set con tutte le altre variabili del primo set.

una parte uno studio retrospettivo può avere dei vantaggi in quanto per ciascun soggetto si è potuto registrare il numero esatto di dosi vaccinali eseguite e non la propensione alla vaccinazione, al contrario altre variabili, specialmente quelle concernenti lo stato psicologico, avrebbero potuto subire variazioni nel tempo. In ogni caso, alcune suggestioni ed associazioni illustrate in questo studio potrebbero essere d'interesse, specialmente nel programmare future campagne vaccinali.

In conclusione, l'esitazione vaccinale si è dimostrata essere un modello interessante per studiare l'aderenza vaccinale nella popolazione. Essa è stata solo marginalmente influenzata dai suggerimenti delle autorità di salute pubblica.

Tra i fattori condizionanti l'esitazione vaccinale si può attribuire grande importanza a particolari condizioni sociali in associazione alla mancanza di una serenità di mente. I MMG sono fortemente coinvolti nell'implementare le vaccinazioni fra i loro assistiti; pertanto, le suggestioni che emergono da questo lavoro potrebbero aggiungere conoscenze utili nel promuovere la vaccinazione fra i loro pazienti.

Bibliografia

1. Ayyalasomayajula S, et al. A systematic review on sociodemographic, financial and psychological factors associated with COVID-19 vaccine booster hesitancy among adult population. *Vaccines (Basel)* 2023;11:623
2. Shah A, et al. COVID-19 vaccine and booster hesitation around the world: A literature review. *Front Med* 2022;9:1054557.
3. Anakpo G, et al. Hesitancy of COVID-19 vaccines: rapid systematic review of the measurement, predictors, and preventive strategies. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18:2074716.
4. Dhanani LY, et al. A meta-analysis of COVID-19 vaccine attitudes and demographic characteristics in the United States. *Public Health* 2022;207:31-38.
5. Terry E, et al. Factors associated with COVID-19 vaccine intentions during the COVID-19 pandemic; a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *BMC Public Health* 2022;22:1667.
6. Peters MDJ. Addressing vaccine hesitancy and resistance for COVID-19 vaccines. *Int J Nurs Stud* 2022;131:104241.
7. Pires C. Global Predictors of COVID-19 Vaccine Hesitancy: A Systematic Review. *Vaccines* 2022;10:1349
8. Penner F, et al. COVID-19 vaccine hesitancy, vaccination, and mental health: A national study among U.S. parents. *Curr Psychol* 2023;1-11.
9. Batty GD, et al. Pre-pandemic mental and physical health as predictors of COVID-19 vaccine hesitancy: evidence from a UK-wide cohort study. *Ann Med* 2022;54:274-82.
10. El-Den S, et al. The psychometric properties of depression screening tools in primary healthcare settings: A systematic review. *J Affect Disord* 2018;225:503-22.
11. Gori D, et al. COVID-19 Vaccine Refusal and Delay among Adults in Italy: Evidence from the OBVIOUS Project, a National Survey in Italy. *Vaccines* 2023;11:839-58
12. Steinert JI, et al. COVID-19 vaccine hesitancy in eight European countries: Prevalence, determinants, and heterogeneity. *Sci Adv* 2022; 8: eabm9825.
13. Borga LG, et al. Characteristics associated with COVID-19 vaccine hesitancy. *Sci Rep* 2022;12:12435.
14. Alimoradi Z, et al. Worldwide estimation of parental acceptance of COVID-19 vaccine for their children: a systematic review and meta-analysis. *Vaccines* 2023;11:533-66
15. Postiglione M, et al. Analysis of the COVID-19 vaccine willingness and hesitancy among parents of healthy children aged 6 months-4 years: a cross-sectional survey in Italy. *Front Public Health* 2023;11 1241514.
16. Xu Y, et al. Parental psychological distress and attitudes towards COVID-19 vaccination: A cross-sectional survey in Shenzhen, China. *J Affect Disord* 2021;292:552-58.
17. Probst-Hensch N, et al. Depression trajectories during the COVID-19 pandemic in the high-quality health care setting of Switzerland: the COVCO-Basel cohort. *Public Health* 2023;217:65-73.
18. Sekizawa Y, et al. Association between COVID-19 vaccine hesitancy and generalized trust, depression, generalized anxiety, and fear of COVID-19. *BMC Public Health* 2022;22:126.
19. Kollamparambil U, et al. Mental distress, COVID19 vaccine distrust and vaccine hesitancy in South Africa: A causal mediation regression analysis. *PLoS One* 2023 18 e0278218.
20. Yuan J, et al. Can psychological distress account for the associations between COVID-19 vaccination acceptance and socio-economic vulnerability? *Appl Psychol Health Well Being* 2023;15:1583-1602.